
Jahresbericht 2022



Jetzt unterstützen!

Unterstützen Sie die Lungenforschung mit Ihrer Spende: www.dzl.de/spenden
Bitte teilen Sie gerne diesen Link auch mit Freunden und Bekannten. Danke schön!



Inhaltsverzeichnis

Vorwort	4
Translation im Fokus der Forschung	5
Krankheitsbereiche	6
Asthma & Allergien	6
Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	8
Cystische Fibrose (Mukoviszidose)	10
Pneumonie & Akutes Lungenversagen	12
Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankung	14
Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)	16
Lungenerkrankungen im Endstadium	18
Lungenkrebs	20
Forschungsinfrastruktur	22
Plattform Biobanking & Datenmanagement	22
Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren	24
Technologietransfer-Konsortium des DZL	27
Clinical Trial Board und klinische Studien im DZL	28
Zusammenarbeit, Kooperationen und Netzwerke des DZL	31
DZL Academy – Förderung von Nachwuchswissenschaftlern	34
Chancengleichheit und Diversität	37
Das DZL in der Öffentlichkeit	38
Patienten im Fokus	39
Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung	41
Struktur des DZL	44
DZL Mitgliedsinstitutionen und -standorte	46
DZL-Standort Borstel, Lübeck, Kiel, Großhansdorf	48
DZL-Standort Hannover	49
DZL-Standort München	50
DZL-Standort Heidelberg	51
DZL-Standort Gießen, Marburg, Bad Nauheim	52
Ausgewählte Preise und Auszeichnungen 2022	53
Finanzen und Personal	54
Glossar	58
Impressum	59

Vorwort

Eine "beeindruckende Erfolgsbilanz" attestierte der Wissenschaftliche Beirat dem DZL im schriftlichen Bericht zur Evaluierung 2022. Über das Jahr hinweg hatten DZL-Wissenschaftler, Ärzte, Standortkoordinatoren und die DZL-Geschäftsstelle das Konzept für die im Jahr 2024 beginnende vierte Förderperiode des DZL entwickelt. Es baut auf den seit der Gründung im Jahr 2011 gewonnenen Ergebnissen auf und integriert neuste Entwicklungen der Lungenforschung. Das vorgelegte exzellente Forschungskonzept sei geeignet, die Position als international führende Einrichtung der Lungenforschung weiter zu stärken. Der Wissenschaftliche Beirat fordert in seinem Bericht Bund und Länder auf, für das DZL eine langfristige, institutionalisierte Struktur mit flexibler Mittelvergabe zu schaffen. Nur so lasse sich der kreative Geist im DZL und dessen Beitrag zum gesellschaftlichen Wohl nachhaltig sichern.



DZL-Vorstand (v. l. n. r.): Hans-Ulrich Kauczor, Erika von Mutius, Werner Seeger (Sprecher), Tobias Welte und Klaus Rabe

Um die Erfolge des DZL langfristig zu fortzuführen, ist es für uns ebenfalls von entscheidender Bedeutung, den Übergang in die nächste Generation erfolgreich zu gestalten. Die Entwicklung von Verantwortlichkeiten und ein weitsichtiges „Transition Management“ sind dabei zentrale Aufgaben, denen wir uns stellen werden. Wir wollen die Rolle der jüngeren Generation von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern stärken und sicherstellen, dass deren innovativen Ideen und frische Perspektive in die Zukunft des DZL einfließen. Dazu werden künftig alle Koordinationsgremien der Krankheitsbereiche und Plattformen um ein Mitglied der DZL Academy ergänzt. Wir sind daher besonders froh darüber, dass wir den persönlichen Austausch beim Jahrestreffen 2022 in Hannover wiederaufnehmen konnten, um altbewährte und neu etablierte quervernetzende Strukturen weiter zu festigen. Dabei steht neben dem Austausch über die Krankheitsbereiche hinweg die Einbindung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Fokus.

Im vorliegenden Bericht führen wir Sie durch unsere Highlights und Fortschritte, unsere Entdeckungen und unsere Zusammenarbeit im vergangenen Jahr. Lesen Sie mehr darüber, wo neue Ideen Form angenommen haben und wo wir in Zukunft weiteres Potenzial sehen, mit vereinten Kräften neue Wege im Kampf gegen weitverbreitete Lungenerkrankungen zu gehen.

Der Vorstand des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

A row of five handwritten signatures in blue ink. From left to right: Klaus Rabe, Hans-Ulrich Kauczor, Werner Seeger, Erika von Mutius, and Tobias Welte.

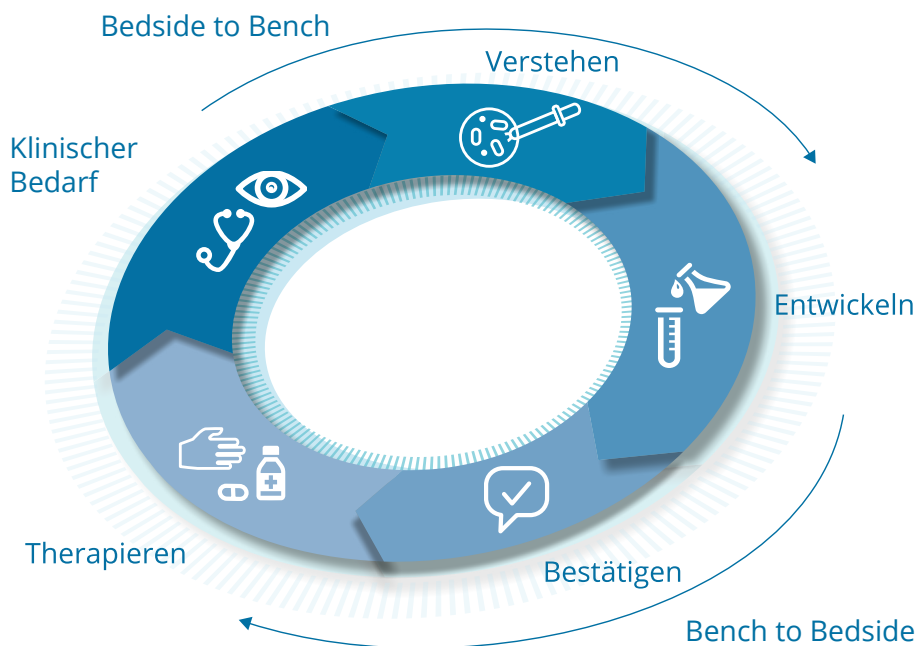
Translation im Fokus der Forschung

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) wurde im Herbst 2011 als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gegründet. Das DZL wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Bundesländer, in denen die jeweiligen Standortverbände angesiedelt sind, finanziert. Führende Wissenschaftler und Kliniker im Bereich der Lungenforschung entwickeln im DZL gemeinsam neue innovative Therapien für Patienten mit Lungenerkrankungen.

Bis heute gibt es für die meisten Atemwegserkrankungen nur Therapien, die symptomatische Erleichterungen bieten, jedoch keine Heilung. Daher ist es umso wichtiger, durch Forschung zu Ursachen und Krankheitsmechanismen neue Ansätze und Optionen für Prävention, Diagnose und Therapie zu entwickeln. Die Forschung muss diesen Herausforderungen wissenschaftlich und strukturell koordiniert begegnen, um Expertisen zu bündeln und damit Lungenerkrankungen künftig erfolgreicher behandeln zu können. Im DZL arbeiten derzeit über 270 Projektleiter (Principal Investigators) und ihre Arbeitsgruppen zusammen an der Bekämpfung von Lungenerkrankungen. Dabei kooperieren 29 führende deutsche Forschungseinrichtungen an fünf Standorten und weiteren Standorten der assoziierten Partner.

Ziel der translationalen Forschung im DZL ist es, die Ursachen von Lungenkrankheiten besser zu verstehen

und Forschungsergebnisse aus dem Labor schneller in die Praxis (engl. „bench-to-bed-side“) zu überführen. Im Fokus stehen acht Krankheitsbereiche. Exzellente universitäre und außeruniversitäre Einrichtungen arbeiten im DZL für das Wohl der Patienten eng zusammen, um zügig neue Ansätze für die Behandlung von Lungenerkrankungen zu entwickeln. Grundlagenforscher, die in erster Linie am Erkenntnisgewinn orientiert sind, und klinische Forscher, denen es um die sichere, erfolgreiche Anwendung neuer medizinischer Erkenntnisse geht, kooperieren so intensiv wie nie zuvor. Die Mitglieds- und Partnerinstitutionen des DZL arbeiten in gemeinsamen Forschungsprojekten gleichberechtigt zusammen. Interdisziplinäre Teams betrachten Lungenkrankheiten aus verschiedenen Perspektiven und schließen Lücken in der Forschungskette. Der enge Zusammenschluss ermöglicht die Durchführung breit angelegter klinischer Studien mit hohen Teilnehmerzahlen und den Zugriff auf große Mengen von Biomaterialien und Daten zur medizinischen Auswertung. Oft ist der Weg von einer Erkenntnis im Labor bis hin zu einer medizinischen Innovation aber lang. Nur ein Bruchteil der neu entdeckten Wirkstoffe schafft es bis zur Anwendung beim Patienten, die Entwicklungsdauer beträgt durchschnittlich 15 Jahre. Dass die vernetzte translationale Forschung des DZL aber erhebliche Vorteile bringt – sowohl auf lange wie auch auf akute Sicht einer aufflammenden Pandemie – hat bereits 2017 der Wissenschaftsrat anerkannt und stufte das DZL als „uneingeschränkt weiter zu fördern“ ein.





Asthma & Allergien

Asthma ist die häufigste chronische Atemwegserkrankung bei Kindern und tritt ebenfalls häufig bei Erwachsenen auf. Obwohl die klinische Manifestation von Asthma bei Kindern und Erwachsenen sehr ähnlich verläuft (z. B. mit pfeifendem Atmen, Kurzatmigkeit und Husten), zeigen populationsbasierte klinische und genetische Studien, dass Asthma keine einheitliche Krankheit darstellt, sondern im Grunde viele Krankheitsbilder umfasst. Daher ist es unwahrscheinlich, dass eine einheitliche „One-size-fits-all“-Behandlung der Patienten zu einem Erfolg bei der Lösung dieses schwerwiegenden Gesundheitsproblems führt. Um

personalisierte Behandlungsansätze für Asthmapatienten zu entwickeln, ist es dringend notwendig, einzelne molekulare Mechanismen aufzudecken, die zu den verschiedenen Asthmatypen führen. Hierbei liegt ein Fokus auf Umweltfaktoren, die das Immunsystem günstig oder ungünstig (in Richtung Asthma) beeinflussen. Die Entschlüsselung entsprechender Mechanismen und ihre Nutzbarmachung für die einzelne Patientin und den einzelnen Patienten ist das Ziel des Krankheitsbereichs Asthma & Allergien.

Zielerreichung 2022

- ✓ 3 DZG-übergreifende Publikationen
- ✓ 19 gemeinsame Publikationen zwischen mehreren DZL-Standorten
- ✓ 696 weitere Visiten in der ALLIANCE-Kohorte
- ✓ Weiterführende Erfassung der Asthmamorbidität in der ALLIANCE-Kohorte während der verschiedenen Lockdown-Phasen der SARS-CoV-2-Pandemie
- 🔗 Validierung der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung zur IL-6-Antwort des angeborenen Immunsystems in der ALLIANCE-Kohorte (abschließende statistische Auswertung läuft, Abschluss erfolgt in 2023)
- 🔗 Molekulare Charakterisierung der Immunantwort bei trainierter Immunität in primären Epithelzellen der Atemwege und Zelllinien (Auswertung des Projekts durch hohe Variabilität zwischen Proben verschiedener Spender verzögert, Abschluss erfolgt in 2023)

Ziele 2023

- Kooperation mit dem Deutschen Allergie- und Asthmabund (DAAB) zur Einbeziehung der Perspektive von Patientinnen und Patienten
- 450 weitere Visiten in der ALLIANCE-Kohorte
- 15 gemeinsame Publikationen zwischen mehreren DZL-Standorten
- Validierung der Ergebnisse aus der Grundlagenforschung zur IL-6-Antwort des angeborenen Immunsystems in der ALLIANCE-Kohorte
- Molekulare Charakterisierung der Immunantwort bei trainierter Immunität in primären Epithelzellen der Atemwege und Zelllinien

B-Gedächtniszellen zeigen Funktionsstörungen der kleinen Atemwege an

DZL-Forschende haben veränderte Zahlen von B-Zellen im Blut von Asthmatikern und Asthmatikerinnen gefunden. Die Ergebnisse aus dem ALLIANCE-Register könnten helfen, Entzündungen in den kleinen Atemwegen zukünftig leichter festzustellen.

B-Zellen sind ein wichtiger Bestandteil des menschlichen Immunsystems. Im Idealfall erkennen sie eingedrungene Krankheitserreger und produzieren passende Antikörper, um sie zu bekämpfen. Dass eine asthmatische Erkrankung das B-Zell-Repertoire beeinflusst, war bereits aus Voruntersuchungen im Tiermodell bekannt. Wie sich dies bei Patientinnen und Patienten mit Asthma verhält, untersuchten Forschende des ALLIANCE-Registers nun an klinischen Daten und Blutproben von mehr als 180 erkrankten Menschen sowie gesunden Kontrollpersonen.

Die DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler fanden heraus, dass insbesondere bei schwerem Asthma weniger unreife B-Zellen im Blut der Patientinnen und Patienten zirkulieren als bei gesunden Vergleichspersonen. Unreife B-Zellen sind Immunzellen, die noch keinen Kontakt zu einem Krankheitserreger hatten. Mit ihren spezifischen Rezeptoren können sie Krankheitserreger, sogenannte Antigene, binden und sich daraufhin aktivieren. Diese Aktivierung ist auch als Reifungsprozess bekannt, der für die Bildung von B-Gedächtniszellen und die Produktion von Antikörpern sorgt. Die von den B-Zellen gebildeten Antikörper binden die Krankheitserreger und sorgen so für deren Bekämpfung.

Wissenschaftliche Koordinatorinnen
Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann (ARCN),
Prof. Dr. Erika von Mutius (CPC-M)

Administrativer Koordinator
Dr. Jörn Bullwinkel (ARCN)

Entzündungen in kleinen Atemwegen besser diagnostizieren

Besonders häufig fanden die Forschenden eine spezialisierte Form der B-Zellen, sogenannte IgA-positive B-Gedächtniszellen, bei jenen Patientinnen und Patienten, die eine verschlechterte Lungenfunktion und eine Schädigung der kleinen Atemwege aufwiesen. IgA (Immunglobulin A) ist eine Antikörperklasse, die hauptsächlich bei der Abwehr von Krankheitserregern, die über die Schleimhäute eintreten, eine Rolle spielt. Auch waren bei Asthmatikerinnen und Asthmatikern mit häufigen akuten Krankheitsepisoden (Exazerbationen) vermehrt IgA-positive-B-Gedächtniszellen zu finden.

Die Ergebnisse bieten nun die Chance, Entzündungen der kleinen Atemwege zukünftig besser zu diagnostizieren. In diesem Bereich der Lunge gibt es bislang wenig andere Möglichkeiten dafür, da eine Probenahme in den fein verzweigten Atemwegen in der Regel unmöglich ist. Die biologische Bedeutung des gefundenen Zusammenhangs zwischen IgA-positiven B-Gedächtniszellen und kleinen Atemwegen muss allerdings noch ergründet werden. Dennoch könnte es möglich sein, eine Asthma-Therapie zu entwickeln, die sich diesen Zusammenhang zunutze macht.

Weitere Informationen

Habener A, Grychtol R, Gaedcke S, DeLuca D, Dittrich AM, Happle C, Abdo M, Watz H, Pedersen F, König IR, Thiele D, Kopp MV, von Mutius E, Bahmer T, Rabe KF, Meyer-Bahlburg A, Hansen G (2022). IgA(+) memory B cells are significantly increased in patients with asthma and small airways dysfunction. *Eur Respir J* 60(5):2102130.

Beteiligte DZL-Standorte
Alle

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)



Die Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) zeichnet sich durch eine fortschreitende und größtenteils irreversible Einschränkung der Lungenfunktion aus. Kurzatmigkeit, das am häufigsten beobachtete Symptom einer COPD, trägt entscheidend zur verminderten Lebensqualität vieler Patienten bei. Obwohl COPD zum Teil vermeidbar ist, stellt die Krankheit die vierthäufigste Todesursache weltweit dar. Die Hauptursachen dieser Erkrankung sind Rauchen und Luftverschmutzung. COPD in Verbindung mit einem Emphysem ist die am häufigsten auftretende destruktive

Lungenerkrankung. Der Verlust von struktureller Integrität und Regenerationsfähigkeit der Lunge ist entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg; die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch bisher kaum bekannt. Langfristiges Ziel der DZL-Forschung in diesem Bereich ist es, neue, auf Mechanismen basierende Therapiekonzepte in wirksame Behandlungen für COPD-Patienten und -Patientinnen umzusetzen. Hierbei legen wir einen Fokus darauf, die Erkrankung früh zu erkennen, um eventuell den Verlauf durch eine frühe Intervention abmildern zu können.

Zielerreichung 2022

- ✓ 22 gemeinsame Publikationen zwischen mehreren DZL-Standorten
- ✓ Entwicklung eines übergreifenden Konzepts zur Lungengesundheit und zur frühen Lungenschädigung bei chronischen Lungenerkrankungen wie COPD und Asthma – Identifikation von Physical-activity-Clustern in COSYCONET mittels KI-Analyse in einem europäischen Vergleichsprojekt (TOLIFE; Horizon 2021 Health) (Nissen et al., 2023; TOLIFE gestartet)
- ✓ Studium der Bedeutung der kleinen Atemwege bei leichter COPD in der CAPTO-Kohorte (Abdo et al., 2022)
- ✓ Untersuchungen der Regulation der Makrophagen-Elastase beim Lungenemphysem und bei chronischer Bronchitis (Spix et al., 2022)
- ✓ Zweitmonatliche Videokonferenzen zur strukturierten Koordination

Wissenschaftliche Koordinatoren
Prof. Dr. Klaus F. Rabe (ARCN),
Prof. Dr. Claus Vogelmeier (CPC-M)

Administrativer Koordinator
Dr. Jörn Bullwinkel (ARCN)

Ziele 2023

- 15 gemeinsame Publikationen zwischen mehreren DZL-Standorten
- Veröffentlichung von Ergebnissen zu frühen lungenfunktionellen Veränderungen bei Rauchern („early COPD“) mit der Hamburg City Health Study
- Krankheitsbereich-übergreifende Veröffentlichung zu Volatile Organic Compounds mit dem pädiatrischen Teil des ALLIANCE-Registers (Asthma & Allergien)
- Zweimonatliche Videokonferenzen zur strukturierten Koordination

Beteiligte DZL-Standorte
Alle

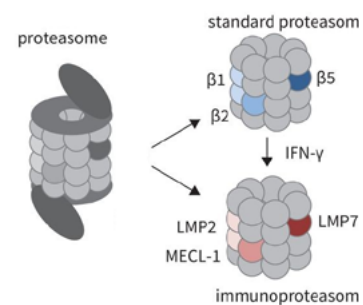
Wie das Immunproteasom die chronische Entzündung bei COPD aufrechterhält

Das Immunproteasom beeinflusst die anhaltende Entzündung bei Rauchern und an COPD Erkrankten. Somit könnte es interessant für Diagnose und Therapie der Lungenerkrankung sein. Dies ist die zentrale Erkenntnis eines von DZL-Forschenden im Fachmagazin *European Respiratory Journal* veröffentlichten Studienergebnisses.

