



Schlussbericht

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Standort: Airway Research Center North

Partner: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Förderkennzeichen: DZL8200103

Förderperiode: 1.10.2011 – 31.12.2015

Autoren: Prof. Dr. Thomas Roeder, Dr. Jörn Bullwinkel

Gefördert durch



Hinweis: Die Abschnitte I und III/1 beschreiben übergreifende Aspekte und sind bei allen DZL-Partnern weitgehend textgleich.

Sachbericht des Verwendungsnachweises/Schlussbericht

Zuwendungsempfänger: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Förderkennzeichen: 82DZL00103

Laufzeit des Vorhabens : 01.10.2011 – 31.12.2015

Berichtszeitraum: 01.10.2011 – 31.12.2015

I. Kurze Darstellung des Vorhabens

Aufgabenstellung und Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Erkrankungen der Lunge liegen weltweit auf Platz zwei bezüglich Morbidität und Mortalität. Die Weltgesundheitsorganisation verzeichnet vier Lungenkrankheiten unter den zehn wichtigsten Todesursachen und jeder fünfte Todesfall wird durch eine Erkrankung der Lunge verursacht oder ist auf eine solche zurückzuführen. Die European Respiratory Society schätzt die direkten und indirekten Kosten aller Lungenkrankheiten auf mehr als 100 Milliarden Euro pro Jahr allein in Westeuropa. Für die meisten dieser Krankheiten besteht die momentan verfügbare Behandlung lediglich aus Mitteln zur symptomatischen Entlastung, bietet jedoch keine Heilung. Darüber hinaus werden die Verbreitung und die ökonomische Belastung durch Lungenerkrankungen in Zukunft voraussichtlich immer weiter ansteigen. Aus diesen Gründen ist es wichtiger denn je, neue Ansätze zur Bekämpfung von Lungenkrankheiten zu entwickeln, und zwar im Hinblick auf Prävention, Diagnose und Therapien.

Die Bundesregierung hat daher in ihrem Rahmenprogramm Gesundheitsforschung die Lungenkrankheiten als Volkskrankheit zu einem Schwerpunkt erklärt und 2010 zur Einrichtung eines deutschen Zentrums für Lungenforschung aufgerufen. Infolge eines kompetitiven Verfahrens hat in das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL), ein Zusammenschluss von 22 führenden universitären und außeruniversitären Institutionen, 2011 die Arbeit aufgenommen um neue innovative Therapien für Patienten mit

- Schlussbericht -

Lungenerkrankungen zu entwickeln. Durch die enge Verzahnung von Grundlagen- und klinischer Forschung im DZL können wichtige therapeutische Fortschritte rascher erzielt werden als dies im Alleingang möglich wäre. Im Mittelpunkt steht hierbei die translationale Forschung, also die Umsetzung von wissenschaftlichen Erkenntnissen aus dem Labor in praktische Anwendungen, welche einen direkten Einfluss auf die menschliche Gesundheit und das Wohlbefinden haben. Die Mission des DZL ist die „translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen“, durch Einbeziehung der gesamten „bench-to bedside“-Kette in das Forschungsprogramm: von der Erforschung der molekularen „Fußabdrücke“ und Signalwegen der Krankheiten in verschiedenen Labor- und Tiermodellen bis zur Nutzung der daraus gewonnenen Daten zur Entwicklung und Umsetzung klinischer Studien sowie für die Patientenversorgung. Das DZL fokussiert sich dabei schwerpunktmäßig auf acht Krankheitsbereiche („Disease Areas“): Asthma und Allergien, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), zystische Fibrose (Mukoviszidose), Lungenentzündung und akutes Lungenversagen, diffus-parenchymatöse Lungenerkrankungen, Lungenhochdruck, Lungenkrebs und Lungenerkrankungen im Endstadium.

Lungenerkrankungen sind komplexer Natur, da sie die Atemwege, das Lungengewebe und die Blutgefäße in Mitleidenschaft ziehen können. Nichtsdestotrotz gibt es wesentliche mechanistische Überschneidungen bezüglich der Initiierung sowie des Verlaufs von Lungenerkrankungen, aus denen sich der integrative Forschungsansatz des DZL entwickelt hat, um lungentypische Krankheitsprozesse zu untersuchen:

- Im Mittelpunkt stehen zum einen Entzündungsprozesse, die bei infektiösen und nicht-infektiösen Lungenerkrankungen gleichermaßen Bedeutung haben
- Zudem werden Reparaturprozesse erforscht, die es der Lunge ermöglichen sollten, sich fast komplett zu regenerieren.
- Ein dritter Schwerpunkt sind Proliferationsprozesse (überschießendes Zellwachstum), die bei gutartigen und bösartigen Lungenerkrankungen vorkommen und die den an filigrane Strukturen gebundenen Gasaustausch maßgeblich beeinträchtigen können.

- Schlussbericht -

Dieser DZL-spezifische Forschungsansatz in Kombination mit den im DZL geschaffenen Infrastrukturen dient der besseren Vermittlung von Forschungserkenntnissen zwischen den Disease Areas und damit der schnelleren Umsetzung in Behandlungsmethoden für unterschiedliche Erkrankungen.

Im Rahmen des DZL-Forschungsprogramms nimmt die Förderung der durch DZL-Wissenschaftler initiierten innovativen Studien der Phase I und II in einem kompetitiven Verfahren einen hohen Stellenwert ein. Die Zweckbindung dieses Budgets und die jährlich stattfindende Ausschreibung für neue Studien erlaubt eine umgehende Förderung von innovativen klinischen Studien, die auf neuesten Erkenntnissen beruhen. Im DZL 1.0 wurden sieben klinische Studien mit einer Gesamtsumme von 2.3 Mio. Euro gefördert.

Als Schnittstelle zur Öffentlichkeit und zur Aufklärung über Prävention-, Diagnose- und Therapiemöglichkeiten übernimmt der vom DZL finanziell unterstützte Lungeninformationsdienst (LID) am Helmholtz Zentrum München eine wichtige Aufgabe. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit wird zudem eine online Studienplattform aufgebaut, über die sich Patienten und Angehörige über laufende Studien an den DZL Standorten informieren bzw. Interesse an einer Studienteilnahme bekunden können.

Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die DZL- interne Kommunikation wird auf der Ebene des Vorstandes sowie der Koordination der Standorte, Disease Areas, Plattformen und auf Arbeitsgruppenebene kontinuierlich gefördert. In diesem Zusammenhang hat sich das vom DZL Vorstand etablierte Jahrestreffen aller DZL Mitglieder besonders gut bewährt. Mit über 400 Teilnehmern und mehr als 200 Postern im Jahr 2015 bietet das Jahrestreffen ein erfolgreiches Forum zur Darstellung der Forschungsfortschritte und der weiteren Vernetzung. Das vom DZL gesponserte internationale Symposium (internationale Referenten und Teilnehmer) findet ebenfalls im jährlichen Turnus statt und steht in der Regel unter einem spezifischen Motto. Beide

- Schlussbericht -

Konferenzen wechseln zwischen den Standorten und tragen somit auch zur Vernetzung der Forschung zwischen den Standorten und Kooperationsanbahnung mit externen/internationalen Partnern bei.

Auf der Ebene des DZL-Vorstands und der Standortkoordination finden jeweils am Montag und Donnerstag protokollierte Telefonkonferenzen statt. Die Donnerstagskonferenzen zwischen den Standortkoordinatoren und dem Fördermittelmanagement des Helmholtz Zentrums München (HMGU) dienen der effektiven Administration des DZL mit entsprechender Verteilung anliegender Aufgaben und Vorbereitung der Montagskonferenzen. Die Montagskonferenzen zwischen den Standortdirektoren und den -koordinatoren dienen der kontinuierlichen wissenschaftlichen Entwicklung, der Förderung der weiteren Vernetzung der Projekte innerhalb des DZL sowie der Administration des DZL. Das Fördermittelmanagement des HMGU schaltet sich i.d.R. dazu, um die Zusammenarbeit zwischen den Standorten und dem HMGU im administrativen Bereich zu unterstützen. Im Rahmen der wissenschaftlichen Weiterentwicklung und des Projekt-Monitoring berichtet jede Disease Area/Plattform 2-3 Mal pro Jahr über ihre Fortschritte.

Zudem finden je nach Bedarf und mindestens zweimal pro Jahr protokollierte Arbeitstreffen zur Entwicklung der wissenschaftlichen Ziele und des Projektmanagement der jeweiligen Disease Areas und Plattformen statt. Telefonkonferenzen der jeweiligen Disease Area und Arbeitsgruppen finden je nach Bedarf statt.