COPD ist durch eine chronische Entzündung der Atemwege gekennzeichnet. Da Zellen des Immunsystems diesen Prozess vorantreiben, stehen sie bei vielen Forschungsansätzen im Fokus.

Immunzellen haben eine Reihe von Möglichkeiten, Signale aus der Umwelt aufzunehmen. Daraus leiten sie ab, ob eine – wie auch immer geartete – Gefahr droht, die bekämpft werden muss. Ein in diesem Zusammenhang bisher wenig erforschter Mechanismus befasst sich mit dem Immunproteasom, einer nur in Immunzellen vorkommenden speziellen Form des Proteasoms. Proteasomen kommen grundsätzlich in allen Zellen vor. Sie sind eine Art Schredder und dienen dem Abbau nicht mehr benötigter Zell-Eiweiße. Dadurch beeinflussen sie in vielfältiger Weise die Funktion der Zellen. Das Besondere am Immunproteasom: Es unterscheidet sich in seiner Struktur vom Standard-Proteasom (siehe Abbildung). Das Immunproteasom spielt für die Aktivität der Immunzellen eine zentrale Rolle und kann Entzündungsreaktionen verstärken.

In einer dieses Jahr im Fachmagazin *European Respiratory Journal* veröffentlichten Arbeit stellten Forschende des DZL das Immunproteasom ins Zentrum: Sie fragten, wie seine Funktion durch chronisches Rauchen oder eine schwere COPD beeinflusst wird. Hierzu untersuchten sie Immunzellen des Bluts, die sogenannten mononukleären Blutzellen. Sie fanden heraus, dass das Immunproteasom in beiden Gruppen im Vergleich zu Kontrollgruppen, also zu Nichtrauchern oder Personen ohne COPD, stärker aktiv ist. Bei den Patienten mit schwerer COPD ergaben zusätzliche Analysen: Je stärker das Immunproteasom aktiviert war, desto stärker war auch die Lungenfunktion eingeschränkt. Zwar ist dies kein Beweis, dass beide Messgrößen direkt miteinander zusammenhängen, doch fanden die DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler in weiterführenden Versuchen einen interessanten Anhaltspunkt, der



Das Proteasom (links) besteht aus einer Kappenstruktur sowie einer Röhre, die aus verschiedenen Untereinheiten aufgebaut ist (Kugeln). Standard-Proteasom und Immunproteasom (rechts) unterscheiden sich in der Struktur der Untereinheiten. So sind $\beta 1$, $\beta 2$ und $\beta 5$ des Standard-Proteasoms durch LMP2, MECL-1 und LMP7 im Immunproteasom ersetzt. Die unterschiedlichen Einheiten schneiden Eiweißmoleküle in unterschiedlicher Weise und beeinflussen damit die Funktion der Zelle. Immunproteasomen liegen standardmäßig in Immunzellen vor, können aber in Nicht-Immunzellen gebildet werden, insbesondere unter Einfluss des Botenstoffs Interferon Gamma (IFN- γ).

darauf hindeutet, dass dem tatsächlich so ist: Hemmten sie die Funktion des Immunproteasoms in den Blutzellen, sank auch deren Ausschüttung von Botenstoffen, die die Entzündung fördern.

Diese Beobachtung eröffnet möglicherweise interessante Ansatzpunkte für Diagnostik und Therapie: Man könnte durch die Messung der Immunproteasom-Aktivität einen sogenannten Biomarker entwickeln, der die Schwere der COPD anzeigt. Was die Therapie angeht, könnte man Wirkstoffe entwickeln, die die Aktivität des Immunproteasoms einschränken und so die Entzündung eindämmen. Dies könnte die Symptome und das Fortschreiten der COPD abmildern.

Weitere Informationen

Kammerl IE, Hardy S, Flexeder C, Urmann A, Peierl J, Wang Y, Vosyka O, Frankenberger M, Milger K, Behr J, Koch A, Merl-Pham J, Hauck SM, Pilette C, Schulz H, Meiners S (2022). Activation of immune cell proteasomes in peripheral blood of smokers and COPD patients: implications for therapy. *Eur Respir J* 59(3):2101798.



Cystische Fibrose (Mukoviszidose)

Cystische Fibrose (CF) ist die häufigste erbliche, im frühen Kindesalter beginnende und immer noch tödlich verlaufende chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. Sie betrifft ungefähr 1 von 2.500 Neugeborenen in Deutschland und führt zu schweren Bronchiektasen. Durch Fortschritte in den symptomatischen Behandlungsmöglichkeiten und durch standardisierte medizinische Versorgung ist das mittlere Überlebensalter der Patienten in Deutschland bereits auf über 40 Jahre angestiegen. Der Durchbruch bei der Entwicklung der ersten kausalen Therapien des Basisdefekts der CF durch sogenannte CFTR-Modulatoren wird die Lebensqualität und Lebensdauer der Betroffenen in Zukunft wesentlich verbessern. Die Erkrankung kann mit diesen neuen Therapien jedoch nicht geheilt werden,

und wichtige Fragen hinsichtlich der Entstehung und Progression der Mukusobstruktion, Inflammation und Infektion der Atemwege im Rahmen der Lungenerkrankung bei CF sind bislang unbeantwortet. Das übergeordnete Ziel des Forschungsprogramms CF ist daher, durch neue Erkenntnisse zur Pathogenese der Erkrankung neue therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren, die Diagnostik und Kontrolle der Krankheitsaktivität zu verbessern und neue Strategien zur effektiven Prävention und Behandlung zu entwickeln. Perspektivisch sollen Erkenntnisse aus der Erforschung der CF zur Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Patientinnen und Patienten mit Bronchiektasen anderer Ursachen herangezogen werden.

Zielerreichung 2022

- ✓ Beobachtungsstudie zur Wirksamkeit von Elexacaf-tor-Tezacaftor-Ivacaftor auf Lungenveränderungen gemessen mit Magnetresonanztomografie (MRT) und Multiple-Breath-Washout (MBW)
- ✓ Untersuchung der Effekte von Elexacaf-tor-Tezacaftor-Ivacaftor auf die F508del-CFTR Proteinreifung, Sputum-Rheologie, Inflammation und das Mikrobiom
- ✓ Etablierung von Primärkulturen aus Nasalepithelzellen für Präzisionsmedizin für Patienten mit seltenen CFTR-Genotypen
- ✓ Einsatz des Schweißsekretionstests zur Differentialdiagnose der CF und CFTR-assoziiierter Erkrankungen
- ✓ Präklinische Untersuchungen zur Wirksamkeit einer neuen mukolytischen Substanz

Ziele 2023

- Langzeitbeobachtungsstudie zur Therapieantwort auf die Dreifachtherapie mit Elexacaf-tor-Tezacaftor-Ivacaftor
- Einsatz von CFTR-Biomarkern für n=1-Studien zum Ansprechen auf CFTR-Modulatoren bei Patienten mit (sehr) seltenen CFTR-Genotypen
- Analysen des Atemwegsmikrobioms bei chronischen Lungenerkrankungen (CF, Asthma, COPD, Non-CF-Bronchiektasen)
- Entwicklung von Protokollen zur Identifizierung von Virulenz- und Antibiotikaresistenzdeterminanten im Atemwegsmetagenom
- Etablierung von Primärkulturen aus Nasalepithelzellen für die funktionelle Charakterisierung von Ziliendefekten bei Patienten mit Bronchiektasen und Primärer Ciliärer Dyskinesie

Wissenschaftliche Koordinatoren
Prof. Dr. Marcus Mall (Charité/BIH),
Prof. Dr. Burkhard Tümmler (BREATH)

Administrative Koordinatorin
Dr. Annegret Zurawski (BREATH)

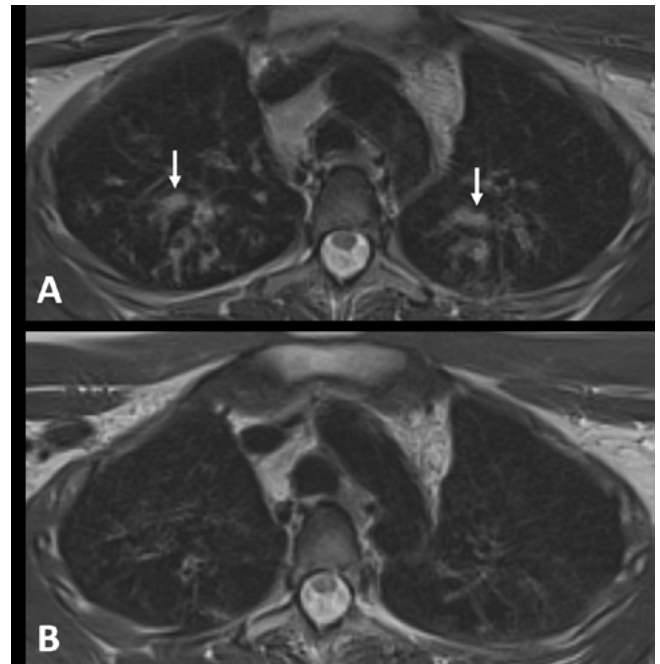
Beteiligte DZL-Standorte
ARCN, BREATH, TLRC, UGMLC, assoziierter Partnerstandort Berlin (Charité/BIH)

Wendepunkt bei Behandlung der Mukoviszidose durch hochwirksamem Dreifach-CFTR-Modulator-Therapie

Mit einer neuen Dreifachtherapie, bestehend aus den Komponenten Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor (Handelsname Kaftrio®), haben Patientinnen und Patienten mit Mukoviszidose deutlich weniger Schleim in der Lunge, und ihre Atemwege sind wesentlich besser belüftet. Dies konnten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZL in einer prospektiven Beobachtungsstudie an den DZL-Standorten Gießen, Hannover, Heidelberg und dem assoziierten Partnerstandort Berlin in einer Kohorte von 91 Betroffenen zeigen. Die Wissenschaftler nutzen dabei zwei Untersuchungsverfahren: das Gastauswaschverfahren, eine spezielle Lungenfunktionsuntersuchung, mit der man auch die Verlegung der kleinen Atemwege mit zähem Sekret erfassen kann, und die Magnetresonanztomografie (MRT) der Lunge. Beide Verfahren wurden in den letzten Jahren gemeinsam im DZL für multizentrische Studien etabliert und harmonisiert.

Bei Mukoviszidose, auch Cystische Fibrose (CF) genannt, ist das Gen für einen Ionenkanal an der Oberfläche von Schleimhautzellen genetisch verändert. Dadurch funktioniert der Kanal gar nicht oder nur eingeschränkt. Der betroffene Ionenkanal heißt *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR). Die kürzlich entwickelten CFTR-Modulatoren ermöglichen es, Mutationen von etwa 90 Prozent aller Betroffenen zu behandeln. Dazu gehört auch die häufige F508del-CFTR-Mutation, die bei allen 91 Studienteilnehmern mindestens einmal vorlag. 46 der untersuchten Patientinnen und Patienten trugen diese Mutation auf beiden CFTR-Genkopien, 45 nur auf einer CFTR-Genkopie.

Die Zulassungsstudien für die neue Dreifachtherapie belegten bereits, wie gut sich die Kombination der drei sogenannten CFTR-Modulatoren Elexacaftor, Tezacaftor und Ivacaftor auf die Lungenfunktion und Lebensqualität der Mukoviszidose-Patienten auswirkt. In diesen Studien wurde die Lungenfunktion allerdings nur mittels Spirometrie ermittelt – ein Verfahren, das die typischen funktionellen Veränderungen bei Mukoviszidose nur ungenau wiedergibt. Diese Veränderungen, die vor allem durch die Verlegung der kleinen Atemwege durch zähes Sekret zustande kommen, lassen sich besser mit dem Gasauswaschverfahren zur Bestimmung des sogenannten *Lung Clearance Index* (LCI) ermitteln. Mit dem Gasauswaschverfahren und der MRT



Axiale T2-Propeller-MRT-Aufnahmen einer 16-jährigen Patientin mit Mukoviszidose vor (A) und nach Beginn der Therapie mit Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (B), die eine deutliche Abnahme der Sekretverlegung (Pfeile) zeigen

konnten die Forscher erstmals zeigen, dass die Lunge mit der Dreifachtherapie bis in ihre feinsten Verästelungen wesentlich besser belüftet ist und die Schleimpfropfen und entzündungsbedingten Verdickungen der Bronchien bereits nach drei Monaten Therapie deutlich zurückgingen. Während der LCI bei den meisten Patientinnen und Patienten vor Therapiebeginn deutlich erhöht war, hatten 40 Prozent der Betroffenen unter Therapie einen LCI, wie ihn gesunde Personen aufweisen.

Aktuell untersuchen die Wissenschaftler die Patienten zwei Jahre nach Therapiebeginn erneut mit den gleichen Untersuchungsverfahren, um festzustellen, wie sich die Behandlung langfristig auf die funktionellen und strukturellen Veränderungen der Lunge und das Fortschreiten der Lungenerkrankung bei Mukoviszidose auswirkt.

i Weitere Informationen

Graeber SY, Renz DM, Stahl M, Pallenberg ST, Sommerburg O, Naehrlich L, Berges J, Dohna M, Ringshausen FC, Doellinger F, Vitzthum C, Röhmel J, Allomba C, Hämmerling S, Barth S, Rückes-Nilges C, Wielpütz MO, Hansen G, Vogel-Claussen J, Tümmler B, Mall MA, Dittich AM (2022). Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two F508del Alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 206(3):311-320.



Pneumonie & Akutes Lungenversagen

Akute Infektionen der unteren Atemwege stellen ein weltweit steigendes Gesundheitsproblem dar und führen mit ihrer seit 50 Jahren unveränderten Mortalitätsrate zu einer größeren Belastung als jede andere Infektion. Eine inakzeptabel hohe Mortalitätsrate und das Fehlen einer Therapiemöglichkeit für die verheerendste aller Lungeninfektionen – das Akute Atemnot-Syndrom (ARDS) – unterstreichen den dringenden Bedarf für neue effektive Therapieansätze. Sowohl mikrobielle Angriffe (durch Bakterien, Viren oder Pilze) als auch nicht-mikrobielle entzündliche Verletzungen (Aspiration, das Einatmen toxischer Gase) können eine akute Schädigung der Lunge mit schwerem Lungenversagen auslösen.

Zielerreichung 2022

- 7 Mechanismen alveolarepithelialer Reparatur und zellulärer cross-talks in der Stammzellnische: neue therapeutische Targets bei schwerer Virusinfektion inkl. COVID-19
- ✓ Metabolische Reprogrammierung von Alveolarmakrophagen (pro-inflammatorisch zu pro-regenerativ)
- 7 Definition des Atemwegsmikrobioms bei Infektion und als Prädiktor für die Exazerbation chronischer Lungenerkrankungen (z. B. COPD, IPF)
- 7 ESsCOVID-Studie (NCT04576728: Trimodulin bei schwerer COVID-19-Erkrankung, Phase IIa) zur Therapie mit inhalativem liposomalem CsA (L-iCSA) bei früher COVID-19-Erkrankung; Start von Validierungsstudien zu Biomarkern (Zusammenarbeit mit DZIF)
- ✓ „First data available“ aus der GI-COVID-Studie

Vor dem Hintergrund der SARS-CoV-2-Pandemie und den damit einhergehenden schweren Verläufen dieser Erkrankung bekommt das Forschungsfeld eine zusätzlich akute Relevanz. Das Ziel ist es, die molekularen Mechanismen, die der Ausbreitung der Entzündung in den Alveolen zugrunde liegen, zu entschlüsseln und die zellulären und molekularen Signalwege, welche die Auflösung der Entzündung und die Wiederherstellung des Alveolarepithels vermitteln, zu verstehen. Auf dieser Basis sollen neue therapeutische Konzepte zur Abmilderung der pulmonalen Gewebsschädigung und Förderung der Gewebsreparatur/Organregeneration entwickelt werden.

Ziele 2023

- LIGHT (TNFSF14) und TRAIL (TNFSF10) bei Makrophagen-vermittelter Wirtsabwehr und aberrantem Gewebeumbau nach Virusinfektion
- Innovative humane iPSC-Lungenorganoide, Analyse und Visualisierung von Makrophagen-Epithel-Interaktionen
- Strategien für therapeutische Applikation, Re-Programmierung von mesenchymalen Stammzellen bei virus-induziertem ARDS in präklinischen Modellen
- Überführung von „small molecule alpha-toxin inhibitors“ in klinische Phase, Kooperation DZIF/DZL
- Weiterentwicklung eines Biomarkers zur Frühdiagnose der Sepsis (SBM-01), Evaluierung in klinischen Kohorten

Auch Schädigung der bronchialen Blutgefäße bei COVID-19-Pneumonie

Die Erkrankungsschwere beziehungsweise Morbidität einer COVID-19-Erkrankung wird wesentlich auf eine pathologische Veränderung pulmonaler Gefäße (Entzündung und aberrante Gefäßneubildung) zurückgeführt. Hierzu durchgeführte Studien untersuchten meist nur die Gefäße, die direkt am Gasaustausch beteiligt sind.

Diese Studie setzt sich mit der Frage auseinander, ob auch die Gefäße, die die Atemwege versorgen (Bronchialkreislauf), sowie die sogenannten Vasa vasorum, d. h. die Gefäße, die die Blutgefäße selbst an den Blutstrom anschließen und mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, von ähnlichen pathologischen Veränderungen betroffen sind. Mittels Computertomografie-Angiografie wurde Lungengewebe von an COVID-19 Verstorbenen untersucht und mit Gewebematerial lungengesunder Spenderorgane verglichen.