Hinsichtlich der externen Zusammenarbeit existieren verschiedene Kooperationen mit deutschen und internationalen Partnern. So bewarb sich das DZL als Partner in internationalen Netzwerken um europäische Forschungsgelder. Hierbei wurde DZL-intern evaluiert, welche Expertisen des DZL noch hinzugezogen werden können, um Netzwerkanträge erfolversprechender zu machen. Auf nationaler Ebene wurde für die zweite Förderperiode eine Assoziation der Cosyconet-Kohorte vereinbart. Ab 2017 wird auch das Pneumonie-Forschungsnetz PROGRESS assoziiert werden. Beide erhalten Fördermittel des DZL. Zudem wurde die Kooperation mit CAPNETZ auf das Bronchiektasen-Register PROGNOSESIS und die pädiatrische CAP-Kohorte ausgeweitet.

- Schlussbericht -

Strategische Partnerschaften wurden mit den beiden in der Lungenforschung relevanten Fachgesellschaften, der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) und der GPP (Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie) eingegangen. Zudem ist die Fachzeitschrift der DGP, die „Pneumologie“, nun Organ des DZL. In ihr erscheinen regelmäßig die „Mitteilungsseiten des DZL“, die wichtige Entwicklungen an das deutschsprachige Fachpublikum kommunizieren. Gegen Ende der ersten Förderperiode wurden Anstrengungen unternommen, eine engere Zusammenarbeit mit der Nationalen Kohorte und dem Robert-Koch-Institut zu organisieren. Diese stehen vor dem Abschluss.

Auf Ebene der DZGs erfolgt ein regelmäßiger Austausch und diese Zusammenarbeit ermöglicht es, dass Fragestellungen, die alle DZGs betreffen, nicht mehrfach separat gelöst werden müssen. So treffen sich Geschäftsführer und Vorstände der DZGs regelmäßig, um gemeinsame Aktivitäten zu planen (World Health Summit, Parlamentarische Abende etc.) und um Strategien für gemeinsame Herausforderungen zu entwickeln. Zudem existieren auf Projektebene beispielsweise Verknüpfungen mit dem DZIF (Tuberkulose, Infektionen der Lunge) und dem DKTK (Lungenkrebs). Vertreter der DZGs begegnen sich in verschiedenen Foren wie der TMF, wo gemeinsame Strategien (z. B. im Biobankensektor oder der Wissenschaftskommunikation) entwickelt werden.

Planung und Ablauf des Vorhabens

Im Folgenden werden die spezifischen wissenschaftlichen Zielsetzungen der einzelnen Disease Areas und Plattformen sowie der wissenschaftliche und technische Stand, an den angeknüpft wurde, zusammengefasst.

Asthma und Allergien (AA)

Die Disease Area Asthma und Allergien zielt auf ein besseres Verständnis von molekularen und zellulären Pathomechanismen bei verschiedenen Asthma-Phänotypen, das es in der Folge erlauben wird, phänotypspezifische Zielmoleküle zu identifizieren. Die Entwicklung

- Schlussbericht -

neuartiger phänotypgerichteter Behandlungs- und Vorbeugungsstrategien kann zu personalisierten Therapieansätzen führen und somit Inzidenz und Morbidität von pädiatrischem und adultem Asthma reduzieren, insbesondere bei schwer behandelbarem Asthma.

Asthma ist die am weitesten verbreitete Atemwegserkrankung bei Kindern und sehr verbreitet bei Erwachsenen. Bis 2025 könnten 400 Millionen Menschen unter Asthma leiden. In der Vergangenheit wurden bereits genetische Prävalenzen ermittelt, zudem gibt es verschiedene Umweltfaktoren, die entweder das Risiko einer Erkrankung erhöhen oder aber protektiv wirken. Das breite Spektrum an Asthmadeterminanten legt nahe, dass es nicht nur einen einzigen mechanistischen Weg gibt, der zum Asthma führt, sondern viele. Daher könnten verschiedene pathophysiologische Mechanismen zu bestimmten Phänotypen des Asthma führen.

Zentrale Aufgabe der DA AA ist der Aufbau gut charakterisierter Asthmakohorten (AA-1) für Kinder (KIRA) und Erwachsene (ERA). Hierfür sollen die entsprechenden Probanden rekrutiert, ihre Krankendaten erfasst und Biomaterialproben zur Untersuchung gesammelt werden. In beiden Kohorten erfolgt die Untersuchung longitudinal. Im zweiten Bereich der DA AA (AA-2) sollen Mechanismen, die der Entwicklung von Asthmaphänotypen zugrunde liegen, untersucht werden. Hierfür sollen translationale Modelle generiert (AA-2.1), zelluläre Mechanismen erforscht (AA-2.2) und genetische, epigenetische und mikrobielle Einflussfaktoren untersucht werden (AA-2.3).

KIRA soll in Zusammenarbeit der Standorte ARCN, BREATH und CPC-M entwickelt werden. Patienten für ERA werden im ARCN rekrutiert. Die Sammlung von klinischen Patientendaten und Biomaterialien soll dabei soweit wie möglich abgeglichen werden. Expertise in den Bereichen frühe klinische Studien und Aufbau von Registern bringen ARCN, BREATH, CPC-M und UGMLC ein. Für den Bereich Grundlagenforschung und Tiermodelle (Maus, Fruchtfliege) bestehen bei den beteiligten Partnern (ARCN, BREATH, UGMLC) exzellente Voraussetzungen. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

- Schlussbericht -

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankungen (COPD)

Ziel der DA COPD ist es, unter Verwendung innovativer Tiermodelle Mechanismen von Remodelling, Regeneration und Reparatur aufzuklären. Die Entwicklung und Validierung neuartiger, nicht-invasiver Biomarker wird eine verbesserte Überwachung des Krankheitsverlaufs und der Effekte neuartiger Therapien ermöglichen. Endobronchial angewendete Technologien, interventionelle endoskopische Techniken und die (prä-)klinische Entwicklung regenerativer Therapien (Neo-Alveolarisierung) werden die Behandlung der COPD verbessern.

Die COPD wird bis 2020 vermutlich die Erkrankung mit der weltweit fünfthöchsten Krankheitslast sein. Sie zeichnet sich durch fortschreitende und zum Teil irreversible Einschränkung der Atemkapazität, den Verlust der alveolären Septen, eine verminderte Gasaustauschkapazität, den Verlust der Elastizität und die Entwicklung einer PH in späteren Stadien der Krankheit aus. Obwohl Zigarettenrauchen und Luftverschmutzung einheitlich als zwei der wichtigsten Risikofaktoren bekannt sind, existieren verschiedene COPD-Phänotypen, deren zugrundeliegende molekulare Mechanismen weitgehend unbekannt sind. Spezifische Therapien fehlen entsprechend.

Die Forschungsstrategie der DA COPD umfasst die gesamte translationale Kette von der Erforschung der Mechanismen (im Tier- und Gewebemodell) über die Phänotypisierung von Patienten für Register (insbesondere COSYCONET) einschließlich Studium von Biomarkern und körperlicher Aktivität bis zu klinischen Studien zu neuartigen therapeutischen Zielstrukturen. Insbesondere die beiden letztgenannten Bereiche werden durch Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung flankiert.

Alle DZL-Standorte beteiligen sich bereits am Aufbau der BMBF-geförderten Kohorte COSYCONET, die in der zweiten Förderperiode in das DZL übergehen soll. Das ARCN bringt schwerpunktmäßig klinische Expertise (Patienten, Proben, klinische Studien, Leitlinien) mit ins DZL ein. BREATH ist erfahren im Bereich Bildgebung und klinische Studien. Die Stärken

- Schlussbericht -

des CPC-M liegen im Bereich Kohortenaufbau, Epidemiologie und Gesundheitsforschung. Dazu kommt eine starke Forschung an Tiermodellen. Das TLRC verbindet klinische Forschung mit Tiermodellen und Grundlagenforschung mit dem Ziel neue Interventions- und Diagnosemethoden zu entwickeln. Das UGMLC bringt tiermodellorientierte Grundlagenforschung in den DZL-Verbund ein. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Zystische Fibrose (CF)

Das CF-Forschungsprogramm fokussiert sich auf die Aufklärung der Wirkung verschiedener Modifikatoren der Mukus-Obstruktion und Inflammation der Atemwege sowie eine Verbesserung der frühen Diagnose und Messung der nicht-invasiven klinischen Endpunkte. Das Ziel ist die Verbesserung der Diagnostik und die Entwicklung und Bestätigung der Effektivität neuer präventiver Therapien zur Behandlung und Modifizierung des genetischen Basisdefekts der CF-Lungenerkrankung, die zu einer wesentlichen Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten beitragen.