Neben den bereits bekannten Schädigungen des Lungengewebes wie peripheren Trübungen (Opazitäten = strahlenundurchlässigen Bereichen), peribronchialen Flüssigkeits- und Gewebeansammlungen und peripheren Stauungen der größeren Gefäße konnte eine deutliche Erweiterung und Vergrößerung der peribronchialen und perivaskulären Gefäße beobachtet werden. Dadurch wird der Blutfluss in den Bronchialkreislauf „umgeleitet“. Dieser Vorgang ist unter dem Begriff intrapulmonales „Shunting“ bekannt und gewährleistet unter verschiedenen Bedingungen wie Entzündungen, einem akuten Atemnotsyndrom oder einer chronischen Thrombembolie die Durchblutung der Lunge.

Wissenschaftliche Koordinatoren

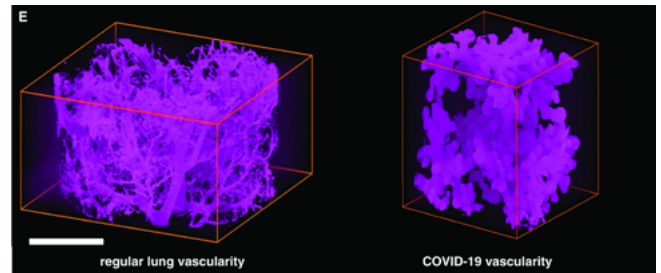
Prof. Dr. Susanne Herold (UGMLC),
Prof. Dr. Tobias Welte (BREATH)

Administrative Koordinatorin

Dr. Sylvia Weißmann (UGMLC)

Beteiligte DZL-Standorte

Alle



Drei-dimensionale Darstellung der Erweiterung der perivaskulären Gefäße bei einer COVID-19-Pneumonie

In den untersuchten Lungen mit schwerer COVID-19-Pneumonie fielen in der mikrovaskulären Architektur der peribronchialen Gefäße dicht gepackte Bündel an Gefäßen auf, die durch eine sogenannte intussuszeptive Angiogenese (Gefäßneubildung durch Auswachsen in den Gefäßinnenraum) hervorgerufen wird. Die räumliche Analyse mittels Phasenkontrast-Tomografie zeigte zudem zahlreiche peribronchiale und perivaskuläre arteriovenöse Gefäßverbindungen, auch unter Einbeziehung von sogenannten „Sperrarterien“, und lokal knotenförmige Aufweitungen der Gefäße.

Die Studie zeigt erstmalig Aufnahmen des komplexen dreidimensionalen Phänomens des bronchiopulmonalen Gefäßbaus, der bei schwerer COVID-19-Erkrankung zu Überdurchblutung bei gleichzeitig mangelnder Sauerstoffaufnahme führen kann.

Es ist nach wie vor ungeklärt, welche Implikationen diese Hyperperfusion durch massive Gefäßneubildung und Gefäßumbau und ein damit einhergehender gestörter Gasaustausch – auch langfristig – haben kann.

Dieser Beitrag stellt einen wichtigen Baustein zum Verständnis der durch COVID-19-Erkrankung hervorgerufenen komplexen vaskulären Veränderungen dar.

Weitere Informationen

Ackermann M, Tafforeau P, Wagner WL, Walsh CL, Werlein C, Kühnel MP, Länger FP, Disney C, Bodey AJ, Bellier A, Verleden SE, Lee PD, SJ Mentzer Jonigk DD (2022). The Bronchial Circulation in COVID-19 Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 205:121-125.



Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankung

Ursprung und genetischer Hintergrund der über 200 verschiedenen interstitiellen (diffus parenchymatösen) Lungenerkrankungen (DPLDs: Diffuse Parenchymal Lung Diseases) sind divers. Der oft schwere Krankheitsverlauf aber ähnelt sich: weitreichende Veränderungen der zellulären Zusammensetzung und Interaktion, ein Umbau des empfindlichen Lungengerüsts und eine fortschreitende Vernarbung. In vielen Fällen kommt es zu einem Lungenversagen. Die Ursachen der meisten DPLDs sind ungeklärt. Daher stehen nur wenige und begrenzt wirksame medikamentöse, überwiegend anti-entzündliche und anti-fibrotische Behandlungsansätze zur Verfügung. So bleibt als einzig kurativer Behandlungsansatz bisher die Lungentransplantation.

Zielerreichung 2022

- ✓ Analyse mechanistischer Zusammenhänge zwischen COVID-19- und DPLD-Entwicklung
- ✓ Entwicklung und Analyse übergreifender Modelle und Mechanismen zu DPLD von der Geburt bis ins Alter
- ✓ Identifikation relevanter zellulärer Subpopulationen und Biomarker mittels integrativer Einzelzellanalyse und tiefer Proteomik
- ✓ Etablierung neuer Hochdurchsatzverfahren zur Identifikation therapeutischer Ansätze
- ✓ Ausbau bestehender Register und ihre Vernetzung im DZL sowie DZL-übergreifend (DZG)

Im DZL-Krankheitsbereich DPLD arbeiten international renommierte Grundlagenwissenschaftler und Kliniker standortübergreifend zusammen und setzen hochspezialisierte Techniken, neueste Methoden einschließlich der Künstlichen Intelligenz und klinisch relevante *in-vitro*- und *in-vivo*-Modelle zur Aufklärung der DPLD ein. In sorgfältig definierten Expertenbereichen werden neue Erkenntnisse zur Verletzung des Alveolarepithels, der epithelialen und mesenchymalen Plastizität, der Lungengerüststruktur, der Rolle epithelialer Stammzellnischen sowie entwicklungsrelevanter Signalwege gewonnen und neue Konzepte zur epigenetischen (Re-)Programmierung und der Rolle von Infektionen und Umweltgiften erarbeitet.

Ziele 2023

- Studien zur Rolle von inflammatorischen Zellen und Umwelteinflüssen (Nanopartikel, Viren) bei DPLD u. a. in alveolären Organoidmodellen
- Charakterisierung der Matrix-Migration und neuer Dedifferenzierungswege für Myofibroblasten
- Räumliche Analyse von Zellkreisläufen und multizellulären Genprogrammen, Identifikation neuer therapeutischer Ziele u. a. mittels kultivierter humaner Lungenschnitte (hPCLS)
- Identifizierung von DPLD-Endotypen durch integrative Analyse krankheitscharakterisierender Daten
- Durchführung/Weiterentwicklung geplanter prä-/klinischer Phase-II-Studien

Studie zu Hydroxychloroquin bei chILD: Kein signifikanter Effekt

Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) sind seltene Erkrankungen. Noch seltener – aber nicht weniger gefährlich – sind DPLD im Kindesalter (chILD – childhood interstitial lung diseases). Es wundert daher nicht, dass fast alle derzeit angewendeten therapeutischen Verfahren bei chILD nicht durch entsprechende kontrollierte Studien untermauert sind. In der Hydroxychloroquin-Studiengruppe wurde unter führender Beteiligung von Klinikern und Wissenschaftlern mehrerer DZL-Standorte in einer prospektiven, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Parallelgruppen-/Crossover-Studie der Phase II die wichtige und klinisch relevante Frage untersucht, ob Hydroxychloroquin (HCQ) den Gasaustausch (die Oxygenierung), die Atemfrequenz und/oder die benötigte Atemunterstützung bei Kindern mit chILD beeinflussen kann. Sekundäre Studienendpunkte waren die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Lungenfunktion und die 6-Minuten-Gehstrecke.

Trotz der Seltenheit der chILD gelang es, 35 Probandinnen und Probanden in die Studie einzuschließen, und zwar entweder in einen START-Arm (4 Wochen HCQ oder Placebo, gefolgt von 4 Wochen ausschließlich HCQ, n=26) oder einen STOP-Arm (12 Wochen HCQ oder Placebo, gefolgt von weiteren 12 Wochen ausschließlich Placebo). Die Studie wurde nach knapp 4 Jahren beendet. Es konnte kein signifikanter Effekt der HCQ-Behandlung auf den primären Endpunkt oder die sekundären Endpunkte gezeigt werden. Auch bezüglich der Nebenwirkungen ergaben sich keine Unterschiede.

Die Ergebnisse der Studie legen noch einmal dar, wie schwierig die Rekrutierung einer geeigneten Anzahl von



CT-Aufnahme einer Lunge mit interstitieller Lungenerkrankung: Deutliche Verdichtungen und Narbenbildung im Lungengewebe

chILD-Patienten für kontrollierte Studien selbst in den führenden klinischen Zentren ist. Dennoch haben die Ergebnisse der Studie Implikationen: Angesichts der fehlenden Wirksamkeit von HCQ regen die Autoren an, eine sorgfältige Neubewertung der HCQ-Verordnungen in der täglichen Praxis vorzunehmen.


Weitere Informationen

Griese M, Kappler M, Stehling F, Schulze J, Baden W, Koerner-Rettberg C, Carlens J, Prenzel F, Nährlich L, Thalmeier A, Sebah D, Kronfeld K, Rock H, Ruckes C; HCQ-study group; Wetzke M, Seidl E, Schwert N (2022). Randomized controlled phase 2 trial of hydroxychloroquine in childhood interstitial lung disease. *Orphanet J Rare Dis* 17(1):289.

Beteiligte DZL-Standorte

BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC

 **Wissenschaftliche Koordinatoren**
Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC),
PD Dr. Anne Hilgendorff (CPC-M)

 **Administrative Koordinatorinnen**
Franziska Hauptkorn (CPC-M),
Dr. Jutta Schlegel (UGMLC)



Lungenhochdruck (Pulmonale Hypertonie)

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine Erkrankung der Lungengefäße, die zu Kurzatmigkeit, Schwindel, Ohnmacht und Rechtsherzversagen führt. Durch die krankhafte Verdickung der Lungengefäße kommt es zu einer Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf. Dabei sind Zelltypen aller Gefäßschichten betroffen; zu nennen sind hier die übermäßige Vermehrung (pseudomaligne Proliferation) der glatten Muskelzellen in der Gefäßwand sowie Veränderungen der Endothelzellen und Fibroblasten. Darüber hinaus finden sich zahlreiche Entzündungszellen in der Gefäßwand, die zum Umbau der Gefäßwand beitragen. All dies führt zu einem gravierenden Verlust der Querschnittsfläche der Gefäße und einem

Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast. Die momentan verfügbare Therapie des Lungenhochdrucks basiert auf gefäßerweiternden Medikamenten, die alleine oder in Kombination verabreicht werden. Diese symptomatische Entlastung verbessert zwar die Lebenserwartung, es gelingt aber nicht, die strukturellen Veränderungen rückgängig zu machen und die funktionelle Unversehrtheit der Lungengefäße wiederherzustellen. Das Verständnis der zellulären Ursachen sowie die Wiederherstellung der vaskulären Struktur und Funktion (das sogenannte Reverse-Remodeling) ist das herausragende Ziel der Forschungsarbeiten des PH-Teams.

Zielerreichung 2022

- ✓ Epigenetische Untersuchungen vaskulärer Zellen bei Pulmonaler Hypertonie
- ✓ Funktionelle und bildgebende Untersuchungen zur Rolle des rechten Herzens bei verschiedenen Formen der Pulmonalen Hypertonie
- ✓ Kinase-Profil aus zirkulierenden Zellen von PAH-Patienten
- ✓ Präklinische Experimente in verschiedenen Modellen der PH zur Untersuchung der Rolle neuer Zielstrukturen
- ✓ Evaluierung von Datenbanken zur Validierung neuer risiko-adjustierter Therapiestrategien

Ziele 2023

- Experimentelle Studien zum Verständnis der epigenetischen „Landschaft“ der PH
- Analyse der Aktivität von Tyrosin- und Serin-Threonin-Kinasen in Lungengefäßzellen und zirkulierenden mononukleären Blutzellen (PBMC) von PAH-Patienten
- Untersuchung der maßgeblichen molekularen und zellulären Partner beim Antrieb des vaskulären Remodelings durch (e-)Zigarettenrauch
- Studien in präklinischen Modellen zur Untersuchung neuer Zielstrukturen für die Therapie
- Klinische Studien zur Erfassung der Anti-Remodeling-Effekte neuer Medikamente gegen PAH

Molekularer „Schalter“ als Ansatzpunkt für neue Therapieoptionen bei Pulmonaler Hypertonie?

Pulmonale Hypertonie (Lungenhochdruck, PH) ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fortschreitenden massiven Umbau der Lungengefäße von dünnwandigen Kapillaren hin zu dickwandigen, englumigen Gefäßen gekennzeichnet ist. Hierdurch wird der Gasaustausch drastisch eingeschränkt und das rechte Herz durch den erhöhten Widerstand belastet. Dieser Krankheitsverlauf kann bis hin zum (Herz-)Versagen führen. Trotz vieler Fortschritte in der Therapie – auch durch DZL-Wissenschaftler und -Kliniker – ist PH nach wie vor nicht heilbar.

Die mit PH-assoziierten Prozesse der Zellvermehrung und des dysfunktionalen Zellabbaus (Apoptose) finden sich auch bei Krebserkrankungen. In der Tat konnte in dieser Studie ein Enzym Pin 1 (peptidylprolyl cis/trans isomerase, NIMA interacting 1), identifiziert werden, das als molekularer „Schalter“ in Zellen agiert und auch mit verschiedenen Krebsarten in Verbindung gebracht wird. Die enzymatische Aktivität von Pin 1 verändert die räumliche Ausrichtung von Proteinen und löst damit verschiedene Signalübertragungswege aus, die z. B. an der Regulation des Zellzyklus oder der Apoptose beteiligt sind.

Die Gabe von Juglon (ein Wirkstoff aus der Walnuss), ein spezifischer und irreversibler Inhibitor von Pin1, konnte in zwei experimentellen Modellen den pulmonalvaskulären Widerstand verringern, die Funktion des rechten Ventrikels verbessern und den Umbau der Gefäße reduzieren. Auch



Der Wirkstoff Juglon aus der Walnuss: ein möglicher Schlüssel zur Behandlung von PH

in Gewebeproben von Patientinnen und Patienten mit Pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) wurde eine erhöhte Expression von Pin1 gefunden, sodass angenommen werden kann, dass dieses Enzym bei der Entstehung dieser Erkrankung eine Rolle spielt. Eine gezielte Inhibition dieses „molekularen Schalters“ Pin 1, z. B. mittels Juglon, könnte eine neue, attraktive therapeutische Strategie zur Behandlung von PH darstellen.

Weitere Informationen

Rai N, Sydykov A, Kojonazarov B, Wilhelm J, Manaud G, Veeroju S, Ruppert C, Perros F, Ghofrani HA, Weissmann N, Seeger W, Schermuly RT, Novoyatleva T (2022). Targeting peptidyl-prolyl isomerase 1 in experimental pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 60(2):2101698.

 **Wissenschaftliche Koordinatoren**
Prof. Dr. H. Ardeshir Ghofrani (UGMLC),
Prof. Dr. Ralph T. Schermuly (UGMLC)

 **Administrative Koordinatorin**
Dr. Sylvia Weißmann (UGMLC)

 **Beteiligte DZL-Standorte**
Alle



Lungenerkrankungen im Endstadium

Akute und chronische Lungenerkrankungen können zu terminalem Lungenversagen führen. Ziel dieses DZL-Bereichs ist, den betroffenen Patienten ein Überleben mit guter Lebensqualität zu ermöglichen. Reicht eine Beatmung nicht aus, stehen die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und die Lungentransplantation (LTx) zur Verfügung. Obwohl die Dauer einer ECMO-Behandlung noch immer zeitlich begrenzt ist, kann sich die Lunge gegebenenfalls während einer ECMO regenerieren (u. a. bei Influenza, COVID-19). Bei irreversibler Lungenschädigung bleibt die LTx einzige Therapieoption, die jedoch aufgrund des Organmangels und vielfältiger Kontraindikationen (z. B. Lungentumore) nur bei ausgewählten Patienten möglich ist. Zudem ist die langfristige Prognose nach LTx hinsichtlich Morbidität und Mortalität durch die häufige chronische Transplantatdysfunktion (CLAD) nicht zufriedenstellend. Daher zielt die aktuelle Forschung auf die Verbesserung

der Hämo- und Biokompatibilität der ECMO-Systeme und auf die Entwicklung einer intrakorporalen „Biohybridlung“. Im Rahmen der LTx wird die Vor- und Nachsorge optimiert, um einerseits eine optimale Empfänger-Selektion zu betreiben und um andererseits die CLAD zu verhindern oder frühzeitig zu erkennen, zu klassifizieren und individuell zu therapieren. Nach den jüngsten Erfolgen in der xenogenen Transplantation von Schweineherzen begegnet man auch im Bereich der Lunge dem Organmangel mit der Etablierung der Xenotransplantation. Weiterhin wird die Herstellung einer künstlichen Lunge mit Hilfe des „tissue engineering“ vorangetrieben. Letzteres wird durch beachtliche Fortschritte bei der Differenzierung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (iPS) zu diversen Lungenzelltypen möglich. So sollen dezellularisierte Lungen besiedelt sowie neue Lungen mittels 3D-Druck hergestellt werden.