Der Standort BREATH verfügt über Expertise in der molekularen Pathologie der CF, insbesondere der krankheitsmodifizierenden Gene und CFTR Modulatoren, die in mehr als 150 Publikationen in Bereich Grundlagen- und translationalen Forschung sowie der klinischen CF Forschung dargelegt ist. Unterstützt werden diese Arbeiten von einer state-of-the-art Genom Core Facility (CBBC), die auch einen wichtigen Beitrag für die geplanten Aktivitäten im Bereich der CF-Mikrobiom Forschung im DZL 1.0 leistet. Die Expertise des TLRC umfasst unter anderem die Generierung und Anwendung von innovativen Mausmodellen (z.B. β ENaC-Maus) für Studien zur Pathogenese und Wirksamkeit neuer Therapien sowie die Entwicklung eines MRT-Protokolls zur nicht-invasiven Bestimmung früher Veränderungen in der Lunge von Säuglingen und Kleinkindern mit zystischer Fibrose. Anknüpfend an diese etablierten Techniken werden ein neues state-of-the-art Durchflusszytometer und konfokales Fluoreszenz-Mikroskop mit Inkubationskammer für

- Schlussbericht -

Langzeit-Lebendzelleexperimente wesentlich zum Erreichen der wissenschaftlichen Zielsetzungen des CF-Forschungsprogramms beitragen. Einen wichtigen Beitrag zum klinischen Forschungsprogramm leisten die Standorte ARCN und UGMLC mit ihrer Expertise in der Durchführung klinischer Studien und der Sammlung von Biomaterialien. Aufbauend auf diese zum Teil synergistischen, aber vor allem auch komplementären Expertisen der Standorte wurde das Forschungsprogramm DZL 1.0 konzipiert. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Pneumonie und akutes Lungenversagen (ALI)

Akute Entzündungen der unteren Atemwege stellen weltweit zunehmend ein Problem im Public Health Sektor dar, besonders da die Mortalität seit 50 Jahren unverändert hoch ist. Im Wesentlichen ungeklärt sind hier die Prozesse der lungenspezifischen Immunreaktion, der Aufrechterhaltung der Funktionalität, des Abklingens der Entzündungsreaktion und der Regeneration.

Im Fokus des DZL steht in der Disease Area ALI daher die Entwicklung nicht-antibiotischer, immunstärkender Strategien, die neue Wege zur Behandlung der schweren Pneumonie und des ARDS (akutes Atemnotsyndrom) eröffnen. Stammzell-basierte Reparaturmechanismen sollen zum Rückgang der Entzündung und der Wiederherstellung der Barrierefunktion eingesetzt werden.

Um diese Ziele zu erreichen, sollen die molekularen Mechanismen von Erkennung und Signaltransduktion bei mikrobieller Infektion ebenso wie inflammatorische Kaskaden und Mechanismen der endo- und epithelialen Apoptose untersucht werden. Weitere Ziele sind die Mechanismen der angeborenen Immunantwort und die Entwicklung gezielter Interventionen.

Alle Standorte des DZL steuern synergistisch und komplementär Expertise zum Forschungsprogramm der Area ALI bei: ARCN besitzt neue innovative Modelle zur

- Schlussbericht -

Untersuchung von humanem Gewebe und BREATH konnte wesentlich zur Klärung protektiver Immunantwort gegenüber bakteriellen Infektionen beitragen. Die CAPNETZ-Stiftung (assoziiierter Partner im DZL) besitzt die weltgrößte Daten- und Probensammlung zur Pneumonie (CAP = community acquired pneumonia). Am UGMLC konnten im Bereich der Grundlagenforschung bereits zu verschiedenen Mechanismen der Immunabwehr, des Flüssigkeitstransportes über die alveoläre Barriere, der Apoptose im Alveolarepithel und der Funktion von Lipidmediatoren und Biomarkern Erkenntnisse gewonnen werden. TLRC und CPC-M beteiligen sich an Untersuchungen zur alveolären Flüssigkeits-Absorption durch Ionenkanäle (ENaC, TRPC). Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Interstitielle Lungenerkrankungen (DPLD)

Der Bereich DPLD hat im DZL 1.0 ein standortübergreifendes, translationales Forschungsprogramm etabliert, um Diagnose und Therapie von diffus parenchymatösen Lungenerkrankungen voranzubringen. Das DPLD-Forschungsprogramm fokussiert sich dabei auf folgende Ziele: a) die Identifikation von neuartigen Targets im Bereich der fibrotischen Lungenerkrankungen, b) die Implementierung von innovativen, komplexen phänotypischen Assays (inklusive Entwicklungen im Bereich Stammzellen und Bioengineering), c) die Verbesserung und Anpassung existierender, sowie die Entwicklung neuer Tiermodelle für DPLD und d) das systemische deep-phenotyping von DZL-weiten DPLD-Kohorten mit genetischen, genomischen und proteomischen Methoden.

Im weiteren Fokus stand auch die Etablierung von standortübergreifenden Kohorten/Registern für neonatale chronische Lungenerkrankungen (AIRR) an den Standorten CPC-M und UGMLC, der INSIGHTS-IPF Registry mit Einschluss von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose an den Standorten ARCN, BREATH, CPC-M, sowie des durch das DZL initiierte Register für interstitielle Lungenerkrankungen EXCITING-ILD (initiiert durch

- Schlussbericht -

TLRC), das langfristig alle Standorte einschließen wird. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Pulmonale Hypertonie (PH)

Pulmonale Hypertonie ist eine chronische, fortschreitende Erkrankung, die schlussendlich durch Rechtsherzversagen zum Tode führt. Die Ursachen sind multifaktoriell, z.T. genetisch bedingt, und vielfach noch ungeklärt. Durch Vasokonstriktion, Remodellierung der Gefäße und z.T. Obstruktion der Gefäße durch Wucherungen der Gefäßwand wird das rechte Herz bis hin zum Versagen belastet.

Therapien sorgen bisher lediglich für symptomatische Linderung und verbessern die Prognose, bewirken aber keine Heilung. Für einige Unterformen (z.B. nicht-operable chronisch thromboembolische PH = CTEPH) gab es zum Startzeitpunkt von DZL 1.0 keinerlei Therapie. Daher stand (und steht) insbesondere die Grundlagenforschung zu den Pathomechanismen (Vasokonstriktion, Hyperproliferation) der unterschiedlichen Formen der PH im Mittelpunkt des Forschungsprogramms der Area, ebenso wie die Entwicklung und Verfeinerung antiproliferativer „reverse remodelling“ Strategien (Ziel: langfristige Kontrolle des Krankheitsfortschritts und Rückbildung der strukturellen Veränderungen in den Gefäßen), inklusive Methoden zur lokalen Applikation (z.B. durch Inhalation).

Führender Standort in der Disease Area PH ist das UGMLC, dessen Wissenschaftler bereits signifikante Beiträge zur Erforschung der Pathomechanismen leisten konnten (hypoxieinduzierte Vasomotorik, Wachstumsfaktoren), sowie neue Therapien entwickeln konnten (Inhalation Iloprost, Treprostinil, Sildenafil). Mit Studien zur Auswirkung eines Stimulators der löslichen Guanylatzyklase (NO-Signalweg) wurde begonnen. Der Standort BREATH war ebenfalls an den Entwicklungen der Therapien beteiligt und bringt zudem Expertise im Bereich der Forschung und Nutzung von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen in das Portfolio ein. CPC-M trägt Forschung im Bereich von Wachstumsfaktoren

- Schlussbericht -

(TGF- β) bei und ARCN im Bereich der COPD, zu deren Begleiterkrankungen auch PH zählt. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Lungenerkrankungen im Endstadium (ELD)

Das langfristige Ziel des Forschungsprogramms im Bereich End-stage Lung Disease (ELD) ist die Entwicklung einer implantierbaren, künstlichen Lunge, die das Langzeitüberleben von Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen ermöglicht. Bei terminalen Lungenerkrankungen gibt es heute zwei Therapieoptionen, deren Optimierung Forschungsziele im DZL sind: den Gasaustausch mithilfe von Gasaustauschmembranen (ECMO), sowie die Lungentransplantation. Während ECMO bis heute nur kurzzeitig angewendet werden kann, stellt die Lungentransplantation die einzige Therapieoption dar, die ein längerfristiges Überleben gewährleistet. Allerdings steht die Lungentransplantation aufgrund des Mangels an Spenderorganen und aufgrund anderer Ausschlusskriterien, wie z.B. einer Krebserkrankung, nur einem kleinen Teil der Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen zur Verfügung. Die Überlebensdauer ist meist limitiert durch die Entwicklung einer chronischen Abstoßung.

Die Entwicklung alternativer Therapieoptionen ist deshalb ebenfalls ein weiteres wichtiges Forschungsfeld im DZL. Hierzu zählt vor allem die Stammzellforschung, die eine Regeneration der Lunge zum Ziel hat. DZL-Wissenschaftler arbeiten hierbei mit induzierten pluripotenten Stammzellen, u.a. zur Generierung von Lungenepithelzellen. Führende Zentren auf diesem Gebiet sind die DZL-Standorte BREATH und CPC-M.

Die DZL-Standorte BREATH, CPC und UGMLC betreiben ein Lungentransplantationsprogramm und kooperieren dementsprechend auf diesem Gebiet. Sie arbeiten am Aufbau einer gemeinsamen Daten- und Biobank und untersuchen Abstoßungsmechanismen am Klein- und Großtiermodell.

- Schlussbericht -

Auf dem Gebiet der Wach-ECMO, der Oxygenierung des Blutes im wachen Zustand des Patienten, ist der BREATH-Partner MHH weltweit führend. Die Methode ist der klassischen künstlichen Beatmung weit überlegen und soll sowohl technisch verfeinert als auch auf andere Zentren übertragen werden. Ein wichtiges Forschungsfeld sind in diesem Zusammenhang die eingesetzten Materialien für die Membranen und die Membranbeschichtung, die Pumpentechnik sowie die Kanülierung. Das Organ Care System, in dem explantierte Lungen über mehrere Stunden ohne größeren Qualitätsverlust des Organs warm perfundiert werden können, ermöglicht wichtige Untersuchungen an gesunden und erkrankten Lungen im Tiermodell sowie Experimente an humanen Lungen mit terminalem Organschaden.

Der Versorgungsforschung widmen sich Arbeitsgruppen der Standorte BREATH und CPC-M, um die Versorgungslage von Patienten mit terminalen Lungenerkrankungen und nach Lungentransplantation sowie die ökonomische Auswirkung dieser intensivmedizinischen Versorgung zu untersuchen. Die Darstellung der konkreten Projekte und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Lungenkrebs (LC)

Das LC-Forschungsprogramm befasst sich schwerpunktmäßig mit der Identifizierung von molekularen Faktoren, die die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien und die individuelle Anpassung der Behandlung an den Patienten ermöglichen. Durch die umfangreiche Charakterisierung von Lungenkrebsgeweben mit Hilfe von epidemiologischen, molekulargenetischen, epigenetischen und systembiologischen Methoden sollen neue Biomarker identifiziert werden, die zur Aufklärung von Resistenzmechanismen beitragen, und die Entwicklung neuer Ansätze zur Wahl der Therapie bzw. der Anzahl der zielgerichteten Therapien sowie die Verbesserung der Effektivität der Vorsorgeuntersuchung ermöglichen.

- Schlussbericht -

Die für das DZL geplanten wissenschaftlichen Arbeiten werden ganz entscheidend durch die an den Standorten ARCN, CPC-M und TLRC bestehenden klinischen Studien-Plattformen geprägt, welche eine wichtige Voraussetzung für die im Rahmen des DZL1.0 geplanten Aufbaus der LC Patientenkohorten sind. Wesentlich für den Erfolg der Arbeiten sind die im Rahmen der klinischen Studien gesammelten Tumorgewebe und anderen biologische Materialien, die durch die Plattform Biobank unterstützt werden. Die geplanten epigenetischen und genomischen Analysen bauen auf den bereits an den Standorten (ARCN und TLRC) existierenden technologischen Core Facilities für Genomik und Epigenetik auf. Komplementiert werden diese Arbeiten durch die grundlagenwissenschaftlichen Arbeitsgruppen im Bereich Zellkulturen (TLRC, CPC-M, ARCN), Tumorsphäroide (TLRC, CPC-M) und Mausmodell (CPC-M, TLRC), in Kombination mit einem systembiologischen Ansatz (TLRC), der vor allem die Mechanismen der intrazellulären Programmierung, die zur Proliferation und Migration führen, im Fokus hat. Des Weiteren werden vergleichende Studien an zur Verfügung stehenden Patientengeweben durchgeführt. Durch diesen Ansatz sollen Einsichten in die Konstellationen, die die frühe Metastasierung begünstigen, gewonnen werden, um prädiktive Strategien für eine therapeutische Intervention zu entwickeln. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Zur Umsetzung des translationalen Forschungsprogramms der Disease Areas leisten die vom DZL geförderten Infrastrukturen, insbesondere die Plattform Imaging (bildgebende Verfahren) und die Plattform Biobank & Datenmanagement, einen entscheidenden Beitrag.

Plattform Biobank & Datenmanagement

Der Hauptfokus der Plattform Biobank und Datenmanagement liegt auf der Implementierung einer zentralisierten, automatisierten, pseudonymisierten Patienten- und Probenregistrierung, verbunden mit Phänotypisierungsdaten. Hierzu wurde zentral ein DZL-weites Data-Warehouse, mit i2b2 als zentraler Softwarelösung, eingerichtet. In

- Schlussbericht -

Zusammenarbeit mit den Standorten ist begonnen worden, die standortspezifischen Phänotypisierungstools und klinischen Register/Kohorten zu integrieren.

Für die Etablierung einer zentralen Biobank wurden organisatorische Abläufe, Qualitätsstandards und SOPs entwickelt und implementiert, um die Sammlung, Aufbereitung und Verteilung der Bioproben zu organisieren. Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

Plattform Imaging

Die Plattform bildgebende Verfahren („Imaging“) hat sich zum Ziel gesetzt, die bereits existierenden und sich ergänzenden Expertisen und Infrastrukturen an den Standorten in einem Netzwerk zusammenzuführen, um die Verfügbarkeit verschiedener Bildgebungstechnologien innerhalb des DZL sicherzustellen und den Einsatz von Bildgebung in der Forschung zu erleichtern. Unter „Imaging“ ist dabei das Zusammenwirken von bildgebenden Verfahren unterschiedlicher Techniken, unterschiedlicher Auflösung und unterschiedlicher Größenordnung in präklinischen, translationalen und klinischen Bereich zu verstehen. Im Standortverbund bietet die Plattform das gesamte Spektrum von bildgebenden Verfahren: Bildgebung der gesamten Lunge im Tiermodell (micro-CT) und in der Klinik (CT, MRI, PET, FMT), die Anwendung von optischen Methoden (optische Kohärenztomographie) bis hin zur Anwendung der fortgeschrittenen Fluoreszenzmikroskopie und Elektronentomographie. Durch die so geschaffene DZL-weite Infrastruktur sind optimale Voraussetzungen für die Entwicklung hochmoderner Spitzentechnologien gegeben. Die Vereinigung von Radiologie und Mikroskopie unter dem Dach der Plattform ermöglicht zudem eine Identifizierung und Nutzung der Schnittstellenbereiche beider Verfahren.

Entscheidend für den Erfolg der Plattform ist die Etablierung einer zentralen Bilddatenbank im Verlauf von DZL 1.0. Diese enthält Informationen über die Technologien verschiedener bildgebender Verfahren, die entsprechenden Regelwerke, SOPs und Bilddaten. Durch die zentrale Koordination und die Bündelung der vorhandenen Kompetenzen der DZL-Partner

- Schlussbericht -

sollen zur Förderung der Zusammenarbeit und Nutzung aller existierenden Expertisen die folgenden Dienste etabliert werden:

- Anleitung und Projektkoordination in Bezug auf Imaging und dessen Management
- Stratifizierung von Strukturen und funktionelle Darstellungen
- Zentrale Administration, Standardisierung von Richtlinien
- Qualitätsmanagement
- Training in Imaging-Techniken
- Sicherstellung der Einhaltung ethischer und rechtlicher Rahmenbedingungen
- Implementierung von Grundsätzen der guten wissenschaftlichen Praxis

Die Darstellung der konkreten Meilensteine und erzielten Ergebnisse ist unter II. zu finden.

- Schlussbericht -

II. Eingehende Darstellung zur Verwendung der Zuwendung sowie der erzielten Ergebnisse und deren Verwertung

Arbeitsplan und Meilensteine - AA

AA-2. Mechanismen der Pathogenese distinkter Asthmaphänotypen					
AA-2.1: Translationale Modelle von Asthmaphänotypen	2012	2013	2014	2015	Verwertung
2.1.1 Etablierung neuartiger, auch transgener phänotyp-spezifischer Mausmodelle für mechanistische (u.a. zur Rolle von Granulozyten, T-Zellen sowie B-Zellen bei der Pathogenese) sowie präklinische Studien					
2.1.2 Generierung von <i>Drosophila</i> -Modellen zur funktionellen Analyse neu identifizierter Asthma-Kandidatengene		x	x	✓	1
2.1.3 Etablierung eines <i>ex vivo</i> Modells einer allergischen Immunantwort in humanen PCLS					
AA-2.2: Zelluläre Mechanismen					
2.2.1 Identifizierung struktureller und funktionelle Eigenschaften von Allergenen, die zu qualitativ unterschiedlichen Immunreaktionen führen können (dimer/oligomer formation; epitope mapping)					
2.2.2 Charakterisierung der Rolle des Atemwegsepithels für die Entstehung distinkter Asthmaphänotypen (epitheliale Signaturen)	x	x	x	✓	1
2.2.3 Identifizierung einzelner Gene und Signalwege in Geweben von EMTU und Nervensystem mit Schlüsselfunktionen bei der Asthma-Pathogenese (Remodelling, Broncho-Konstriktion)	x	x	x	✓	1
2.2.4 Analyse der Bedeutung des angeborenen Immunsystems bei der Entstehung distinkter Asthmaphänotypen (innate intranet)					