Zielerreichung 2022

- ✓ Etablierung der *ex-vivo*-Therapie bei Pulmonaler Hypertonie unter Verwendung iPS-basierter Endothelzellen.
- 7 CLAD: Cathepsin-B als Biomarker und therapeutisches Target (Rekrutierung für klinische Studie abgeschlossen)
- 7 Xenotransplantation: Drug targeting mittels *ex-vivo* Lung Perfusion (EVLP) (Studie läuft, erste Meilensteine erreicht)
- ✓ Biohybridlung im Großtiermodell
- ✗ Einseitige Lungentransplantation bei potenziell reversiblen Lungenerkrankungen (geplante einseitige Lungentransplantationen bei Lungenversagen aufgrund von COVID-19-Infektionen wegen des klinischen Zustands der Patienten wider Erwarten nicht realisierbar)
- ✓ Etablierung eines *ex-vivo*-Modells zur Evaluation pulmonaler Phagentherapie

Ziele 2023

- Etablierung eines *in-vitro*-Modells basierend auf induzierten pluripotenten Stammzellen zur Untersuchung (genetischer) Atemwegserkrankungen
- Weiterentwicklung der Biohybridlungentechnologie zur Anwendung im Patienten
- Risiko einer Letermovir-Resistenz bei schwer zu behandelnder CMV-Infektion bei Empfängern von Lungentransplantaten
- Validierung der 2019 vorgeschlagenen Diagnosekriterien für die Bewertung von CLAD
- Entwicklung des Krankheitsbereichs „Lungenerkrankungen im Endstadium“ hin zu „Regeneration & Organersatz“ inklusive Erweiterung des Kreises der beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler

Verlauf der COVID-19 bei Lungentransplantatempfängern

Die durch das severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) verursachte Coronavirus-Krankheit 2019 (COVID-19) ist derzeit eine der größten Bedrohungen für immungeschwächte Personen. Lungentransplantatempfänger sind aufgrund der hohen Dosis immunsuppressiver Medikamente und der Lunge als Hauptorgan, das von COVID-19 betroffen ist, einem besonderen Risiko für einen schlechteren Verlauf ausgesetzt. In einer Reihe von Veröffentlichungen haben Wissenschaftler des DZL zum Verständnis von COVID-19 bei Lungentransplantatempfängern während der sich schnell entwickelnden Pandemie beigetragen. Vor einer aktiven Immunisierung und anderen antiviralen Maßnahmen wurden 30-Tage-Sterblichkeitsraten von Lungentransplantatempfängern mit COVID-19 von 30–40 % berichtet. Im späteren Verlauf der Pandemie sanken sowohl die Krankenhauseinweisungs- als auch die Sterblichkeitsraten. Diese Entwicklung wurde mit gestiegenen Impfraten und der frühzeitigen Anwendung von monoklonalen Antikörpern in Verbindung gebracht. In einer Analyse der Prä-Delta- und Delta-Ära, an der 1.631 Lungentransplantatempfänger von den DZL-Standorten in Hannover und München beteiligt waren, konnten die Vorteile des frühzeitigen Einsatzes von monoklonalen Antikörpern gegenüber einem schweren Verlauf der COVID-19 bestätigt werden, während ein höheres Alter mit COVID-19-bedingtem Tod assoziiert war. Trotz Verbesserungen im Ergebnis blieb die Sterblichkeit (17 %) signifikant hoch. Ende 2021 wurde die neue besorgniserregende Variante Omicron (B.1.1.529) weltweit zur dominierenden SARS-CoV-2-Variante. Gleichzeitig mit dem Auftreten von Omicron wurden verschiedene antivirale Behandlungen verfügbar. Eine Studie, an der alle fünf DZL-Standorte beteiligt waren, zeigte, dass COVID-19 bei Lungentransplantatempfängern aufgrund von Omicron zu weniger schweren Fällen und einer reduzierten Sterblichkeit (6,4 %) im Vergleich zu früheren


Varianten führte. Dennoch blieb COVID-19 eine bedeutende Bedrohung für Lungentransplantatempfänger. Der Impfstatus mit schlechter Immunantwort und verfügbare frühzeitige antivirale Behandlungen waren nicht mit einem reduzierten Risiko für schwere oder kritische COVID-19 assoziiert. Fortgeschrittenes Alter und chronisches Nierenversagen waren die einzigen Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf.


Darüber hinaus versuchten Wissenschaftler des DZL in Hannover und München, die Rolle der kürzlich zugelassenen Präexpositionsprophylaxe mit den SARS-CoV-2-neutralisierenden monoklonalen Antikörpern Tixagevimab und Cilgavimab zu untersuchen. Es wurde gezeigt, dass die Anzahl der SARS-CoV-2-Infektionen bei Lungentransplantatempfängern mit Präexpositionsprophylaxe reduziert werden konnte. Empfänger, die eine Präexpositionsprophylaxe erhielten, hatten ein ungünstiges Risikoprofil in Bezug auf die Schwere von COVID-19. Trotz Unterschieden waren Verlauf und Ergebnis von COVID-19 zwischen den Gruppen ähnlich, was auf eine günstige Wirkung der Präexpositionsprophylaxe auf den Verlauf von COVID-19 bei betroffenen Personen hinweist. Zusammenfassend trug diese Serie dazu bei, ein besseres Verständnis für Risikofaktoren, Ergebnisse und Behandlungsreaktionen bei Lungentransplantatempfängern mit COVID-19 im Verlauf der sich schnell entwickelnden Pandemie zu gewinnen.

Weitere Informationen

Gottlieb J, Kolditz M, Gade N, Welte T, Kneidinger N (2022). Benefit of monoclonal antibodies in early treatment of COVID-19 after lung transplantation: a retrospective analysis in two centres. *Eur Respir J* 60(1):2200124.

Kneidinger N, Hecker M, Bessa V, Hettich I, Wald A, Wege S, Nolde AB, Oldigs M, Syunyaeva Z, Wilkens H, Gottlieb J (2022). Outcome of lung transplant recipients infected with SARS-CoV-2/Omicron/B.1.1.529: a Nationwide German study. *Infection* 9:1-9.

 **Wissenschaftliche Koordinatoren**
Prof. Dr. Veronika Grau (UGMLC),
Prof. Dr. Dr. Fabio Ius (BREATH)

 **Administrative Koordinatorin**
Dr. Annegret Zurawski (BREATH)

 **Beteiligte DZL-Standorte**
BREATH, CPC-M, UGMLC



Lungenkrebs

Die ungünstige Prognose bei Lungenkrebs resultiert aus der oft späten Diagnose: 40 % aller Patientinnen und Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs weisen zum Diagnosezeitpunkt bereits Metastasen auf. Stetig zunehmende Erkenntnisse über die Genetik und die Immunologie des Tumors haben die Therapielandschaft mit der Chemotherapie, zielgerichteten Therapie und der Immuntherapie jedoch grundlegend erweitert. Neben genetischen Veränderungen als Ursache für die Tumorentwicklung steht in unserem Forschungsprogramm die Tumormikroumgebung im Fokus. Insbesondere die im Krankheitsverlauf tumorinfiltrierenden Immunzellen und krebsassoziierten Fibroblasten sind hierbei von Interesse. Wie können wir die komplexe Interaktion zwischen Krebszellen und ihrer unmittelbaren multizellulären Mikroumgebung beeinflussen, um Wachstum


und Ausbreiten des Tumors zu verhindern? Und welche messbaren Parameter, sogenannte Biomarker, können Krankheitsentstehung, Behandlungsergebnisse oder Resistenzen vorhersagen? Diese zentralen Fragen bestimmen die Schwerpunkte unserer Forschung. Zur Entschlüsselung der komplexen Vorgänge verwenden wir unter anderem die Einzelzellanalytik und Proteomik. Die Technik der Proteomik identifiziert und quantifiziert die Gesamtheit der Proteine. In Kombination mit der neuen Technologie der Einzelzellanalytik können nun funktionelle und molekulare Daten auf der Ebene einzelner Zellen im komplexen Zellverbund erfasst werden. Unser langfristiges Forschungsziel ist, aus der Bündelung all dieser Daten individuell für den einzelnen Patienten optimierte Therapien zu entwickeln.


Zielerreichung 2022

- ✓ Identifikation neuer molekularer Risikofaktoren für eine aktivierende Exon-20-Insertion beim EGFR-mutierten Lungenkrebs
- ✓ Bestimmung von Transkriptomsignaturen von Umweltexpositionen bei Lungenadenokarzinomen
- ✓ Erkenntnisgewinn über die Ursprungszelle von ALK-mutierten Tumoren
- ✓ Aufbau einer Toolbox für die Erzeugung und Überwachung von CRISPR-induzierten Lungentumoren in präklinischen Therapiestudien
- ✓ Exploration von Biomarkern zur Vorhersage des Ansprechens auf eine Behandlung beim Pleuramesotheliom

Ziele 2023

- Untersuchung der Tumormikroumgebung mit Methoden der räumlichen Biologie, um neue Marker für Prognose und Erkenntnisse auf Einzelzellebene zu gewinnen
- Identifizierung molekularer und zellulärer Faktoren der Therapieresistenz in ALK-mutierten Tumorzellen
- Analyse des Transkriptoms auf Einzelzellebene in zirkulierenden Tumorzellen beim NSCLC
- Untersuchung von regionalen Immunzellpopulationen und Immunbiomarkern in Tumor und Lymphknoten
- Optimierung von Verfahren zur Detektion von EGFR-Mutationen

 **Wissenschaftliche Koordinatoren**
Prof. Dr. Rajkumar Savai (UGMLC),
Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC)

 **Administrative Koordinatorin**
Dr. Birgit Teucher (TLRC)

 **Beteiligte DZL-Standorte**
Alle

Lungenkrebsforschung: Vom Labor in die Klinik

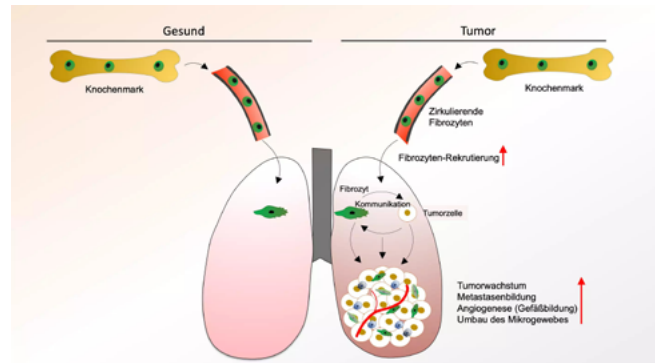
Aus den Forschungsergebnissen des Berichtsjahres werden drei veröffentlichte Arbeiten exemplarisch zusammengefasst, die neue Erkenntnisse zur Tumorentwicklung gewonnen haben (Grundlagenforschung), die Krebsforschung um eine innovative Methode erweitert haben (Translation) und ein Verfahren zur Phänotypisierung vorschlagen, dass die Ärzte bei der Therapieentscheidung unterstützt (klinische Forschung).

Die Mikroumgebung des Tumors besser verstehen: Fibrozyten als Booster für Lungentumoren

Um die Rolle von Fibrozyten (Bindegewebszellen) bei der Entstehung von Lungentumoren zu untersuchen, entfernten Wissenschaftler der Arbeitsgruppe um Rajkumar Sawai die Fibrozyten mit Hilfe eines gentechnischen Eingriffs bei Mäusen. Die Lungentumoren in Mäusen ohne Fibrozyten waren deutlich kleiner als in der Kontrollgruppe. In weiteren Experimenten zeigte sich, dass die Fibrozyten mit den Tumorzellen interagieren, die Aktivität von Makrophagen (weiße Blutkörperchen des Immunsystems) im Gewebe unterdrücken und das Wachstum neuer Blutgefäße unterstützen. Verantwortlich hierfür ist der Signalstoff Endothelin-1, über den die Fibrozyten mit ihren Nachbarzellen kommunizieren. Mit einer Blockade von Endothelin-1 konnte die tumorfördernde Wirkung unterdrückt werden. Falls sich in weiteren Studien die Endothelin-Rezeptor-Blockade als ein potenzielles therapeutisches Konzept bestätigen lässt, könnte dies zur Entwicklung von neuen zielgerichteten Medikamenten beitragen.

Meilenstein für die präklinische Forschung: Neue Methode schont Versuchstiere in der Krebsforschung

Die Arbeitsgruppe um Thorsten Stiewe und Partner befasst sich schon seit Jahren mit Methoden, die eine Verminderung, Verfeinerung und Ersatz von Tierversuchen in der Krebsforschung ermöglichen. Mit der neuen Methode werden keine Mäuse gezüchtet, die krebserzeugende Genveränderungen enthalten, sondern die DNA-Mutationen werden in den erwachsenen Tieren direkt erzeugt. Die Forscher verwenden dazu die Genschere CRISPR, um genetisch definierte Tumore zu erzeugen, an denen Tumorthapien getestet werden können. Diese Methode vermeidet, dass Tiere gezüchtet werden, die nicht die erwünschten Eigenschaften besitzen. Des



Schematische Darstellung der Interaktion zwischen Fibrozyten und Tumorzellen innerhalb der Mikroumgebung des Tumors

Weiteren spiegelt diese Methode bestmöglich den natürlichen Prozess der Tumorentstehung beim Menschen wider, bei dem auslösende Genmutationen in der Regel nicht vererbt, sondern erst im Laufe des Lebens erworben werden.

Präzisionsmedizin: Den Krankheitsverlauf für Lungenkrebs besser voraussagen

Für das Lungenadenokarzinom im Frühstadium ist die operative Entfernung des Tumors die erste therapeutische Wahl. Das Überleben nach dieser kurativen Resektion ist jedoch hochgradig variabel. Auf der Suche nach Indikatoren (Biomarkern) für die Prognose und das Therapieansprechen haben die Wissenschaftler der Arbeitsgruppe um Georgios Stathopoulos das Tumorgewebe von 200 Patienten auf sieben charakteristische Merkmale und Fähigkeiten, die normale Zellen auf dem Weg zur Krebszelle erlangen, untersucht. Dabei konnten zwei verschiedene Gruppen mit deutlich unterschiedlicher Prognose für das Gesamtüberleben identifiziert werden: der proliferative und der apoptotische Phänotyp. Diese Einteilung der Patienten könnte zukünftig einen wichtigen Einfluss auf das klinische Patientenmanagement z. B. bei Therapieentscheidungen erlangen.

i Weitere Informationen

Weigert A et al. (2022). Fibrocytes boost tumor-supportive phenotypic switches in the lung cancer niche via the endothelin system. *Nat Commun* 13(1):6078.

Merle N et al. (2022). Monitoring autochthonous lung tumors induced by somatic CRISPR gene editing in mice using a secreted luciferase. *Molecular Cancer* 21(1):191.

Lamort AS et al. (2022). Prognostic phenotypes of early-stage lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 60(1):2101674.

Plattform Biobanking & Datenmanagement

Ziel der DZL-Plattform Biobanking & Datenmanagement ist das SOP-basierte Gewinnen, Verarbeiten, Sammeln und Lagern von Biomaterialien sowie die Erhebung von assoziierten klinischen Daten aus den verschiedensten pulmonalen Erkrankungsgebieten unter Einhaltung der rechtlichen Standards. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern innerhalb des DZL, aber auch ex-

ternen Kooperationspartnern, soll ein einfacher und regelkonformer Zugriff auf Bioproben und Daten ermöglicht werden. Im Sinne des Qualitätsmanagements ist die Harmonisierung von Aufklärungsdokumenten, Datenschutzkonzepten, standardisierten Arbeitsabläufen bezüglich Qualitätskontrolle und Datenmanagement ein zentrales Anliegen aller DZL-Standorte.

Zielerreichung 2022

- ✓ Biobanking: Prospektive Sammlung von Bioproben und assoziierten klinischen Daten (dauerhaftes Ziel)
- ✓ Erstellung krankheitsspezifischer Kerndatensätze für alle Krankheitsbereiche in Abstimmung mit den jeweiligen Koordinatoren und Spezialisten
- ✓ Definition eines DZL-Kerndatensatzes
- ✓ Erstellung und Anwendung von Regeln zur Verbesserung der Datenqualität (Validität, Plausibilität, Vollständigkeit)
- ✓ Netzwerkaktivitäten mit anderen DZG im Bereich Biobanking/Datenmanagement (dauerhaftes Ziel)

Ziele 2023

- Prospektive Sammlung von Bioproben und assoziierten klinischen Daten sowie Datenintegration und Update von retrospektiven und prospektiven Datensammlungen
- Netzwerkaktivitäten mit anderen DZG und Initiativen im Bereich Biobanking/Datenmanagement (z. B. TMF, GBA/GBN, MII)
- Weiterbearbeitung der Regeln zur Verbesserung der Datenqualität, Implementierung regelmäßiger Datenqualitätsreports für lokale Datenmanager für eingespielte Datensätze
- Finalisation des DZL-Kerndatensatzes und krankheitsspezifischer Kerndatensätze für alle Krankheitsbereiche
- Update des DZL Data Warehouses auf neueste Software-Versionen

📍 **Wissenschaftliche Koordinatoren**
PD Dr. Karoline Gaede (ARCN),
Prof. Dr. Andreas Günther (UGMLC)

📍 **Administrative Koordinatorinnen**
Dr. Jutta Schlegel (UGMLC),
Dr. Sylvia Weißmann (UGMLC)

📍 **Zentrales Management DZL-Biobanking**
Dr. Clemens Ruppert (UGMLC)

Zentrales Management DZL Data Warehouse
Raphael Majeed (UGMLC)

Die epigenetische Reaktivierung von Transkriptionsfaktoren, die an der fetalen Lungenentwicklung beteiligt sind, tragen zum vaskulären Remodeling der Pulmonalen Hypertonie bei

Die Pulmonale Hypertonie (PH) ist eine schwere Lungenerkrankung, die durch die Veränderung der Blutgefäße in der Lunge hervorgerufen wird. Dabei sind Zellen aller Gefäßwandschichten betroffen und tragen zu einer krankhaften Verdickung der Lungengefäße bei, was zu einer Erhöhung des Druckes im Lungenkreislauf führt. Momentan verfügbare Therapieverfahren basieren auf gefäßerweiternden Medikamenten, die zu einer symptomatischen Entlastung führen und die Lebenserwartung verbessern, aber nicht die strukturellen Veränderungen rückgängig machen und die funktionelle Unversehrtheit der Lungengefäße wiederherstellen können.

Die Arbeitsgruppe von Soni Savai Pullamsetti (Chelladurai und Kollegen) haben isolierte Zellen und Präzisionslungenschnitte (*precision cut lung slices*, PCLS) aus der DZL-Biobank verwendet, um molekulare Zusammenhänge zwischen Transkriptionsfaktoren, Ko-Aktivatoren der Transkription und Veränderungen des Chromatinstatus während des Gefäßumbaus bei Patienten mit Pulmonaler Hypertonie zu untersuchen. Dabei stellten sie fest, dass die Gene in den Zellen von Patienten mit PH anders aktiviert sind als bei gesunden Menschen. Auch die Chromatinstruktur, die die Aktivität der Gene beeinflusst, zeigt Veränderungen.

Bestimmte Transkriptionsfaktoren, die in der frühen Phase der Lungenentwicklung eine wichtige Rolle spielen und nach der Geburt normalerweise unterdrückt werden, sind bei PH-Patienten aktiviert. Experimente mit Zellen aus den Lungen von PH-Patienten zeigten, dass das Ausschalten oder Hemmen dieser Faktoren zu einer Verringerung der Symptome des Lungenhochdrucks führte. Die pharmakologische Hemmung bestimmter Moleküle reduzierte den Gefäßumbau. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in Tiermodellen beobachtet.

Die Forscherinnen und Forscher haben mit Hilfe von Proben aus der DZL-Biobank wichtige Erkenntnisse gewonnen. Die Ergebnisse zeigen, dass bei der PH eine epigenetische Reaktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren auftritt. Die Kontrolle dieser Veränderung könnte ein möglicher Ansatz für zukünftige Therapien sein.