- Schlussbericht -

2.2.5 Identifizierung phänotyp-spezifischer Komponenten des adaptiven Immunsystems (imprinted phenotypes, cell differentiation, role of specific cell subtypes, chipcytometry)					
2.2.6 Identifikation neuer Biomarker und molekularer Targets für Asthmaphänotypen					
2.2.7 Etablierung und Einsatz der Lipidomics-Plattform					
AA-2.3: Genetik, Epigenetik Mikrobiom-analyse					
2.3.1 Humane Genom- und Epigenom-Analyse					
2.3.2 Funktionelle Charakterisierung von Asthmagenen mit Hilfe der in AA-2.1 etablierten BAC-transgenen Mausmodelle					
2.3.3 Vergleichende Mikrobiom-analyse bei Asthmatikern der Asthma-Kohorte					
2.3.4 Prospektive Überprüfung der Relevanz der erhobenen Befunde an Patienten der Asthma-Kohorte					
2.3.5 Analyse epigenetischer Signaturen (insbesondere von Chromatin-modifikationen) in humanen BAL und Blutproben aus Asthma-Kohorte					
2.3.6 Etablierung und Einsatz Systembiologie Plattform					

Verwertungen:

- 0 = keine direkte Verwertung
- 1 = Publikation
- 2 = Patentanmeldung
- 3 = Konzept zur Überführung in klinische Studien Phase I/II
- 4 = Durchführung einer zulassungsrelevanten Phase III-Studie
- 5 = Eingang in Leitlinien Diagnostik/Behandlung
- 6 = Ausgründung
- 7 = Aufbau einer essentiellen Infrastruktur

- Schlussbericht -

AA-2

Im Laufe des Bewilligungszeitraums konnten die geplanten Versuche weitestgehend erfolgreich durchgeführt werden. Die entsprechenden Meilensteine konnten erfolgreich bearbeitet werden. Als ganz wesentliche Ergebnisse sind hierbei die Arbeiten zu den Asthma-Suszeptibilitätsgenen ORMDL3 und STAT3/6 zu nennen, die uns in die Lage versetzt haben, die Folgen einer derartigen Prädisposition besser zu verstehen, was für die Entwicklung neuartiger Interventionskonzepte absolut essentiell ist. Eine leicht verstärkte Expression von ORMDL3 führt in den *Drosophila*-Modellen, aber auch in Modellen, die auf humanen Zellkultursystemen basieren, zu einem erhöhten Stresszustand und einer verminderten Stressresistenz. Diese ansonsten unauffälligen Veränderungen scheinen der Grund für die erhöhte Suszeptibilität zu sein. Derzeit werden weiterführende Untersuchungen durchgeführt, die direkt davon betroffene Signalwege identifizieren sollen, was Voraussetzung für die Entwicklung alternativer Interventionsstrategien ist. In ähnlicher Weise konnte die Bedeutung des STAT3/6-Suszeptibilitätsgens aufgeklärt werden. Hierbei ist die Entdeckung eines autokrinen, selbstverstärkenden Systems, das die erhöhte Stressanfälligkeit erklären kann, besonders relevant. Ergänzend zu diesen Untersuchungen wurden die genetischen und tierexperimentellen Ressourcen für die Analyse weiterer Asthma- und/oder COPD-Suszeptibilitätsgene erstellt. Dazu gehören sog. RNAi-Linien und Überexpressionslinien, die jeweils eine gerichtete Manipulation der Expression dieser Kandidaten in den Atemwegsepithelien ermöglichen werden, bzw. es schon ermöglicht haben. Überleitend zum weiterführenden Projekt DZL 2.0 wurden parallel neuartige transgene Modelle etabliert, die eine relativ umfassende Humanisierung der *Drosophila*-Modelle ermöglichen, was insbesondere vor dem Hintergrund einer direkten Wirkstoffentwicklung von besonderer Bedeutung sein kann. Des Weiteren wurde eine Methodik entwickelt, die eine gleichzeitige Beeinflussung mehrerer relevanter Gene ermöglicht, was die Einsatzmöglichkeit des Systems stark erhöht.

Im Rahmen des Projekts konnte eine Struktur aufgebaut werden, die für das Nachfolgeprojekt im Rahmen des DZL 2.0 von zentraler Bedeutung ist. Es handelt sich um eine modulare *Drosophila*-Plattform, mit deren Hilfe nun eine größere Anzahl von

- Schlussbericht -

Kandidatengenen detailliert analysiert werden kann. Diese Plattform dient demzufolge primär dazu, die Untersuchungen standardisiert und schnell durchführen zu können.

Zentraler Bestandteil dieses Projektanteils war die Entwicklung und Nutzung angepasster *Drosophila*-Modelle, die für die Studien zur Asthma-Genese von zentraler Bedeutung sind. Hierbei konnten unterschiedliche *Drosophila*-Modelle etabliert und validiert werden, die bestimmte Aspekte der Erkrankung sehr gut nachstellen bzw. die durch den Einsatz definierter Stressoren phänotypische Veränderungen zeigen, die denen entsprechen, die bei chronischen Formen des Asthmas zu beobachten sind. Hierbei standen strukturelle, die Epithelstruktur betreffende Unterschiede im Zentrum des Interesses. So konnte z. B. durch eine chronische Aktivierung des angeborenen Immunsystems, was zu einer Aktivierung von NF- κ B-Faktoren in den Epithelzellen führt, eine derartige phänotypische Veränderung induziert werden, was mit einem verminderten Gasaustausch einhergeht. Diese strukturellen Änderungen beruhen auf der Aktivität des zentralen Transkriptionsfaktors FoxO, der auch als genereller Stresswächter in Epithelzellen fungiert. Ein analoges System konnten wir beim Menschen finden, was FoxO-Faktoren in Epithelzellen als mögliche Interventionspunkte für neuartige Therapien möglich werden lässt. Des Weiteren konnten z.B. diverse Rauchmodelle etabliert werden, die insbesondere für die Untersuchung von Fragestellungen, die aus dem Bereich COPD entstammen, von größerer Bedeutung ist.

Unsere Untersuchungen der Wirkung von Hormonen auf das Atemwegsepithel und dessen Funktionalität gliederte sich in zwei größere Abschnitte. Während im ersten Teil der Untersuchungen, die Atemwegsepithelzellen selbst charakterisiert wurden, sowie die Unterschiede zwischen verschiedenen Epithelzelltypen im Vordergrund standen, widmete sich der zweite Teil der Untersuchungen der gerichteten Manipulation von Second-messenger-Systemen in ebendiesen Zellen. Die detaillierte Analyse der Expressionsorte endogener „adrenerger“ Rezeptoren ergab, dass bestimmte Rezeptoren in z.B. den Terminalzellen exklusiv vorkommen und dort eine Aktivierung der Adenylatzyklase vermitteln. Basierend auf diesen Studien haben wir vollkommen neuartige Tools entwickelt,

- Schlussbericht -

die eine gerichtete und Liganden-unabhängige Aktivierung bestimmter Second-messenger-Systeme ermöglichen. Dafür haben wir sowohl optogenetische Tools als auch sog. DREADDs (*Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs*) bzw. Kombinationen aus beiden eingesetzt. Durch eine ektopische Aktivierung von cAMP-Spiegeln in Terminalzellen, was u. A. eine chronische LABA/LAMA-Therapie widerspiegelt, konnten wir zeigen, dass die Plastizität dieser Zellen durch diese Behandlung verloren geht.

Die in diesem Teilprojekt gelegten Grundlagen sollen u. A. im Bereich COPD weiter verfolgt werden und durch eine gerichtete Manipulation der löslichen Guanylatzyklase (sGC) erweitert werden.

Zum letzten Berichtsjahr im Einzelnen:

AA-2.1: Translationale Modelle von Asthma-Phänotypen

2.1.2 Generierung von *Drosophila*-Modellen zur funktionellen Analyse neu identifizierter Asthma-Kandidatengene

Wie bereits zuvor ausgeführt, konnten wir die Arbeiten zur Etablierung und Nutzung der *Drosophila*-Modelle weiter vorantreiben. Besonders hervorzuheben sind hierbei die Studien zum Asthmasuszeptibilitätsgen ORMDL3, die nach umfassenden Revisionen erfolgreich und hochrangig publiziert werden konnten (Kallsen et al. *Journal of allergy and clinical immunology* 2015, in Kooperation mit BREATH und H. Heine FZB, ARCN). Die darauf aufbauenden Untersuchungen, die dem Verständnis der erhöhten Suszeptibilität der betroffenen Allel-Träger dienen und die mögliche Interventionsstrategien aufzeigen sollen, werden derzeit weiter intensiv verfolgt, bzw. werden zu zwei Publikationen zusammengefasst. Die bereits seit einiger Zeit erfolgenden Untersuchungen zur physiologischen Bedeutung der Asthmasuszeptibilitätsgene STAT3/6 wurden erweitert, in dem ein autokriner, Stress-induzierter Signalweg entdeckt wurde, der auf der Aktivierung von STAT-Faktoren konvergiert. Diese Studien zeigen, dass eine leicht erhöhte Stress-

- Schlussbericht -

Sensitivität in den Trägern des Suszeptibilitätsallels wahrscheinlich zur erhöhten Wahrscheinlichkeit der Krankheitsausprägung führt.