Weitere Informationen

Chelladurai P, Kuenne C, Bourgeois A, Günther S, Valasarajan C, Cherian AV, Rottier RJ, Romanet C, Weigert A, Boucherat O, Eichstaedt CA, Ruppert C, Guenther A, Braun T, Looso M, Savai R, Seeger W, Bauer UM, Bonnet S, Pullamsetti SS (2022). Epigenetic reactivation of transcriptional programs orchestrating fetal lung development in human pulmonary hypertension. *Sci Transl Med* 14(648):eabe5407.



Plattform Imaging / Bildgebende Verfahren

Zur Imaging-Community zählen Radiologen, Grundlagenwissenschaftler, IT-Experten, Wissenschaftler für physikalische Bildgebung, Bildanalyse, maschinelles Lernen sowie anderer Disziplinen, die im engen Austausch miteinander forschen. Es kommt ein breites Spektrum an innovativen bildgebenden Verfahren in Mikroskopie und Radiologie zum Einsatz, um neue Erkenntnisse über die Entstehung und Entwicklung von Lungenerkrankungen zu gewinnen, die Wirksamkeit von Therapien zu prüfen und den Entwicklungsprozess neuer Medikamente zu unterstützen. „Imaging“ wird dabei als das Zusammenwirken von bildgebenden Verfahren verschiedener Modalitäten unterschiedlicher Auflösung und unterschiedlicher Größenordnung im präklinischen, translationalen und klinischen Bereich verstanden. Über die Kombination dieser Modalitäten erhalten wir neue Informationen über

anatomische Strukturen und physiologische Prozesse. Künstliche Intelligenz (KI) hat das Potenzial, die Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Lungenerkrankungen zu verbessern und die Grundlagenforschung voranzubringen. Eine wichtige Rolle spielen dabei sogenannte Deep-Learning-Verfahren, die eine automatisierte und tiefere, dem menschlichen Auge nicht zugängliche Analyse von Bildinformationen ermöglichen. Somit können neue und komplexe Imaging-Biomarker für die Detektion, Quantifizierung, Klassifikation und Vorhersage des Verlaufs von Lungenerkrankungen generiert werden. Die Entwicklung der dazu notwendigen KI-Algorithmen und Auswertungsprogramme schreitet schnell voran und wird in naher Zukunft einen wichtigen Beitrag zur personalisierten Medizin leisten.


Zielerreichung 2022

- ✓ Untersuchung von geschädigten Lungenstrukturen zur besseren Erkennung von charakteristischen Veränderungsprozessen
- ✓ Fortführung des Imaging-Portfolios für klinische Studien
- ✓ Entwicklung und Translation neuer Imaging-Biomarker
- ✓ Weiterentwicklung von modernen Bildgebungsverfahren, computergestützter Diagnose und Künstlicher Intelligenz
- ✓ DZL-weiter Imaging-Workshop zum interdisziplinären Austausch

Ziele 2023

- Alle genannten Arbeitspakete werden als Ziele 2023 weiterverfolgt

 **Wissenschaftliche Koordinatoren**
Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor (TLRC),
Prof. Dr. Peter König (ARCN)

 **Administrative Koordinatorin**
Dr. Birgit Teucher (TLRC)

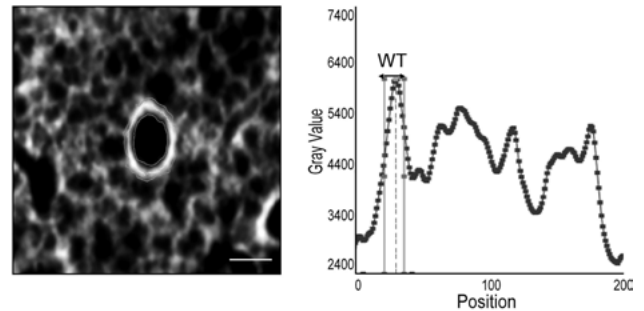
Mit der bildgebenden präklinischen Lungenforschung neuartige Medikamente testen

DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler verzeichnen einen weiteren Erfolg in der Lungen-Bildgebung mittels dreidimensionaler Mikro-Computer-Tomografie (mikro-CT) zur quantitativen Bestimmung von Lungenparametern im präklinischen Modell.

Die Mukoviszidose und Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählen zu einem Spektrum von Lungenerkrankungen, die die Atemwege (Bronchien) in ihrer Struktur dauerhaft schädigen. Dazu trägt maßgeblich der zähe Schleim bei, der Bakterien und anderen Keimen einen guten Nährboden bietet und somit chronische Entzündungen der Atemwege verursacht. Wiederkehrende Lungeninfekte bergen damit ein großes Risiko für eine fortschreitende und bleibende strukturelle Schädigung der Bronchialwände. Die Forschung zu neuartigen Therapeutika, die diese Schäden reduzieren oder abmildern können, braucht sensitive präklinische Modelle, um einen schnellen Transfer von potenziellen Wirkstoffen in die Klinik zu unterstützen.

In der vorliegenden Studie ist es anhand von Mäuselungen zum ersten Mal gelungen, den Beginn und Verlauf der krankheitsbedingten strukturellen Veränderungen mittels mikro-CT zu quantifizieren. Die Forscher bedienten sich dazu eines genetisch veränderten Mausmodells, welches den aufgrund von entzündlichen Prozessen produzierten Botenstoff (neutrophile Elastase) nicht bildet und damit die Schädigung des Gewebes verhindert bzw. reduziert. Im Vergleich zu den Mäusen die genetisch nicht verändert wurden und daher die krankheitsbedingten strukturellen Schäden aufweisen, war es möglich, den krankheitsbedingten Effekt auf die Atemwegsoberfläche, das Lungenvolumen, den Sauerstoffanteil im Lungengewebe sowie die Größe des Lungenvolumen der kleinen Atemwege zu quantifizieren.

Im Rahmen des Projekts wurden dazu eine Reihe neuer mathematischer Methoden zur Bildanalyse entwickelt bzw. optimiert. Die strukturellen Veränderungen,



Auswertung der Wanddicke der kleinen Atemwege (distale Bronchien), mit der krankheitsbedingte strukturelle Änderungen quantifiziert werden können.

Links: Ein distaler Bronchus wurde manuell für die quantitative Analyse ausgewählt. Die Ränder der inneren und äußeren Bronchialwand (durchgezogene Linien) wurden mit der YACTA-Software erkannt.

Rechts: Das Graustufenprofil auf einem Strahlengang von der Atemwegsmitte über die Bronchialwand in das angrenzende Lungengewebe. Die Wanddicke des Bronchus (WT) wurde nach der Full-width-at-half-maximum (FWHM)-Methode berechnet.

die bisher auch mit Volumen-Computer-Tomografie und Histologie bestimmt wurden, bestätigen die Ergebnisse dieser Studie, werden aber durch die höhere Auflösung des mikro-CT in ihrer Präzision bei weitem übertroffen. Um die Methode auch für die Beobachtung zum Verlauf einer Therapie einsetzen zu können, wird an der Reduktion der Strahlenbelastung gearbeitet. Mit diesen methodischen Fortschritten eignet sich das hier entwickelte präklinische Modell zur Untersuchung von neuartigen Therapeutika.

Die Studie wurde von DZL-Forscherinnen und Forschern des Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) und der Charité Universitätsmedizin, in Zusammenarbeit mit Kollegen der Universitätsmedizin Mainz und des Shanghai Jiao Tong Universität, durchgeführt.

Weitere Informationen

Zhu L, Duerr J, Zhou-Suckow Z, Wagner W, Weinheimer O, Salomon J, Leitz D, Konietzke P, Yu H, Ackermann M, Stiller W, Kauczor HU, Mall MA, Wielpütz MO (2022). μ CT to quantify muco-obstructive lung disease and effects of neutrophil elastase knockout in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 322(3): L401-L411.

Ein SARS-CoV-2-Infekt in der Schwangerschaft kann die pränatale Lungenentwicklung beeinträchtigen

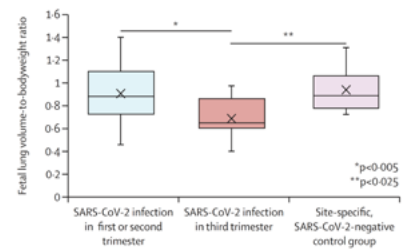
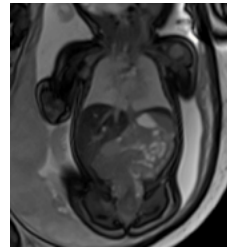
Welche Auswirkungen das Coronavirus auf das ungeborene Kind hat, haben Forscherinnen und Forscher des DZL-Standorts München (CPC-M) mit Hilfe der pränatalen Magnetresonanztomografie (MRT) erstmalig untersucht. Es wurde ein deutlich reduziertes Lungenvolumen bei Feten nachgewiesen, deren Mütter in der Schwangerschaft eine unkomplizierte SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten. Es wurden 34 Schwangere mit milden SARS-CoV-2-Symptomen in die Studie eingeschlossen, die sich zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Alpha-Variante des Coronavirus infiziert hatten, bevor ein Impfstoff zur Verfügung stand.

Diagnostik mittels pränataler Magnetresonanztomografie

Die Lungen der Feten wurden mittels pränataler MRT zwischen der 24. und 40. Schwangerschaftswoche vermessen. Es handelt sich hierbei um ein bildgebendes nicht-invasives Untersuchungsverfahren, mit dem das Lungenvolumen ab der 18. Schwangerschaftswoche bestimmt werden kann. Eine besondere Herausforderung für die Bildgebung der fetalen Lunge ist, dass die zu untersuchenden Strukturen sehr klein sind und die räumliche Auflösung deswegen entsprechend hoch sein muss. Gleichzeitig muss aber die Akquisitionszeit der einzelnen Sequenzen so kurz wie möglich gehalten werden, da sich der Fetus bewegt und – im Gegensatz zu erwachsenen Patienten – nicht angewiesen werden kann, für die Aufnahme möglichst stillzuhalten. Teilweise mussten Sequenzen mehrfach wiederholt werden, bis sie frei von Bewegungsartefakten vorlagen und für die klinische und wissenschaftliche Auswertung verwendet werden konnten. Eine weitere Besonderheit der fetalen Lungenbildgebung ist die hohe Dynamik der MRT-morphologischen Darstellung über die Schwangerschaftswochen. Die genaue Kenntnis dieser entwicklungsphysiologischen Veränderungen ist zur Interpretation der erhobenen MRT-Bilder essenziell.

Reduziertes pränatales Lungenvolumen

Die Feten der coronainfizierten Schwangeren hatten ein im Vergleich zu einer Referenzkohorte geringeres



Links: Darstellung der gesunden fetalen Lunge in coronarer Schichtführung bei einem Fetus in der 28. Schwangerschaftswoche. Das T2-gewichtete Signal der fetalen Lunge nimmt im Verlauf der Schwangerschaft mit zunehmendem Volumen der fruchtwassergefüllten – später luftgefüllten – Räume der Lunge zu. Diese Zunahme ist besonders ausgeprägt im 3. Trimenon, in dem im sakkulären Stadium der Lungenentwicklung der größte Volumenzuwachs stattfindet.

Rechts: Signifikante Reduktion des normalisierten fetalen Lungenvolumens (normalisiert durch das geschätzte Gewicht des Fetus und ausgedrückt als Prozentsatz der 50. Perzentile der altersentsprechenden Referenzwerte) bei einem Infektionszeitpunkt im dritten Trimester (rot) im Vergleich zum ersten und zweiten Trimester (blau) sowie im Vergleich zu einer standortbezogenen SARS-CoV-2-negativen Kontrollgruppe (lila).

Lungenvolumen. Bei den Feten im letzten Trimester der Schwangerschaft war der Effekt mit durchschnittlich 69 % des zu erwartenden Durchschnittswerts bei normaler Lungenentwicklung besonders deutlich. Speziell im letzten Trimester der Schwangerschaft macht die fetale Lunge mittels der Reifung wichtiger Zellen für den Gasaustausch eine entscheidende Entwicklung durch. Daher wäre eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen der Transfer des Virus über die Plazenta in das Fruchtwasser und von dort in die fetale Lunge, in der ein Kontakt dieser Zellen mit dem Virus auf die Lungenentwicklung hätte Einfluss nehmen können. Die Neugeborenen hatten überwiegend ein normales Gewicht und waren weder mit Atemnot noch mit anderen Anpassungsstörungen auffällig. Inwieweit das reduzierte fetale Lungenvolumen in der weiteren Entwicklung von Bedeutung sein könnte, wird in Verlaufsstudien bis zum zweiten und fünften Lebensjahr der Kinder untersucht. Zudem wird in einer Folgestudie der Einfluss einer milden Infektion mit der Omicron-Variante auf die fetale Lungenentwicklung in geimpften Schwangeren untersucht.

i Weitere Informationen

Stoecklein S, Koliogiannis V, Prester T, Kolben T, Jegen M, Hübener C, Hasbargen U, Flemmer A, Dietrich O, Schinner R, Dinkel J, Fink N, Muenchhoff M, Hintz S, Delius M, Mahner S, Ricke J, Hilgendorff A (2022). Effects of SARS-CoV-2 on prenatal lung growth assessed by fetal MRI. *Lancet Respir Med* 10(4):e36-e37.

Technologietransfer-Konsortium des DZL

Vorsitzende

Dr. Christian Stein (Geschäftsführer, Ascenion GmbH),
Dr. Peter Stumpf (Geschäftsführer, TransMIT GmbH)

Administrative Koordinatorin

Franziska Hauptkorn (CPC-M)

Wissenschaftlicher Berater

Prof. Dr. Werner Seeger (DZL-Vorstandsvorsitzender)

Das DZL-Technologietransfer-Konsortium unterstützt die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZL bei der systematischen und effektiven Nutzung ihrer Forschungsergebnisse. Es besteht aus Repräsentanten der Technologietransfer-Organisationen aller DZL-Partnereinrichtungen sowie Vertretern des DZL, Prof. Dr. Werner Seeger (Vorstandsvorsitzender des DZL), der als wissenschaftlicher Berater fungiert, und Franziska Hauptkorn, Koordinatorin des DZL-Standorts CPC-M (München).

Im Vorfeld zum DZL-Jahrestreffen 2022 prüfte das Konsortium mehr als 300 Abstracts auf patentrelevante Inhalte.

Das Konsortium bietet DZL-Mitgliedern u. a. folgende Leistungen an:

- Abstract-Screening vor DZL-Treffen
- Abstract-Screening-„Hotline“ zur Anfrage bei Bedarf
- Überprüfung der Inhalte von Verwertungsvereinbarungen
- Target-Beratung und Beratung zur Vorbereitung der Wissenschaftler auf wissenschaftliche Begutachtungen durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), um potenzielle Verfahrensfehler im Vorfeld zu vermeiden

Zum Technologietransfer-Konsortium des DZL gehören die folgenden Institutionen:



Clinical Trial Board und klinische Studien im DZL

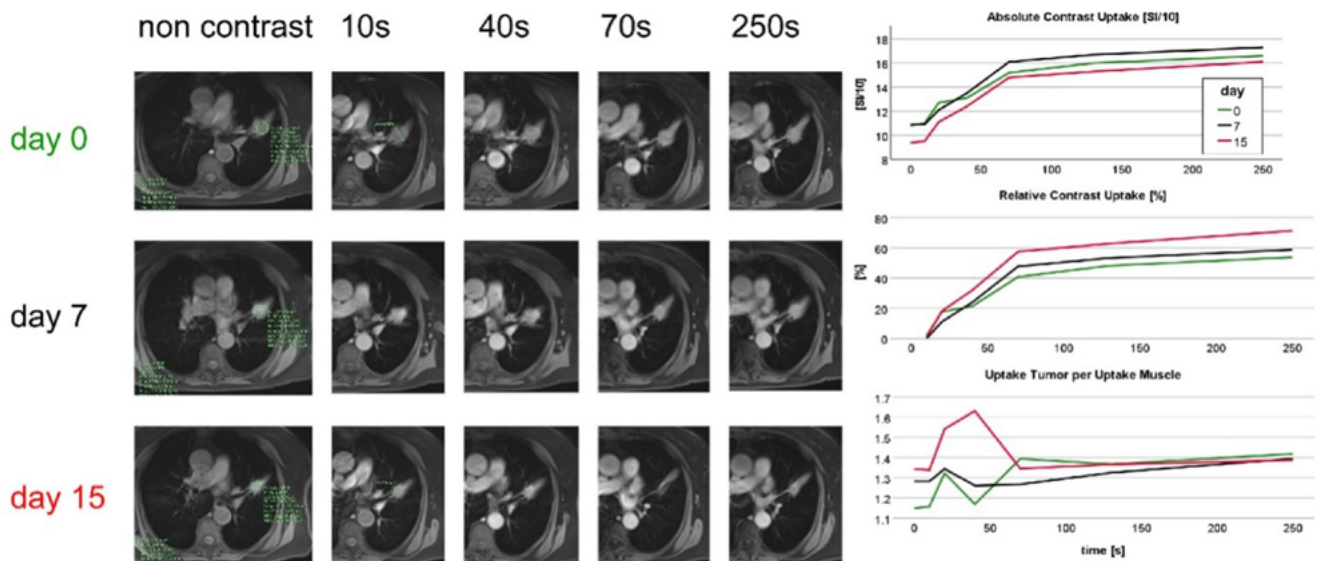
Jedes Jahr stellt das DZL einen Teil seines Budgets für innovative klinische Studien zur Verfügung, die auf Initiativen von DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftlern basieren („Investigator Initiated Trials“). Diese Förderung ermöglicht es den Forschenden, auf neueste Entwicklungen ihres Gebietes zu reagieren und diese schnellstmöglich zum Wohle der Patienten weiterzuentwickeln. Die Mittel sind als Startkapital zu verstehen, die einen schnellen Transfer neuester Erkenntnisse in „first in human“-Untersuchungen ermöglichen. Im Jahr 2022 betrug das Gesamtfördervolumen der aktuell laufenden Studien 1,53 Mio. €. Außerdem wurde die Förderung von drei weiteren Studien genehmigt, deren Fördervolumen für die Laufzeit bis Ende 2023 insgesamt 728 T€ beträgt. In einer zweiten Förderlinie zur Finanzierung der Vorbereitung und Erstellung von Anträgen für klinische Studien wurden im Berichtsjahr zwei solcher Anträge in Höhe von jeweils 30.000 € bewilligt. Ziel dieser Förderlinie ist es, die erstellten Vollarträge später sowohl für eine Antragstellung beim DZL als auch bei anderen Förderern, z. B. der DFG oder dem BMBF, zu nutzen. Über DZL-finanzierte Studien hinaus sind DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler an mehr als 250 klinischen Studien zu neuartigen diagnostischen und therapeutischen Ansätzen bei Lungenerkrankungen beteiligt. Die meisten dieser

Studien finden in Kooperation mit der Pharmaindustrie statt und werden von dieser finanziert.

Mit DCE-MRT die Therapie beim Lungenadenokarzinom besser steuern

Bisher gibt es keine im klinischen Alltag eingeführte Möglichkeit, ein frühes Therapieansprechen innerhalb der ersten Tage und/oder Wochen nach Beginn einer Systemtherapie bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) zu erfassen. Für das Patientenmanagement ist dies aber besonders wichtig, um unnötige toxische Belastungen und Nebenwirkungen der diversen Therapien zu reduzieren. Eine DZL-geförderte klinische Studie hat nun eine nicht-invasive bildgebende Methode etabliert, mit der kurz nach Beginn der systemischen Behandlung das Ansprechen auf die Therapie und Prognose für den Patienten mit einem Adenokarzinom der Lunge besser vorausgesagt werden kann.

Die Studie wurde unter der Federführung des DZL-Standorts in Heidelberg durchgeführt. Insgesamt wurden 98



81-jährige Nichtraucherin mit Adenokarzinom im linken Oberlappen (T4N1M1), die auf die Therapie mit TKI angesprochen hat. Das progressionsfreie Überleben belief sich auf 234 Tage (Progression mit Lebermetastasen) und das Gesamtüberleben auf 1182 Tage. Das relativ lange progressionsfreie und Gesamtüberleben geht mit einer minimalen Zunahme der Kontrastmittelaufnahme einher.

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC-Adenokarzinom, die entweder mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (46 Patienten; TKI) oder platin-basierter Chemotherapie (52 Patienten; PBC) behandelt wurden, mit dynamischer kontrastmittelgestützter Magnetresonanztomografie (DCE-MRT) und diffusionsgewichteter MRT (DWI-MRT) untersucht. Die DCE-MRT hat gegenüber der Computertomografie (CT) den Vorteil, dass sie den Patienten nicht mit Strahlen belastet und sich daher besonders gut zum Therapie-Monitoring eignet. Die DCE-MRT-Scans wurden unmittelbar vor Therapiebeginn sowie am Tag danach (PBC) bzw. eine Woche später (TKI) durchgeführt. Die Kriterien zur Teilnahme an der Studie waren absichtlich weit gefasst und entsprechen damit der Realität des klinischen Alltags. Zur Bestimmung des Therapieansprechens und für die Prognose zum Krankheitsverlauf wurden die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 825 Tage nachverfolgt.

Je mehr Kontrastmittel der Tumor vor und in der frühen Phase nach Therapiebeginn aufgenommen hatte, desto besser war das Ansprechen auf die Therapie und desto länger waren progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Diese ersten Ergebnisse der Studie

bestätigen, dass die DCE-MRT einen wichtigen frühen und nicht-invasiven Beitrag zur Voraussage des Therapieansprechens leisten kann.

In den noch laufenden Auswertungen zu dieser Studie wird untersucht, wieweit sich weitere quantitative Ergebnisse der diffusionsgewichteten und DCE-MRT eignen, um den Effekt der Therapie auf die Größe des Tumors zu erfassen, und welchen Beitrag sie zur engmaschigen Therapiesteuerung im klinischen Regelbetrieb leisten kann, z. B. bei Dosisfindung oder schwerwiegenden Komplikationen.

Weitere Informationen

Rheinheimer S, Christopoulos P, Erdmann S, Saupe J, Golpon H, Vogel-Claussen J, Dinkel J, Thomas M, Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G (2022). Dynamic contrast enhanced MRI of pulmonary adenocarcinomas for early risk stratification: higher contrast uptake associated with response and better prognosis. *BMC Med Imaging* 22(1):215.

DZL Clinical Trial Board

Prof. Dr. Jürgen Behr (CPC-M), Prof. Dr. Susanne Herold (UGMLC), Prof. Dr. Norbert Krug (BREATH), Prof. Dr. Michael Thomas (TLRC), PD Dr. Henrik Watz (ARCN)

Administrative Koordinatorin

Dr. Annegret Zurawski (BREATH)

Mit DZL-Mitteln geförderte „Investigator-Initiated Trials“

Titel der Studie	Leitende Wissenschaftler	Krankheitsbereich	Beteiligte DZL-Standorte
EmoLung: Monitoring von Patienten mit NSCLC – epigenetische Analyse von Flüssigbiopsien und RNA-Analyse in ausgeatmeten Atemkondensaten	Reck M / Ammerpohl O	Lungenkrebs	ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC
Right Heard 3: Einfluss spezifischer PAH-Medikamente auf die rechtsventrikuläre Funktion bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie	Seeger W / Ghofrani A	Pulmonale Hypertonie	BREATH, UGMLC
Change MRI: Diagnosestudie zum Nachweis der Substituierbarkeit der VQ-SPECT durch funktionelle Lungen-MRT in einer diagnostischen Strategie für Patienten mit Verdacht auf CTEPH	Vogel-Claussen J	Plattform Imaging/ Pulmonale Hypertonie	BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC
ANAKIN: Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der subkutanen Verabreichung von Anakinra bei Patienten mit zystischer Fibrose	Sommerburg O	Cystische Fibrose	ARCN, BIH, TLRC, UGMLC
Neomun Trial: Neoadjuvante Anti-PD-1-Immuntherapie bei resektablem NSCLC	Eichhorn M / Savai R	Lungenkrebs	TLRC, UGMLC
Eradicate: Inhaliertes Levofloxacin bei erwachsenen Bronchiektasen-Patienten mit früher asymptomatischer Pseudomonas-aeruginosa-Infektion	Behr J / Mertsch P / Ringshausen F / Rademacher J	Bronchiektaserkrankung	BREATH, CPC-M, UGMLC
CatBOS: Cathepsin-B (CatB) als neuer Biomarker und therapeutisches Ziel für das frühe Bronchiolitis-obliterans-Syndrom (BOS) nach Lungentransplantation	Kneidinger N / Yildirim AO / Hecker M	Lungenerkrankungen im Endstadium	CPC-M, UGMLC
HANSE-Studie: Ganzheitliche Umsetzungsstudie zur Bewertung eines interdisziplinären Lungenkrebscreenings in Norddeutschland	Vogel-Claussen J / Bohnet S / Reck M	Lungenkrebs	ARCN, BREATH
LeT-COPD: Lymphotoxin-exprimierender T-Zell-Subtyp lässt Gewebeverletzung in der COPD-Pathogenese zu	Yildirim A / Kahnert K / Watz H / Trinkmann F	COPD	ARCN, CPC-M, TLRC
Anti-TSLP-mab: Tezepelumab (Anti-TSLP-mab) bei progredienter interstieller Lungenfibrose mit Hinweis auf Eosinophilie	Prasse A / Seeliger B	DPLD	ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC
INSURG-IPF: Proof-of-Principle-Studie zu inhaliertem Lungensurfactant bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose	Günther A	DPLD	CPC-M, UGMLC
TDM CFTR: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von CFTR-Modulatoren zur Verbesserung der pharmakokinetischen Modellierung und Bayes'schen Dosisanpassung	Behr J / Nährig S	Cystische Fibrose	CPC-M, TLRC

Zusammenarbeit, Kooperationen und Netzwerke des DZL

Im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) arbeiteten im Jahr 2022 über 270 Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen aus insgesamt 29 universitären und nicht-universitären Forschungseinrichtungen sowie Kliniken an fünf deutschen DZL-Standorten und weiteren Standorten der assoziierten Partner zusammen. Daher ist ein intensiver Austausch sowohl der DZL-Forscher zwischen den Standorten als auch des gesamten Verbunds mit externen Partnern von hoher Bedeutung, um sich dem gemeinsamen Ziel, Lungenerkrankungen zu erforschen und zu bekämpfen, bestmöglich zu widmen. Neben wöchentlichen Telefonkonferenzen und zahlreichen regelmäßigen Treffen der Arbeitsgruppen, Gremien und administrativen Einheiten ist zu diesem Zweck das **Jahrestreffen** hervorzuheben, das nach zweijähriger Pause, bedingt durch die COVID-19-Pandemie, in 2022 wieder stattfinden konnte. (siehe Seite 38-39).

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung hat sich seit seiner Gründung an mehreren Netzwerken zur Erforschung verschiedener Lungenerkrankungen beteiligt und ist mit weiteren Organisationen assoziiert, die zur Realisierung der Forschungsvorhaben beitragen. Die Erweiterung und der Ausbau der **Partnerschaften in den Bereichen Wissenschaft und Forschung, Nachwuchsförderung, Patienteninformation und -interessen, klinische Studien, Industrie und Aufklärungsarbeit** werden auch weiterhin aktiv verfolgt. Zahlreiche **Kooperationen auf nationaler und internationaler Ebene** stärken die Stellung des DZL als herausragende Institution und größtes deutsches Forschungsnetzwerk im Bereich der Lungenforschung.

Das DZL kooperiert eng mit dem am Helmholtz Zentrum München ansässigen **Lungeninformationsdienst (LID)** und unterstützt das Angebot allgemeinverständlich aufbereiteter Information aus Forschung und Klinik rund um Lungenerkrankungen. Gemeinsam stellen DZL und LID die Belange der Patientinnen und Patienten in den Fokus. Mehr zu den gemeinsamen Aktivitäten erfahren Sie im Kapitel „Das DZL in der Öffentlichkeit“ auf Seite 38 dieses Jahresberichts.

Bereits seit Gründung des DZL besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Netzwerk **COSYCONET (German COPD and SYstemic consequences – COMorbidities NETwork)** durch Wissenschaftler, die beiden Einrichtungen angehören. An dem deutschlandweiten

Register für die Lungenerkrankung COPD, der weltweit dritthäufigsten Todesursache, sind 29 Studienzentren beteiligt. Im Rahmen der Kohortenstudie COSYCONET wird eine Langzeitbeobachtung an mehr als 2.800 COPD-Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen sollen neue Daten zur Entwicklung der Erkrankung, ihrem Schweregrad und ihren Begleiterkrankungen liefern. COSYCONET verfügt über eine Biobank, eine Bilddatenbank sowie phänotypische Daten, die als Grundlage für die verschiedenen Teilprojekte dienen. COSYCONET ist seit 2016 als assoziierter Partner in das DZL integriert.

Seit Anfang des Jahres 2013 ist das **CAPNETZ (German Competence Network for Community Acquired Pneumonia)** assoziierter Partner des DZL. Das Kompetenznetzwerk hat sich zum Ziel gesetzt, neue Erkenntnisse zur Entstehung und zum Verlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (Community Acquired Pneumonia = CAP) zu gewinnen, verbesserte diagnostische Standards und Therapien zu entwickeln sowie Aufklärung und Prävention zu stärken. Die Lungenentzündung ist als potenziell lebensbedrohliche Erkrankung allein in Deutschland jährlich für bis zu 20.000 Todesfälle verantwortlich. Mit der europaweit größten, über 12.000 an CAP erkrankten Patienten umfassenden, epidemiologischen Studie und der weltweit umfangreichsten Datenbank zur ambulant erworbenen Pneumonie hat das DZL auf diesem Gebiet einen starken Partner gewonnen. Das DZL hat sein Netzwerk darüber hinaus mit Wissenschaftlern bzw. Studienzentren im europäischen Raum ausgedehnt. So ist zum Beispiel CAPNETZ an **PREPARE (Platform for European Preparedness Against (Re)emerging Epidemics)**, einem von der Europäischen Union geförderten Programm zur Erforschung von Infektionen mit epidemischem Potenzial, beteiligt.

Register und Patientenkohorten sind für die translationale Forschung des DZL von großer und weiterhin zunehmender Bedeutung. Große Kohorten und Register werden durch assoziierte Institutionen ins DZL eingebracht. Beispielsweise beteiligt sich das DZL zusammen mit CAPNETZ seit dem Jahr 2015 am Aufbau des Bronchiektasen-Registers **PROGNOSIS (The Prospective German Non-CF-Bronchiectasis Registry)** und der pädiatrischen CAP-Kohorte Ped-CAPNETZ. PROGNOSIS ist außerdem Teil des EU-geförderten, europäischen Registers **EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit**

and Research Collaboration) und seit Jahreswechsel 2016/17 assoziierter Partner des DZL. Zudem sind Wissenschaftler des DZL aktiv in viele weitere Register und Kohorten involviert, so zum Beispiel in das Register zur Pulmonalen Hypertonie **COMPERA (Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension)** oder in die Nationale Gesundheitsstudie (NAKO).

Die im Jahr 2014 gestartete **Nationale Gesundheitsstudie (NAKO)** ist die bisher größte deutsche Bevölkerungsstudie zur Erforschung von Volkskrankheiten. Das DZL war seit Beginn über Wissenschaftler aus den eigenen Reihen mit der auf eine Langzeitbeobachtung von 20 bis 30 Jahre angelegten Nationalen Gesundheitsstudie verbunden, seit 2017 besteht eine assoziierte Partnerschaft zwischen DZL und NAKO. In Kooperation werden Projekte zur Prävalenz von Lungengesundheit und Lungenerkrankungen sowie weitere Forschungsvorhaben verfolgt.

Auch die langjährige Kooperation von DZL-Forschern mit **PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)** wurde mit dem Jahreswechsel 2016/17 durch die Aufnahme des Netzwerkes als assoziierter Partner formalisiert. Erforscht werden die genetischen Grundlagen für die Krankheitsentstehung und die Widerstandsfähigkeit gegenüber der ambulant erworbenen Lungenentzündung. Im Mittelpunkt der Forschung steht dabei die Frage, welche Faktoren beeinflussen, ob eine Lungenentzündung einen unkomplizierten oder einen schweren Verlauf – bis hin zu einem septischen Schock – nimmt.

Seit 2015 besteht mit dem an der LungenClinic Grosshansdorf ansässigen **Pneumologischen Forschungsinstitut (Pulmonary Research Institute, PRI)** eine assoziierte Partnerschaft. Das PRI verfügt über ein umfassendes Spektrum an Methoden zur Untersuchung funktioneller Veränderungen und entzündlicher Vorgänge der Lunge. Kohortenprojekte im Bereich der COPD und des Asthma bronchiale werden ebenso durchgeführt wie klinische Studien der Phasen I-IV im Bereich der Pneumologie mit dem Fokus auf COPD, Asthma bronchiale sowie seltenere Krankheitsbilder. Die bereits langjährige enge Kooperation mit der LungenClinic Grosshansdorf sowie dem DZL wird seitdem durch diese neue Partnerschaft intensiviert.

Das **Robert Koch-Institut (RKI)** ist die zentrale Einrichtung der Bundesregierung auf dem Gebiet der anwendungs- und maßnahmenorientierten biomedizinischen Forschung. Es besitzt eine einzigartige popu-

lationsbasierte Datenbank für nichtübertragbare sowie übertragbare Lungenerkrankungen. Eine assoziierte Partnerschaft mit dem RKI wurde im März 2017 vereinbart. Die Expertise des DZL konnte so auf dem wichtigen Gebiet der Epidemiologie wesentlich verstärkt werden. Die Nutzung RKI-relevanter Daten trägt v. a. in den Bereichen Asthma & Allergien, COPD, Lungenentzündung und Akute Lungenschädigung sowie Lungenkrebs zur DZL-Forschung bei. Eine Zusammenarbeit besteht darüber hinaus in verschiedenen Pilotprojekten zu Infektionen.

Bereits im Jahr 2017 angestoßen und im März 2018 formal vereinbart wurde darüber hinaus eine assoziierte Partnerschaft des **Berliner Instituts für Gesundheitsforschung (BIH)**. Die Kooperation beinhaltet unter anderem partnerschaftliche Projekte zur translationalen Lungenforschung im Bereich der Cystischen Fibrose. Weitere Kooperationen bestehen in den Krankheitsbereichen Pulmonale Hypertonie, Pneumonie & Akutes Lungenversagen sowie Asthma & Allergien.

Ebenfalls mit Beginn des Jahres 2020 wurde das DZL durch Gründung des **Instituts für Lungengesundheit (ILH)** in Gießen weiter verstärkt. Die gemeinsame Förderung der Ministerien von Bund (BMBF) und Land Hessen (HMWK) unter dem Dach des DZL bietet einen wertvollen Zuwachs durch Einrichtung von fünf neuen Lehrstühlen und weiteren Arbeitsgruppen zu den Themengebieten vaskulärer und parenchymaler (pathologischer) Veränderungen und deren Reparatur/Regeneration. Ein eigenes Forschungsgebäude finanziert durch das Land Hessen befindet sich in Bauvorbereitung.

Seit dem Start des DZL ist die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)** ein wichtiger strategischer Partner des Zentrums. Kooperationen, u. a. auf dem Gebiet der Förderung von Nachwuchs-Lungenwissenschaftlern und -medizinerinnen sowie im Bereich des Austausches mit Patientenorganisationen werden weiter verstärkt. Das DZL ist regelmäßig auf den Jahreskongressen der DGP vertreten (siehe Seite 38 und folgende). Vorstandsmitglieder und Wissenschaftler des DZL hatten und haben darüber hinaus zentrale Positionen in der DGP inne und tragen so zur Förderung gemeinsamer Aktivitäten bei. So hatte beispielsweise DZL-Vorstandsmitglied Prof. Dr. Klaus F. Rabe (Großhansdorf/Kiel) bis März 2019 das Amt des DGP-Präsidenten inne. Derzeit im Vorstand vertreten sind Prof. Dr. med. Hortense Slevogt und Prof. Dr. med. Antje Prasse (beide Hannover).

Die Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie e. V. (GPP) fördert die Forschung, die Vernetzung und den Austausch von Wissenschaftlern und Klinikern sowie die Verbreitung neuer Erkenntnisse im Bereich der Lungenheilkunde im Kindes- und Jugendalter. Damit ist die GPP ein wichtiger Partner auf dem Gebiet der pädiatrischen Pneumologie. Die GPP organisiert regelmäßig wissenschaftliche Symposien und Workshops, bei denen Forschungsinhalte des DZL integriert sind. DZL-Forscher haben zudem Schlüsselpositionen in der GPP inne und engagieren sich in den wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der Fachgesellschaft. So sind im Vorstand der GPP gleich mehrere DZL-Forscherinnen und -Forscher vertreten und garantieren einen starken Austausch zwischen der GPP und dem DZL.