Im Jahr 2015 wurden weitere Experimente zur „Humanisierung“ des *Drosophila*-Modells durch das Einfügen humaner, krankheitsassoziiierter Allele in das Fliegen-Genom mittels *GeneEditing* durchgeführt, die derzeit weiter verfolgt werden.

Des Weiteren wurden (und werden) weitere transgene Tiere erstellt, um die Bedeutung weiterer Suszeptibilitätsgene zu analysieren.

AA-2.2: Zelluläre Mechanismen

2.2.2 Charakterisierung der Rolle des Atemwegsepithels für die Entstehung distinkter Asthmaphänotypen (epitheliale Signaturen).

Arbeiten im letzten Jahr des Bewilligungszeitraums: Die Etablierung einer umfassenden Charakterisierungs-Plattform der Atemwegsepithelien als Antwort auf unterschiedliche, Asthma-relevante Stressoren konnte weiter fortgesetzt und nahezu abgeschlossen werden. Besonders hervorzuheben sind unterschiedliche Rauchmodelle, die eine Brückenfunktion zu Projekten aus dem Bereich COPD darstellen. Dabei konnten wir quantifizierbare Parameter (z.B. Lebensspanne, Hypoxie-Toleranz) definieren, die einer umfassenden Charakterisierung der physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung von z.B. Asthma- und/oder COPD-Suszeptibilitätsgenen dienen. Des Weiteren haben wir unterschiedliche Regionen der Atemwegsepithelien eingehend verglichen und konnten physiologische Besonderheiten ermitteln, die für therapeutische Interventionen relevant sein könnten. So konnten wir zeigen, dass eine starke NF- κ B-Aktivierung der terminalen Atemwegsepithelzellen (entsprechen funktionell den AEC2 Zellen der Alveolen) zu deren Degeneration führt. Die Datenerhebung zu diesem Teilprojekt ist komplettiert und eine entsprechende Publikation befindet sich derzeit in Bearbeitung.

- Schlussbericht -

2.2.3 Identifizierung einzelner Gene und Signalwege in Geweben von EMTU und Nervensystem mit Schlüsselfunktionen bei der Asthma-Pathogenese (Remodelling, Broncho-Konstriktion).

Die Weiterführung dieses Projektbereiches war im letzten Jahr des Bewilligungszeitraums erfolgreich. Eine direkte Manipulation der „second-messenger“ in den Atemwegsepithelzellen erfolgte mit Hilfe neuartiger transgener Fliegen. Diese Studien basieren auf Ergebnissen dieser Periode (El-Kholy et al. 2015, *Cell and tissue research*), in denen die Verteilung unterschiedlicher adrenerger Rezeptoren im Atemwegsepithel der Fliege beschrieben wurde. Wir konnten Fliegen herstellen, die eine gleichzeitige und/oder sequentielle Aktivierung unterschiedlicher second-messenger (z.B. cAMP und Ca²⁺) in denselben Atemwegsepithelzellen ermöglicht. Eines der zentralen Ergebnisse dieser Studien, die eine langfristige LABA/LAMA-Medikation nachstellen, war, dass eine chronische Aktivierung der cAMP-Produktion in den terminalen Atemwegszellen deren physiologische Charakteristika dramatisch veränderte. So verloren diese Zellen ihre Potenz, plastisch auf verschiedene Umweltreize reagieren zu können. Die sich mit dieser Problematik befassende Publikation befindet sich derzeit in Vorbereitung.

Zusammenarbeit mit anderen Stellen:

Die Kooperation mit Peter König und Gereon Hüttmann (Universität Lübeck, ARCN) wurde weiter fortgesetzt und genutzt um eine vertiefte phänotypische Analyse der jeweiligen *Drosophila*-Asthma-Modelle durchzuführen.

Kooperation mit Carsten Schmidt-Weber (ZAUM München, CPC-M). Kooperationsgespräche haben stattgefunden und Kandidatengene der Asthmapathogenese wurden identifiziert. Derzeit werden die Ressourcen für die Untersuchungen in *Drosophila* erzeugt. Im Laufe des Jahres 2015 wurden weitere Kandidaten identifiziert und die Erzeugung der entsprechenden transgenen Linien begonnen. Eine weitere Intensivierung dieser Kooperation ist im Rahmen des DZL 2.0 geplant.

- Schlussbericht -

Kooperation mit Ali Önder Yildirim (München, CPC-M). Kooperationsergebnisse zum Überprüfen von Kandidatengeneten haben stattgefunden. Die entsprechenden *Drosophila*-Modelle (COPD) werden erstellt. Die mit Ali Önder Yildirim (München, CPC-M) begonnene Publikation ist weiterhin aktiv und mündete u. A. in der Beteiligung beider Gruppen an dem Flagship-Projekt des Bereichs COPD für das DZL 2.0. Des Weiteren wurden erste Experimente mit den entsprechenden transgenen Fliegen erfolgreich durchgeführt. Diese Kooperation wird in vertieftem Maße im Rahmen des DZL 2.0 weiter geführt.

Kooperation mit Claudia Staab-Weijnitz (AG Eickelberg, München, CPC-M): Das erste *Drosophila*-Modell zur gezielten Manipulation terminaler Atemwege mit Ziel der stressinduzierten Degeneration konnte etabliert werden.

Eine Liste der Publikationen findet sich im Appendix 1 dieses Dokuments.

III. Erfolgskontrollbericht

1. Bezüglich der förderpolitischen Ziele konnte im DZL 1.0 Folgendes erreicht werden

- Einbindung von 218 Wissenschaftlern/Ärzten in das DZL-Netzwerk
- Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland
- Einbindung internationaler, renommierter Wissenschaftler in den Beirat
- Durchführung von thematisch fokussierten, internationalen Symposien
- Aufbau und Gestaltung einer DZL-Website mit Bereich für die Mitglieder
- Bereitstellung von kompetitiven Mitteln für frühe klinische Studien (investigator-initiated)
- Aufbau zentraler Daten-, Gewebe-, und Bilddatenbanken mit einheitlichen SOPs, Einverständniserklärungen, etc.
- Aufbau von Nachwuchsprogrammen (Mentoring, Deutsch-Französische Lungenschule)
- Publikationen (gesamt: ca. 2000, Impact-Faktor > 10: 240)
- DZL-Beteiligung an klinischen Kohorten und Registern
- Information für Patienten durch Einbindung des Lungeninformationsdienstes (www.lungeninformationsdienst.de) am Helmholtz Zentrum München

Im **Bereich der Translation** (vom Forschungsergebnis zum Patienten) konnten in der ersten Förderperiode bereits Ergebnisse erzielt werden:

- Weltweite Zulassung einer neuen Therapie für Pulmonal-arterielle Hypertonie (Riociguat) (PH)
Zulassung der weltweit ersten Therapie für chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (Riociguat) (PH)

- Schlussbericht -

- Erstmaliger definitiver Nachweis der Wirksamkeit einer neuen, anti-proliferativen Therapie (Imatinib) bei Pulmonal-arterieller Hypertonie, allerdings noch keine Zulassung wegen Nebenwirkungen (PH)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GATA-3-DNAzym) bei Asthma (AA)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GM-CSF-Inhalation) bei akutem Lungenschaden (ALI)
- Erfolgreicher erster Einsatz der Wach-ECMO am Patienten bei Lungenerkrankung im Endstadium (ELD)
- Weltweit erste präventive Studie (hypertone Kochsalzlösung) bei Kleinkindern mit Mukoviszidose (CF)
- Erste Anwendung neuer diagnostischer Methoden am Patienten (morpho-funktionelles MRI der Lunge (PLI), funktionale Bestimmung des CTFR durch intestinale Messung (CF))

Zur Sicherstellung und zum Ausbau des langfristigen Erfolgs der translationalen Forschung sind bereits Kooperationsgespräche mit privatwirtschaftlichen Unternehmen in Gange. Die Erwartung ist, dass das Forschungsprogramm der zweiten Förderperiode durch spezifische Kooperationen mit privatwirtschaftlichen Unternehmen erweitert wird.