Seit 2013 ist das DZL volles Mitglied der **Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V. (TMF)**, der Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland. Insbesondere in den Bereichen Biobanking und beim Aufbau eines Zentralen Datenmanagements kooperiert das DZL eng mit der TMF. Vor allem auf dem Gebiet des Biobankings findet ein regelmäßiger und intensiver Austausch mit den Biobank- und IT-Verantwortlichen der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sowie dem German Biobank Node (GBN, Deutscher Biobanken-Knoten) statt.

Das DZL unterstützt zudem verschiedene **Kampagnen gegen das Rauchen**. Eine dieser ist die Initiative **Aufklärung gegen Tabak e. V. (AGT)**, die 2012 startete. Über 1.500 Medizinstudenten von über 30 Fakultäten Deutschlands, Österreichs und der Schweiz klären dabei pro Jahr ehrenamtlich mehr als 20.000 Schüler der siebten Klassen wirksam über die Gefahren des Tabakrauchens auf und setzen sich in Schulen für rauchfreie Klassen ein. Neben den Studenten sind auch Dozenten, Ärzte und Professoren an dem Projekt beteiligt. Der DZL-Vorstandsvorsitzende und weitere DZL-Forscher sind Mitglieder im Wissenschaftlichen Beirat der Initiative. In den Jahren 2014 und 2017 wurde die Initiative bereits durch die damalige Bundeskanzlerin mit dem Bundespreis **im Rahmen des Wettbewerbs „startsocial“** für herausragende ehrenamtliche Projekte in Deutschland ausgezeichnet. Im Jahr 2018 folgte die Auszeichnung der Europäische Kommission mit dem **„EU-Gesundheitspreis“**.

Das DZL trägt zusammen mit den anderen **Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)** zu einer deutschlandweiten Vernetzung in der medizinisch-translationalen Forschung bei. Die DZG profitieren vom re-

gelmäßigen Austausch zu gemeinsamen strategischen, infrastrukturellen und wissenschaftlichen Themen auf den verschiedensten Arbeitsebenen. Zum Wohle der Patienten können so Synergieeffekte besser genutzt und geschaffen werden, wo sich beispielsweise Themenfelder der Lungen-, Krebs-, Infektions-, oder Herz-Kreislauf-Forschung wie im Falle des Lungenkrebses, der COPD, der Pneumonie oder der Pulmonalen Hypertonie überschneiden. Gemeinsame Aktivitäten der Zentren und Schwerpunktthemen des Berichtsjahres sind im Abschnitt zu den DZG näher dargestellt (siehe Seite 41).

Die **European Respiratory Society (ERS)** ist als eine der größten und bedeutendsten Gesellschaften auf dem Feld der Atemwegsmedizin ein wichtiger Partner des DZL. Die Verbundenheit zeigt sich zum Beispiel in der Berufung von Professor Dr. Tobias Welte zum Präsidenten der ERS für die Amtsperiode 2018/19 oder dem bereits im Jahr 2014 ausgeübten Kongressvorsitz durch DZL-Wissenschaftler beim ERS International Congress 2014 in München. Das DZL ist regelmäßig mit einem Infostand und Vorträgen von DZL-Wissenschaftlern beim Jahreskongress der European Respiratory Society (ERS) vertreten. Der ERS-Kongress ist das größte Zusammentreffen von Atemwegsforschern und -klinikern der Welt (siehe Seite 38 und folgende).

Ärzte des DZL engagieren sich für eine optimale Diagnose und Therapie von Lungenerkrankungen, indem sie daran mitwirken, die **Behandlungsrichtlinien** auf aktuellem Stand zu halten. Medizinische Leitlinien sollen Ärzte in der Behandlung ihrer Patienten unterstützen. Sie geben den aktuellen Stand der gesicherten Forschungsergebnisse wieder und stellen so eine wichtige Schnittstelle zwischen Wissenschaft und medizinischer Praxis her.

Darüber hinaus bestehen zahlreiche weitere strategische Partnerschaften der einzelnen DZL-Standorte mit internationalen Partnern aus den Bereichen Wissenschaft und Wirtschaft. So verstärkte **Professor Maria Belvisi** durch ihren Beitrag als Mitglied im Internationalen Wissenschaftlichen Beirat die Expertise des DZL im Bereich Industriekontakte. DZL-Wissenschaftler kooperieren aktuell mit weit über 100 internationalen Partnern aus der Wirtschaft, vor allem im Rahmen von Projekten der Grundlagenforschung und der Angewandten Forschung sowie bei der Durchführung klinischer Studien. Diese insbesondere zulassungsorientierten klinischen Studien werden von Partnern wie AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline, Hoffmann-La Roche oder Novartis/Novartis Pharmaceuticals betrieben und unterstützt.

DZL Academy – Förderung von Nachwuchswissenschaftlern

Das DZL bietet attraktive Forschungsstellen für herausragende nationale und internationale Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler. Eine aktive Community der Nachwuchswissenschaftler ist entscheidend, um den heutigen und künftigen Herausforderungen der Pneumologie/Pulmonologie zu begegnen und eine starke Grundlage für Innovationen in der Lungenforschung zu schaffen. Zur Stärkung des wissenschaftlichen Nachwuchses fördern wir die Karriereentwicklung von Studierenden und (Post-)Doktoranden der Medizin sowie der Lebenswissenschaften mit Bezug zur klinischen, translationalen und grundlagenwissenschaftlichen Lungenforschung. Die Academy organisiert wissenschaftliche Symposien und finanziert Kurzzeitstipendien für den internen Wissenschaftsaustausch. Wir setzen uns zudem dafür ein, dass Nachwuchswissenschaftler von den familienfreundlichen Angeboten und Infrastrukturen an den verschiedenen DZL-Standorten profitieren. Neben dem Angebot

zahlreicher standortspezifischer Graduiertenprogramme und anderer Möglichkeiten zur Karriereentwicklung (eine vollständige Auflistung findet sich auf der Homepage der DZL Academy: www.dzl.de/dzl-academy) hat die DZL Academy zum Ziel, das Zugehörigkeitsgefühl der Nachwuchswissenschaftler zur DZL Community zu stärken. Ein unterstützendes Umfeld dient dem Aufbau eines starken Netzwerks unter Fachkolleginnen und -kollegen innerhalb und außerhalb des DZL.

DZL Academy Board

Das DZL Academy Board setzt sich aus Forschern, wissenschaftlich tätigen Ärzten und Projektmanagern aller fünf DZL-Standorte sowie den fünf gewählten Repräsentanten der DZL Academy Fellow Community zusammen. Es widmet sich der konzeptionellen und strategischen Planung der Nachwuchsförderung.

Zielerreichung 2022

- ✓ Fortführung des digitalen Vorlesungsprogramms
- ✓ Organisation des DZL Academy Fellow Symposiums 2022
- ✓ Organisation von Workshops für DZL Academy Fellows
- ✓ Organisation von Kursen im Rahmen des Mentoring-Programms
- ✓ Koordination der Aktivitäten der DZG-Arbeitsgruppe Nachwuchsförderung im Jahr 2022
- ✓ Vergabe von Stipendien zur Unterstützung von Methoden-Training und wissenschaftlichem Austausch an den DZL-Standorten

Ziele 2023

- Fortführung des digitalen Vorlesungsprogramms
- Fortführung des Mentoring-Programms
- Organisation des DZL Academy Fellow Symposiums 2023 & Workshops
- Vergabe von Stipendien zum Methoden-Training und wissenschaftlichen Austausch an den DZL-Standorten
- Vergabe des Publikationspreises der DZL Academy
- Co-Organisation des DZG Science und Career Day 2023

DZL-Academy-Symposium 2022: Nachwuchswissen- schaftler treffen sich in Rauischholzhausen

Vom 21. bis 23. November 2022 veranstaltete die DZL Academy ihr jährliches Symposium zum Thema „Lungenentwicklung, -reparatur und -regeneration“. Im landschaftlich wunderschön gelegenen Schloss Rauischholzhausen (Hessen) trafen sich rund 50 Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler, um sich mit fünf international renommierten Forschenden auszutauschen.

Den Anfang machte Dr. William Zaccharias (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, USA). Er wies auf die Tatsache hin, dass trotz weltweiter Forschungsanstrengungen noch immer keine Therapien für Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen, die die Regeneration erkrankter Lungen fördern. In den folgenden Keynote-Vorträgen wurde das Leitthema aus unterschiedlichen Blickwinkeln beleuchtet. Dr. Purushothama Rao Tata (Duke University, Durham, USA) und Dr. Kerstin Meyer (Wellcome Sanger Institute, Cambridge, UK) befassten sich mit den wichtigen Fortschritten, die durch die Anwendung der Einzelzelltechnologie erzielt wurden. Dr. Darcy Wagner (Universität Lund, Schweden) zeigte, wie Pionierarbeiten mit 3D-Technologien die medizinischen Ansätze zur Förderung der Lungenregeneration vorantreiben.

Einen besonderen Exkurs zu einem ganz anderen Atmungssystem präsentierte Dr. Hartmut Michel (Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt), Träger des Nobelpreises für Chemie 1988. Er beschrieb die Meilensteine unzähliger Studien, die letztendlich zur Aufklärung der Photosynthese und Zellatmung beitrugen.

Das Symposium wurde von den Vorstandsmitgliedern der DZL Academy, Professor Rory E. Morty und Professor Elie El Agha, mit Unterstützung von Dr. Sezin Czarnecki organisiert. Ziel der Veranstaltung war es, Nachwuchs- und etablierte Wissenschaftler aus der Grundlagenforschung und der klinischen Praxis zusammenzubringen, um die translationale Lungenforschung voranzubringen und Strategien zur Karriereentwicklung aufzuzeigen.

In diesem Sinne war das Symposium ein großer Erfolg, wie Professor Rory E. Morty am Ende des Symposiums zusammenfasste: „Dass die Regeneration der kranken Lunge mit neuen Erkenntnissen über die Signalwege zur Entwicklung und Regeneration gelingen kann, stellt die einzige Hoffnung dar, die wir derzeit für die langfristige Behandlung einer Reihe von akuten und chronischen Lungenerkrankungen haben, für die es keine kurativen Therapien gibt. Mit unserem DZL-Academy-Symposium ist es uns gelungen, Nachwuchswissenschaftler, die sich mit diesem spannenden und herausfordernden Forschungsfragen beschäftigen, mit den führenden Köpfen auf diesem Gebiet zusammenzubringen.“

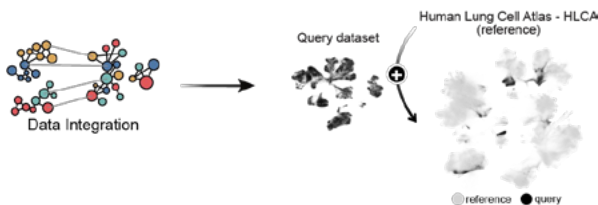


DZL-Academy Symposium 2022

DZG-Symposium für junge Forschende zur bahnbrechenden Technologie „Einzel-Zell-Analyse“

Die DZL Academy veranstaltete zusammen mit den sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) das erste gemeinsame Symposium zum Thema „Einzel-Zell-Analysen“ in der Forschung und Medizin. 120 Nachwuchswissenschaftler aus der Grundlagen- und klinischen Forschung diskutierten mit Experten Projekte und Technologien in der Onlineveranstaltung am 10. und 11. November 2022.

Die Einzel-Zell-Analyse revolutioniert zurzeit die Grundlagenforschung und verspricht zahlreiche Ansätze für die Entwicklung von neuen Therapien für viele der sogenannten Volkskrankheiten, die im Mittelpunkt der Forschung der DZG stehen. Dabei kommt eine Vielzahl von Analysemethoden zur Anwendung, mit denen Daten zu Zelltypen und Zell-Entwicklungsstadien von einzelnen Zellen gewonnen werden. Mit der Interpretation dieser Daten (Einzel-Zell-Omics-Daten) gewinnen wir neue Erkenntnisse zu komplexen biologischen Veränderungen in einer Zelle, die zum Beispiel durch den ganz normalen Alterungsprozess bedingt sind oder durch Erkrankungen ausgelöst werden. Es existieren eine Reihe von Technologien für die Einzel-Zell-Analyse sowie über 1.400 Software-Pakete zur Datenanalyse.



Die Erstellung eines Human Lung Cell Atlas (HLCA) ermöglicht die rasche Interpretation neuer Datensets aus unterschiedlichen Lungenkrankheiten und bietet somit neue Möglichkeiten für die Translation im Deutschen Zentrum für Lungenforschung

Wie stellt man es an, aus dieser Vielzahl das richtige Werkzeug auszuwählen?

Diese und zahlreiche andere Fragen diskutierten die Nachwuchswissenschaftler der DZG mit Fachgrößen wie Prof. Joachim Schultz, Experte für die Anwendung von Schwarm-Lernen als Konzept für Künstliche Intelligenz, oder Prof. Fabian Theis, Spezialist für die Modellierung des Zellstoffwechsels mit Hilfe von Einzelzellsequenzierung.

Ziel der Veranstaltung war es, Nachwuchswissenschaftler sowie erfahrene Wissenschaftler aus Grundlagenforschung und Klinik aus allen DZG zusammenzubringen, um fachübergreifende Diskussionen zur Anwendung der Einzel-Zell-Analysen zu stimulieren und voneinander zu lernen. In diesem Sinne war das Symposium ein voller Erfolg, wie Dr. Herbert Schiller (wissenschaftliche Koordination, Helmholtz Zentrum München) am Ende des Symposiums zusammenfasste: „Zellen sind die Grundeinheiten des Lebens. Um die komplexen Vorgänge im Körper zu verstehen und Veränderungen, die mit Krankheiten einhergehen, identifizieren zu können, ist es unerlässlich auf die kleinste Einheit zu schauen. Die Einzel-Zell-Analyse hat es der Wissenschaft in den letzten Jahren ermöglicht, eine Art ‚google maps‘ des menschlichen Körpers zu erstellen (Human Cell Atlas). Die Veranstaltung hat den Nachwuchswissenschaftlern – finde ich – mit sehr anschaulichen und anwendungsnahen Beispielen durch exzellente Referenten das dynamische Feld der Einzelzellgenomik nähergebracht.“

Chancengleichheit und Diversität

Das Deutsche Zentrum für Lungenforschung und seine Mitgliedsinstitutionen setzen sich entschieden für Chancengleichheit und Gleichstellung an den jeweiligen DZL-Standorten ein. Für das DZL und seine Mitgliedsinstitutionen ist es selbstverständlich, dass niemand aufgrund des Geschlechts, der ethnischen Herkunft, der Nationalität, des Alters oder des Gesundheitszustands von einer wissenschaftlichen Karriere ausgeschlossen werden darf. Denn Chancengleichheit und Gleichstellung zahlen sich gleich auf mehrfache Weise aus: Erst durch sie ist es möglich, das vorhandene Innovations- und Talentpotenzial voll auszuschöpfen und aufgrund divers zusammengesetzter Arbeitsgruppen die Qualität der Forschung zu erhöhen.

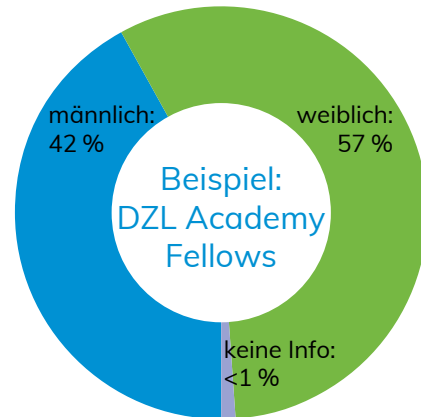
In enger Zusammenarbeit mit den entsprechenden Gremien an den jeweiligen DZL-Standorten werden daher Talente gesucht, die das DZL noch vielfältiger, innovativer und kreativer machen.

Als konkrete Maßnahmen, die zum Beispiel die Gleichstellung und Chancengleichheit zwischen Mann und Frau gewährleisten sollen, sind die Gleichstellungsprogramme unserer Mitgliedsinstitutionen zu nennen. Im Rahmen dieser Programme werden auf jeder Ebene, vom Trainee bis zum Wissenschaftlichen Beirat, gezielt Forscherinnen angeworben, um den Anteil weiblicher Mitarbeiter zu erhöhen. Besonders die Anzahl der weiblichen DZL-Mitarbeiter in Führungspositionen soll dabei ausgebaut werden. Seit Gründung des DZL im Jahr 2011 konnte der Anteil weiblicher Principal Investigators (PIs) von 14 % auf rund 28 % (Stand 2023) gesteigert werden. Der Anteil der weiblichen Beschäftigten am Gesamtpersonal beträgt im Jahr 2022 71 %. Lesen Sie mehr über Personal und Gleichstellung auf Seite 55.

Nationalitäten der 464 DZL Academy Fellows



Diversität und Chancengleichheit im DZL



Das DZL in der Öffentlichkeit

Lungenerkrankungen gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland. In der öffentlichen Wahrnehmung der verbreiteten Volkskrankheiten sind sie aber weiter deutlich unterrepräsentiert. Im DZL sehen wir daher einen wichtigen Auftrag darin, die breite Öffentlichkeit ebenso wie Entscheidungsträger, Patienten und deren Angehörige über Lungenerkrankungen und Lungengesundheit aufzuklären.

Umfassende Informationen finden Interessierte auf den Internetseiten www.dzl.de. Dort sind die zehn im DZL erforschten Krankheitsbereiche und Plattformen mit all unseren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern abgebildet, unsere Arbeit in der Nachwuchsförderung und viele weitere Hintergrundinformationen zu unserer Forschung. Im Newsbereich stellen wir regelmäßig aktuelle Forschungsergebnisse ein, und bisher erschienene Jahresberichte stehen zum Download in Deutsch und Englisch zur Verfügung. Seit 2022 versenden wir zweimal jährlich unseren Newsletter „DZL Inside“. Unser digitales Informationsangebot wird abgerundet durch Social Media-Präsenzen auf X (Twitter), LinkedIn und Instagram und unseren Imagefilm auf YouTube. Auch auf den gemeinsamen Kanälen der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

(DZG) sind wir mit regelmäßigen Beiträgen aus der Lungenforschung vertreten. Die DZG bringen darüber hinaus seit 2019 zweimal jährlich das gemeinsame Magazin „SYNERGIE – Forschen für Gesundheit“ heraus, das als Printversion und Onlinemagazin verfügbar ist (siehe S. 41 für weitere Informationen zu Kooperationen der DZG).

Mit einem Infostand, zahlreichen Preisträgern und Vorträgen von Wissenschaftlern aus den eigenen Reihen, zeigte das DZL im Mai 2022 starke Präsenz beim 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP) in Leipzig. Der DGP-Kongress bildet das größte wissenschaftliche Forum im Bereich der Pneumologie im deutschsprachigen Raum.