2. Kurzfassung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse

- Aufklärung der Bedeutung der Asthma-Suszeptibilitätsgene ORMDL3 und STAT3/6 (u.a. Kallsen *et al.*, 2015)
- Etablierung neuartiger transgener *Drosophila*-Modelle mit dem Ziel einer relativ umfassenden Humanisierung
- Aufbau einer modularen *Drosophila*-Plattform
- Entwicklung, Etablierung und Validierung angepasster *Drosophila*-Modelle zum Studium der Asthma-Genese
- Entwicklung neuartiger Tools für eine gerichtete und ligandenunabhängige Aktivierung bestimmter Second-Messenger-Systeme (El-Kholy *et al.*, 2015)

- Schlussbericht -

- Beschreibung der Verteilung unterschiedlicher adrenerger Rezeptoren im Atemwegsepithel der Fliege (El-Kholy *et al.*, 2015)

3. Fortschreibung des Verwertungsplans

Die im Projektzeitraum erbrachten Ergebnisse haben sowohl unsere Kenntnisse der Mechanismen, die der Pathogenese des Asthmas zugrunde liegen verbessert, als auch unser Verständnis der erhöhten, genetisch bedingten Suszeptibilität für die Erkrankung gesteigert. Diese Ergebnisse könnten eine wesentliche Voraussetzung für zukünftige Studien sein, die mit dem Ziel durchgeführt werden, alternative Wirkmechanismen einer zielorientierten Asthma-Therapie oder Prävention zu entwickeln. Die primäre Verwertungsform der Ergebnisse ist deren Publikation, was zum überwiegenden Teil auch schon erfolgreich geschehen ist.

Die in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse und Ergebnisse sollen weitgehend in das DZL 2.0 überführt werden, um die dort geplanten Untersuchungen möglichst effektiv und erfolgreich gestalten zu können. Insbesondere ist hierbei die modulare „Drosophila-Modell“-Plattform zu nennen, die in unterschiedlichen Kontexten zur Vorevaluierung unterschiedlicher Kandidatengene einsetzbar ist.

4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

(keine)

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer

(nicht zutreffend)

6. Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung

Die Ausgaben- und Zeitplanung wurde für die Gesamtlaufzeit des Projekts im Allgemeinen eingehalten.

- Schlussbericht -

IV. Berichtsblatt

<p>1. ISBN oder ISSN (nicht zutreffend)</p>	<p>2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht</p>	
<p>3. Titel Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)</p>		
<p>4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Roeder, Prof. Dr. Thomas Bullwinkel, Dr. Jörn</p>	<p>5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2015</p>	
	<p>6. Veröffentlichungsdatum (nicht zutreffend)</p>	
	<p>7. Form der Publikation TIB (Hannover)</p>	
<p>8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Olshausenstraße 40 24118 Kiel</p>	<p>9. Ber. Nr. Durchführende Institution (nicht zutreffend)</p>	
	<p>10. Förderkennzeichen DZL8200103</p>	
	<p>11. Seitenzahl 35</p>	
<p>12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn UND Ministerium für Soziales, Gesundheit, Wissenschaft und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein Düsternbrooker Weg 104 24105 Kiel</p>	<p>13. Literaturangaben siehe S. 30ff.</p>	
	<p>14. Tabellen keine</p>	
	<p>15. Abbildungen keine</p>	

- Schlussbericht -

16. Zusätzliche Angaben	
keine	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)	
Helmholtz Zentrum München, München, 29.02.2016	
18. Kurzfassung	
<p>Die im Projektzeitraum erbrachten Ergebnisse haben sowohl unsere Kenntnisse der Mechanismen, die der Pathogenese des Asthmas zugrunde liegen verbessert, als auch unser Verständnis der erhöhten, genetisch bedingten Suszeptibilität für die Erkrankung gesteigert. Diese Ergebnisse könnten eine wesentliche Voraussetzung für zukünftige Studien sein, die mit dem Ziel durchgeführt werden, alternative Wirkmechanismen einer zielorientierten Asthma-Therapie oder Prävention zu entwickeln. Die primäre Verwertungsform der Ergebnisse ist deren Publikation, was zum überwiegenden Teil auch schon erfolgreich geschehen ist.</p> <p>Die in diesem Projekt gewonnenen Erkenntnisse und Ergebnisse sollen weitgehend in das DZL 2.0 überführt werden, um die dort geplanten Untersuchungen möglichst effektiv und erfolgreich gestalten zu können. Insbesondere ist hierbei die modulare „Drosophila-Modell“-Plattform zu nennen, die in unterschiedlichen Kontexten zur Vorevaluierung unterschiedlicher Kandidatengene einsetzbar ist.</p>	
19. Schlagwörter	
Drosophila, Modell, Fliege ORMDL, STAT, Asthma, COPD, Suszeptibilität, Genetik	
20. Verlag	21. Preis
TIB (Hannover)	(nicht zutreffend)

Kiel, den

Prof. Dr. Thomas Roeder

Appendix 1 des Sachberichts des Verwendungsnachweises/Schlussberichts

Zuwendungsempfänger: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Förderkennzeichen: 82DZL00103

Laufzeit des Vorhabens : 01.10.2011 – 31.12.2015

Berichtszeitraum: 01.10.2011 – 31.12.2015

1) Publikationen (alphabetisch)	30
2) Weitere Publikationen (nicht in PubMed gelistet)	33
3) Bücher	33
4) Buchkapitel	33
5) Vorträge (Auswahl)	33
6) Poster/Abstracts (Auswahl)	33

1) Publikationen (alphabetisch)

- Bermbach, S., K. Weinhold, T. Roeder, F. Petersen, C. Kugler, T. Goldmann, J. Rupp, and P. Konig. 2014. Mechanisms of cilia-driven transport in the airways in the absence of mucus. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 51:56-67.
- Bradley, P., N.C. Gordon, T.M. Walker, L. Dunn, S. Heys, B. Huang, S. Earle, L.J. Pankhurst, L. Anson, M. de Cesare, P. Piazza, A.A. Votintseva, T. Golubchik, D.J. Wilson, D.H. Wyllie, R. Diel, S. Niemann, S. Feuerriegel, T.A. Kohl, N. Ismail, S.V. Omar, E.G. Smith, D. Buck, G. McVean, A.S. Walker, T.E. Peto, D.W. Crook, and Z. Iqbal. 2015. Rapid antibiotic-resistance predictions from genome sequence data for *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Nat Commun*. 6:10063.
- Diel, R., N. Hittel, and T. Schaberg. 2015. Cost effectiveness of treating multi-drug resistant tuberculosis by adding Delyba to background regimens in Germany. *Respiratory medicine*. 109:632-641.
- Diel, R., N. Lampenius, and A. Nienhaus. 2015. Cost Effectiveness of Preventive Treatment for Tuberculosis in Special High-Risk Populations. *PharmacoEconomics*. 33:783-809.
- Diel, R., R. Loddenkemper, J.P. Zellweger, G. Sotgiu, L. D'Ambrosio, R. Centis, M.J. van der Werf, M. Dara, A. Detjen, P. Gondrie, L. Reichman, F. Blasi, G.B. Migliori, and T.B.I. European Forum for. 2013. Old ideas to innovate tuberculosis control: preventive treatment to achieve elimination. *The European respiratory journal*. 42:785-801.
- Diel, R., and A. Nienhaus. 2015. [Current Issues Arising from Tuberculosis Screening with

- Schlussbericht -

- Interferon-Gamma-Release Assays (IGRAs)]. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 69:271-275.
- Diel, R., A. Nienhaus, D. Hillemann, and E. Richter. 2015. Cost-benefit analysis of Xpert(R) MTB/RIF for tuberculosis suspects in German hospitals. *The European respiratory journal*.
- Diel, R., A. Nienhaus, N. Lampenius, S. Rusch-Gerdes, and E. Richter. 2014. Cost of multi drug resistance tuberculosis in Germany. *Respiratory medicine*. 108:1677-1687.
- El-Kholy, S., F. Stephano, Y. Li, A. Bhandari, C. Fink, and T. Roeder. 2015. Expression analysis of octopamine and tyramine receptors in Drosophila. *Cell Tissue Res*. 361:669-684.
- Faisal, M.N., J. Hoffmann, S. El-Kholy, K. Kallsen, C. Wagner, I. Bruchhaus, C. Fink, and T. Roeder. 2014. Transcriptional regionalization of the fruit fly's airway epithelium. *PLoS one*. 9:e102534.
- Fink, C., J. Hoffmann, M. Knop, Y. Li, K. Isermann, and T. Roeder. 2015. Intestinal FoxO signaling is required to survive oral infection in Drosophila. *Mucosal immunology*.
- Fink, C., F. Staubach, S. Kuenzel, J.F. Baines, and T. Roeder. 2013. Noninvasive analysis of microbiome dynamics in the fruit fly Drosophila melanogaster. *Applied and environmental microbiology*. 79:6984-6988.
- Fischer, A., D. Ellinghaus, M. Nutsua, S. Hofmann, C.G. Montgomery, M.C. Iannuzzi, B.A. Rybicki, M. Petrek, F. Mrazek, S. Pabst, C. Grohe, J. Grunewald, M. Ronninger, A. Eklund, L. Padyukov, V. Mihailovic-Vucinic, D. Jovanovic, M. Sterclova, J. Homolka, M.M. Nothen, S. Herms, C. Gieger, K. Strauch, J. Winkelmann, B.O. Boehm, S. Brand, C. Buning, M. Schurmann, E. Ellinghaus, H. Baurecht, W. Lieb, A. Nebel, J. Muller-Quernheim, A. Franke, S. Schreiber, and C. GenPhenReSa. 2015. Identification of Immune-Relevant Factors Conferring Sarcoidosis Genetic Risk. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 192:727-736.
- Hallier, B., J. Hoffmann, T. Roeder, M. Togel, H. Meyer, and A. Paululat. 2015. The bHLH Transcription Factor Hand Regulates the Expression of Genes Critical to Heart and Muscle Function in Drosophila melanogaster. *PLoS one*. 10:e0134204.
- Kallsen, K., N. Zehethofer, A. Abdelsadik, B. Lindner, M. Kabesch, H. Heine, and T. Roeder. 2015. ORMDL deregulation increases stress responses and modulates repair pathways in Drosophila airways. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 136:1105-1108.
- Li, Y., C. Fink, S. El-Kholy, and T. Roeder. 2015. The octopamine receptor octss2R is essential for ovulation and fertilization in the fruit fly Drosophila melanogaster. *Archives of insect biochemistry and physiology*. 88:168-178.
- Lonroth, K., G.B. Migliori, I. Abubakar, L. D'Ambrosio, G. de Vries, R. Diel, P. Douglas, D. Falzon, M.A. Gaudreau, D. Goletti, E.R. Gonzalez Ochoa, P. LoBue, A. Matteelli, H. Njoo, I. Solovic, A. Story, T. Tayeb, M.J. van der Werf, D. Weil, J.P. Zellweger, M. Abdel Aziz, M.R. Al Lawati, S. Aliberti, W. Arrazola de Onate, D. Barreira, V. Bhatia, F. Blasi, A. Bloom, J. Bruchfeld, F. Castelli, R. Centis, D. Chemtob, D.M. Cirillo, A. Colorado, A. Dadu, U.R. Dahle, L. De Paoli, H.M. Dias, R. Duarte, L. Fattorini, M. Gaga, H. Getahun, P. Glaziou, L. Gogvadze, M. Del Granado, W. Haas, A. Jarvinen, G.Y. Kwon, D. Mosca, P. Nahid, N. Nishikiori, I. Noguer, J. O'Donnell, A. Pace-Asciak, M.G.

- Schlussbericht -

- Pompa, G.G. Popescu, C. Robalo Cordeiro, K. Ronning, M. Ruhwald, J.P. Sculier, A. Simunovic, A. Smith-Palmer, G. Sotgiu, G. Sulis, C.A. Torres-Duque, K. Umeki, M. Uplekar, C. van Weezenbeek, T. Vasankari, R.J. Vitillo, C. Voniatzis, M. Wanlin, and M.C. Raviglione. 2015. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *The European respiratory journal*. 45:928-952.
- Merker, M., C. Blin, S. Mona, N. Duforet-Frebourg, S. Lecher, E. Willery, M.G. Blum, S. Rusch-Gerdes, I. Mokrousov, E. Aleksic, C. Allix-Beguec, A. Antierens, E. Augustynowicz-Kopec, M. Ballif, F. Barletta, H.P. Beck, C.E. Barry, 3rd, M. Bonnet, E. Borroni, I. Campos-Herrero, D. Cirillo, H. Cox, S. Crowe, V. Crudu, R. Diel, F. Drobniewski, M. Fauville-Dufaux, S. Gagneux, S. Ghebremichael, M. Hanekom, S. Hoffner, W.W. Jiao, S. Kalon, T.A. Kohl, I. Kontsevaya, T. Lillebaek, S. Maeda, V. Nikolayevskyy, M. Rasmussen, N. Rastogi, S. Samper, E. Sanchez-Padilla, B. Savic, I.C. Shamputa, A. Shen, L.H. Sng, P. Stakenas, K. Toit, F. Varaine, D. Vukovic, C. Wahl, R. Warren, P. Supply, S. Niemann, and T. Wirth. 2015. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. *Nat Genet*. 47:242-249.
- Ringshausen, F.C., A. de Roux, R. Diel, D. Hohmann, T. Welte, and J. Rademacher. 2015. Bronchiectasis in Germany: a population-based estimation of disease prevalence. *The European respiratory journal*. 46:1805-1807.
- Roeder, T., K. Isermann, K. Kallsen, K. Uliczka, and C. Wagner. 2012. A Drosophila asthma model - what the fly tells us about inflammatory diseases of the lung. *Adv Exp Med Biol*. 710:37-47.
- Walker, T.M., T.A. Kohl, S.V. Omar, J. Hedge, C. Del Ojo Elias, P. Bradley, Z. Iqbal, S. Feuerriegel, K.E. Niehaus, D.J. Wilson, D.A. Clifton, G. Kapatai, C.L. Ip, R. Bowden, F.A. Drobniewski, C. Allix-Beguec, C. Gaudin, J. Parkhill, R. Diel, P. Supply, D.W. Crook, E.G. Smith, A.S. Walker, N. Ismail, S. Niemann, T.E. Peto, and G. Modernizing Medical Microbiology Informatics. 2015. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 15:1193-1202.
- Warmbold, C., K. Uliczka, F. Rus, R. Suck, A. Petersen, N. Silverman, A.J. Ulmer, H. Heine, and T. Roeder. 2013. Dermatophagoides pteronyssinus major allergen 1 activates the innate immune response of the fruit fly Drosophila melanogaster. *Journal of immunology*. 190:366-371.
- Wolfson, L.J., J. Gibbert, D. Wirth, and R. Diel. 2015. Cost-effectiveness of incorporating bedaquiline into a treatment regimen for MDR/XDR-TB in Germany. *The European respiratory journal*. 46:1826-1829.

In revision

- Abdelsadik, A., K. Uliczka, I. Bruchhaus, H. Heine, and T. Roeder. Hypoxia induces a dFoxO-dependent immune response in the airway epithelium of the fruit fly *Drosophila melanogaster*. *Muc. Immunol.* in revision.

2) Weitere Publikationen (nicht in PubMed gelistet)

Roeder, T., K. Kallsen, and K. Uliczka. 2011. *Drosophila* als Modell in der Asthma-Forschung. *BIOspektrum* 03.11: 302-305.

3) Bücher

4) Buchkapitel

Fink, C, **Roeder T** (2016) How well do surrogate hosts serve as model systems for understanding pathogenicity. ***Advances in Environmental Microbiology***, Ed. CJ Hurst.

Roeder, T. 2011. Oxidative stress in the airway system of the fruitfly *Drosophila melanogaster*. In: *Oxidative Stress in Vertebrates and Invertebrates: Molecular Aspects of Oxidative Stress on Cell Signaling*. Eds. T. and A.A. Farooqui, Nova Publishers.

5) Vorträge (Auswahl)

8.-10.5.2014: **International DZL Symposium (HANNOVER)**: Disease Area Asthma & Allergies. Title of talk: **Deregulation of ORMDL3 expression induces stress responses and modulates repair pathways.**

6.-9.9.2014: **ERS-Kongress (MÜNCHEN)**: Hot Topic Session: Increasing the tool-kit: applying the latest technologies to advance respiratory disease research Title of talk: **Drosophila model of asthma.**

11.-14.9.2014: **Insect Biotechnology Meeting (GÖTTINGEN)**: **Drosophila as a model in lung research.**

6) Poster/Abstracts (Auswahl)

Barcelona: *Drosophila* as a model in cancer 15. - 17.6.2015. Bossen, J., Pfefferkorn, R., Fink, C., and T. Roeder. Lung Cancer in *Drosophila*: Genetic Basis and Establishment of a High-Throughput Screening Approach

Heidelberg: European *Drosophila* Research Conference, 09. - 12.09.2015. Bossen, J., Pfefferkorn, R., Fink, C., and T. Roeder. Effects of MAPK pathway activation on cell morphology in terminal tracheal cells of *Drosophila melanogaster*

NDI-Meeting Borstel, 30.10.2015. Bossen, J. and T. Roeder. Activation of innate immune

- Schlussbericht -

signaling impairs structure and physiology of *Drosophila* terminal airway cells.

DZL-Meeting Hamburg 2014, 26.01-27.01.2015. Bhandari, A., Gu, T., Kallsen, K., and T. Roeder. Development of COPD models using the fruit fly *Drosophila melanogaster*

DZL-Meeting Hamburg 2014, 26.01-27.01.2015. Kallsen, K., Abdelsadik, A., Heine, H., and T. Roeder. The pathophysiological role of the asthma-susceptibility gene ORMDL3 evaluated using the fruit fly as a model.

DZL-Meeting Hamburg 2014, 26.01-27.01.2015. Fink, C., Bhandari, A., Bossen, J., Pfefferkorn, R., and T. Roeder. Hormonal control of airway epithelial cells – significance for pathogenesis