Das DZL-Jahrestreffen bleibt die größte und wichtigste Zusammenkunft unserer Forscherinnen und Forscher. Nach einjähriger Pause fand das 10. Treffen 2022 in Hannover statt. Zum 10-jährigen Bestehen des DZL kamen am 6. und 7. Juli weit über 500 Forscherinnen und Forscher aus ganz Deutschland im Hannover Congress Center zusammen, um sich über Ihre Ergebnisse, Entwicklungen und Herausforderungen im Bereich der Lungenforschung auszutauschen.



Patienten im Fokus

In seiner strategischen Ausrichtung rückt das DZL die Belange und Interessen der Patienten verstärkt in den Fokus. Dabei ist der Lungeninformationsdienst (LID) seit Gründung des DZL ein professioneller und zuverlässiger Partner zur direkten und allgemeinverständlichen Information von Patienten. Der LID vermittelt wissenschaftlich fundierte, aktuelle und unabhängige Informationen direkt aus der Forschung, um die Gesundheit und die Gesundheitskompetenz der Menschen zu verbessern. 2022 informierten sich durchschnittlich 160.000 Menschen pro Monat auf der Internetseite des LID. Die Zugriffszahlen haben sich damit – nach einem coronabedingten Peak – etwa zehn Prozent über dem Niveau von 2020 eingependelt.

Die Informationsvermittlung des LID erfolgt über ein umfassendes Onlineportal, Patientenveranstaltungen, X (Twitter) und Publikationen. Unter www.lungeninformationsdienst.de stellt der LID Basiswissen sowie neue Forschungsergebnisse auf verständliche Weise bereit. Mitte November 2022 fand ein Relaunch des Portals in neuem Design und mit verbesserter Funktionalität insbesondere für Nutzer von mobilen Endgeräten statt. Schwerpunktthemen auf dem Onlineportal des Lungeninformationsdienstes waren 2022 unter anderem: Asthma, Lungentransplantation, COPD, Klinische Studien und Bronchopulmonale Dysplasie. Der Bedarf an gesicherten Gesundheitsinformationen zu aktuellen Themen zeigte sich 2022 insbesondere beim Thema RS-Virus (RSV). Wie bereits im Vorjahr, fiel auch in 2022 die Welle von Atemwegsinfekten und RSV-Infektionen ungewöhnlich hoch aus.

Die Wissenschaftler und Ärzte der DZL-Standorte übernehmen für die redaktionellen Beiträge des LID und individuelle Patientenfragen an den LID eine beratende Funktion. Im Regelfall veranstalten das DZL und der LID mittlerweile mehrere Foren im Jahr speziell für Patienten und Angehörige mit jeweils über 100 Teilnehmern. Seit 2016 bieten das DZL und der LID außerdem Patienten, Angehörigen und der interessierten Öffentlichkeit eine Übersicht zu aktuellen von DZL-Wissenschaftlern be-

triebenen klinischen Studien an. Im internetbasierten Verzeichnis auf den LID-Webseiten werden Ziele, Aufnahmekriterien, Dauer und Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden der jeweiligen Studie allgemeinverständlich dargestellt. Interessierte Patienten können über das Angebot direkt Kontakt zu den Studienzentren aufnehmen und somit einen erleichterten Zugang zu klinischen Studien erhalten. Das Verzeichnis wird laufend aktualisiert. Bis Ende 2022 werden rund 160 verschiedene und nach Krankheitsbildern geordnete Studien erfasst.

2022 veröffentlichte der LID vier Beiträge in der Zeitschrift „Patientenbibliothek – Atemwege und Lunge“ (Auflage 30.000) in seiner eigenen Rubrik „Lungenforschung aktuell“. Darin geben auch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZL Statements. 2022 waren dies Prof. Dr. Werner Seeger (UGMLC) und Prof. Dr. Peter Alter (UGMLC) zu der Arbeit der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung und COSYCONET sowie Dr. Gizem Güneş Günsel (CPC-M) und Niklas Lang (CPC-M) zu ihrer Forschung, für die sie beim Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin ausgezeichnet wurden.

Der monatliche Newsletter des LID erreichte Ende 2022 mehr als 4.100 Abonnentinnen und Abonnenten. Auf X (Twitter) veröffentlicht der LID durchschnittlich fünfmal pro Woche Aktuelles aus der Forschung und hatte Ende 2022 mehr als 800 Follower.

Einen wichtigen Beitrag zur Verstärkung der Repräsentanz von Patienteninteressen im DZL leistet Dr. Pippa Powell, Managerin der Europäischen Lungenstiftung (European Lung Foundation, ELF), durch ihre Mitgliedschaft im Wissenschaftlichen Beirat des DZL. Die ELF verfolgt seit Gründung der Europäischen Gesellschaft für Atemwegserkrankungen (European Respiratory Society, ERS) das Ziel, Patienten, die Öffentlichkeit und die im Fachbereich Tätigen zusammenzubringen, um einen positiven Beitrag zur Pneumologie zu leisten. Ein direkt aus dieser Zusammenarbeit hervorgehender Erfolg ist die Veröffentlichung der deutschen Übersetzung des

Europäischen Patienten-Vertreter-Programms EPAP (European Patient Ambassador Programme). Das kostenfreie Online-Programm richtet sich an Patienten, Angehörige und Pflegende. Mit Hilfe des Kurses können diese ihre Kompetenzen in der Informationsbeschaffung und im Umgang mit medizinischem Personal, politischen Entscheidungsträgern, Forschern und Medien ausbauen. Das Programm ist für Patienten mit jeglichen Erkrankungen geeignet. Es wurde von der ELF entwickelt und ist neben Englisch, Französisch, Italienisch und Niederländisch nun auch in deutscher Sprache verfügbar.

Mit der AG Patient:innenbeteiligung sind die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gemeinsam einen weiteren wichtigen Schritt gegangen.

Gesundheitsdaten sind für die digitale Medizin der Zukunft ein wertvoller Rohstoff. Um diesen Schatz zum Wohl der Patientinnen und Patienten effizient nutzen zu können, müssen Daten über die Grenzen von Institutionen und Disziplinen hinweg ausgetauscht, harmonisiert und über sichere Infrastrukturen miteinander vernetzt werden. Der Datenschutz und die Datensicherheit sind dabei von herausragender Bedeutung. Gerade deshalb sollten sich auch die Werte, Interessen und Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten in der datengetriebenen medizinischen Forschung maßgeblich widerspiegeln. Aus diesem Grund wirken neben zwölf Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der DZG auch sechs Patientenvertreter in der Arbeitsgruppe Patient:innenbeteiligung mit.



Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung



Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie etwa Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten, und Universitäten mit Universitätskliniken. Das DZL ist eines der sechs Zentren, die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden. 2022 feierten das DKTK, das DZL, das DZIF und das DZHK ihr zehnjähriges Bestehen mit einem gemeinsamen Festakt in Berlin.

Die DZG widmen sich folgenden Krankheiten: Krebs (DKTK), Diabetes (DZD), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK), Infektionskrankheiten (DZIF), Lungenerkrankungen (DZL) und neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE). Zwei weitere Zentren werden in den nächsten zwei Jahren hinzukommen: Das Deutsche Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG) nimmt im Mai 2023 seine Arbeit auf, das Deutsche Zentrum für Kinder- und Jugendgesundheit voraussichtlich Ende 2023.

Die Zentren bündeln vorhandene Kompetenzen und sorgen dafür, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Prävention, Diagnose und Therapien bei häufigen Krankheitsbildern den Patientinnen und Patienten schneller zugutekommen. Grundlagenforschung und klinische Forschung sind dabei eng vernetzt. Die strategische Zusammenarbeit der führenden Forscherinnen und Forscher in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb und erhöht zugleich dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland. Die Bündelung verschiedener Disziplinen und Kompetenzen führte bereits zu einer deutlich erhöhten internationalen Sichtbarkeit der translationalen, klinisch-anwendungsorientierten Forschung in Deutschland.

Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu schaffen. In vierteljährlichen gemeinsamen Sitzungen der DZG-Vorstände sowie halbjährlichen DZG-Foren (unter Einbeziehung von BMBF und Ländervertretungen) steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. In den vergangenen Jahren ist eine DZG-Geschäftsstelle entstanden, während die bestehenden Arbeitsgruppen für Globale Gesundheit, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit,

Patientenbeteiligung sowie regulatorische Aspekte klinischer Studien ihre Arbeit weiterführten. Die Arbeitsgruppe Datenmanagement wurde 2022 weiterentwickelt und in Arbeitsgruppe Forschungs-IT umbenannt. Diese arbeitet an der Harmonisierung von Prozessen und IT-Systemen für einen effizienten und sicheren Datenaustausch zwischen den unterschiedlich spezialisierten Zentren.

Mit dem DZG-Innovation Fund (DZGIF) wurde ein gemeinsames Forschungsförderungsprogramm entwickelt, das 2022 mit einer ersten Ausschreibung zum Forschungsthema „Gen- und Zelltherapie“ startete. Mit Hilfe des Fonds wollen die DZG die Vernetzung ihrer Mitglieder innerhalb der deutschen Forschungslandschaft stärken und interdisziplinäre Synergien schaffen. An dem erfolgreichen Antrag sind Forschende aus fünf der sechs DZG beteiligt. In einer zweiten Ausschreibungsrunde zum Thema „Mikrobiom“ gingen bis zum Einreichungs-Stichtag Ende November 2022 acht Vollerträge ein.

Im Rahmen der Nachwuchsförderung boten die DZG im vergangenen Jahr Kurse für junge Talente an, beispielsweise das DZG-Symposium für junge Forschende zum Thema „Einzel-Zell-Analyse“ sowie mehrere Vorträge zum Thema Wissenschaftskommunikation, Karriereentwicklung und Unternehmensgründung. Zudem wurde intensiv daran gearbeitet, Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler beim Spagat zwischen Klinik und Forschung zu unterstützen und ihre Forschungsdaten und Bioproben auf der Grundlage gemeinsamer Standards auszutauschen.

Mit einem gemeinsam veranstalteten Symposium und einer daran anschließenden öffentlichen Bürgerveranstaltung mit Podiumsdiskussion zum Thema Post-COVID-Syndrom trugen die DZG 2022 auch zur wissenschaftlichen Diskussion über Corona-Spätfolgen und deren Auswirkungen und Konsequenzen für die Gesundheitsversorgung in Deutschland bei.

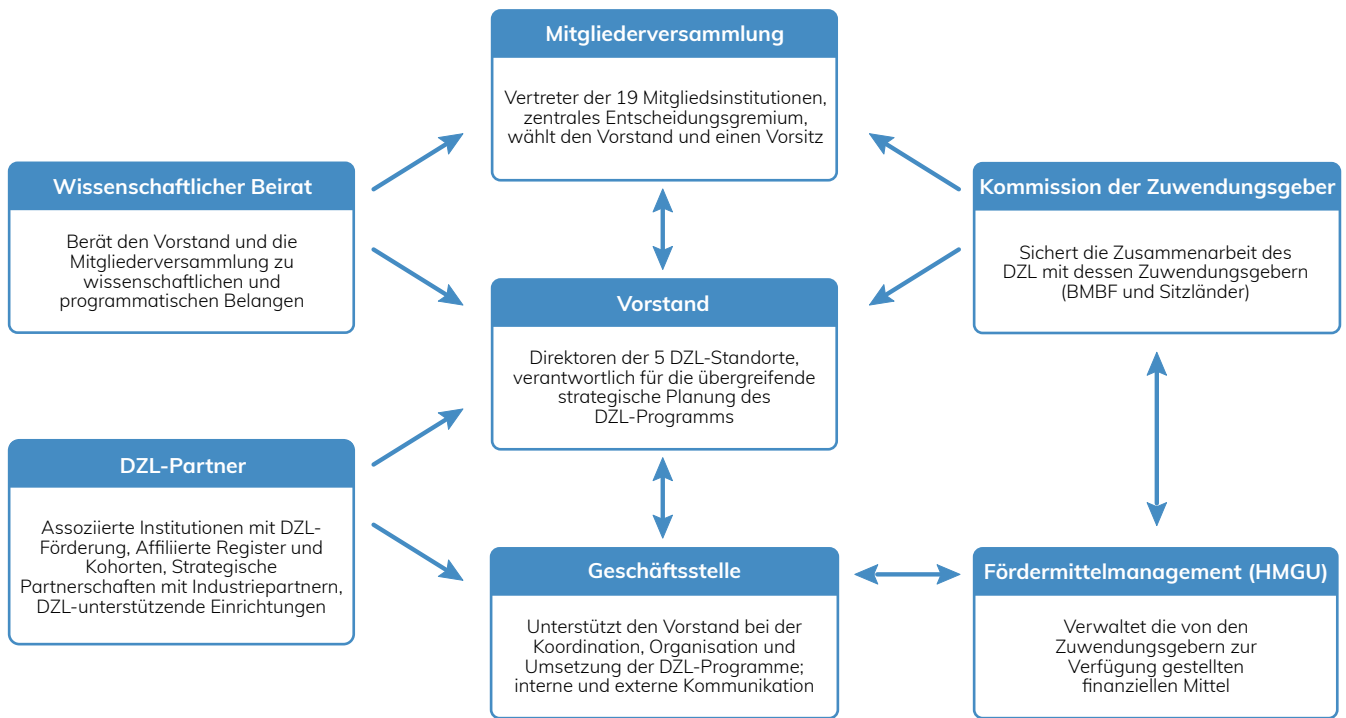
Das gemeinsam konzipierte Gesundheitsforschungsmagazin SYNERGIE wurde 2022 mit zwei Ausgaben zu den Themen „Das Immunsystem“ und „Klinische Forschung“ weitergeführt – als Printprodukt sowie als Online-Ausgabe unter www.dzg-magazin.de. 2022 erhielt es einen iF DESIGN AWARD im Bereich Kommunikation – bereits der zweite Designpreis für das Magazin nach der Auszeichnung mit der Berliner Type in Silber 2021.



DZL-Jahrestreffen 2022 in Hannover



Struktur des DZL



ARCN	BREATH	CPC-M	TLRC	UGMLC	
4 Mitgliedsinstitutionen + 3 assoziierte Partner	3 Mitgliedsinstitutionen + 1 assoziierter Partner	4 Mitgliedsinstitutionen	5 Mitgliedsinstitutionen	3 Mitgliedsinstitutionen	6 weitere national organisierte oder außerhalb der DZL-Standorte ansässige assoziierte Partner

Vorstand

- Prof. Dr. Werner Seeger (Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL) – Direktor des DZL-Standorts Gießen, Marburg, Bad Nauheim (Universities of Giessen and Marburg Lung Center, UGMLC)
- Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor – Direktor des DZL-Standorts Heidelberg (Translational Lung Research Center, TLRC)
- Prof. Dr. Klaus F. Rabe – Direktor des DZL-Standorts Borstel, Großhansdorf, Kiel, Lübeck (Airway Research Center North, ARCN)
- Prof. Dr. Erika von Mutius – Direktorin des DZL-Standorts München (Comprehensive Pneumology Center-Munich, CPC-M)
- Prof. Dr. Tobias Welte – Direktor des DZL-Standorts Hannover (Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease, BREATH)

Geschäftsstelle

- Dr. Christian Kalberlah, DZL-Geschäftsführer
- Rogin Honar, Assistentin der Geschäftsführung
- Susanne Klasen, Assistentin der Geschäftsführung
- Christin Krakau, Assistentin der Geschäftsführung
- Natalie Liebel, Assistentin der Geschäftsführung
- Alina Zidaric, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Wissenschaftlicher Beirat

Der Wissenschaftliche Beirat des DZL setzt sich aus international herausragenden Experten der Lungenforschung zusammen. Zu den zwölf Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirats gehörten im Jahr 2022:

Dr. Jacob I. Sznajder (MD)

Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats
Chief, Division of Medicine-Pulmonary, Ernest S. Bazley Professor of Asthma and Related Disorders, Northwestern University Feinberg School of Medicine; USA

Prof. Dr. Peter M. Suter

Stellvertretender Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats
Akademien der Wissenschaften Schweiz, Centre Médical Universitaire, Universität Genf; CH

Prof. Dr. Peter J. Barnes

Head of Respiratory Medicine, Imperial College London; UK

Prof. Maria Belvisi

Senior Vice President and Head of Research and Early Development, Respiratory & Immunology, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca; SWE; Professor of Respiratory Pharmacology, NHLI, Imperial College London; UK

Prof. Dr. Rachel Chambers

Professor of Respiratory Cell and Molecular Biology, Center for Respiratory Research, University College London; UK

Prof. Dr. Jeffrey M. Drazen

Distinguished Parker B. Francis Professor of Medicine, Harvard Medical School; Editor-in-Chief, New England Journal of Medicine; USA

Prof. Dr. Stuart Elborn

Professor of Respiratory Medicine, Director Cystic Fibrosis Center, Belfast City Hospital, President of the European Cystic Fibrosis Society ECFS, Centre for Infection and Immunity, Queen's University Belfast; IRL

Prof. Dr. med. Urs Frey

Ärztlicher Direktor, Professur für Pädiatrie, Mitglied der Geschäftsleitung, Universitäts-Kinderspital beider Basel; CH

Prof. Dr. Mark Gladwin

Division Chief, Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Director Vascular Medicine Institute, University of Pittsburgh Medical Center; USA

Dr. Pippa Powell

Director of the European Lung Foundation (ELF), Sheffield; UK

Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch

Inhaber des Lehrstuhls für Medizinische Informatik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg; Chief Information Officer, Universitätsklinikum Erlangen; ehem. Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS e. V.); D

Dr. Susan Shurin

Deputy Director, National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI), National Institutes of Health (NIH); USA

Leitung des Fördermittelmanagements

Dr. Florian Mertes – Finanzabteilung (Kaufmännisches Fördermittelmanagement, Helmholtz Zentrum München)

Mitgliederversammlung

Derzeit gehören 19 Mitgliedsinstitutionen zum DZL. Darüber hinaus hat das DZL zehn assoziierte Partner (Stand 2022).

Kommission der Zuwendungsgeber

- Bundesministerium für Bildung und Forschung (Vorsitz)
- Baden-Württemberg – Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg
- Bayern – Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst
- Hessen – Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst
- Niedersachsen – Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur
- Schleswig-Holstein – Ministerium für Allgemeine und Berufliche Bildung, Wissenschaft, Forschung und Kultur

DZL-Mitgliedsinstitutionen und -standorte

Kiel/Lübeck/Borstel/Großhansdorf

Airway Research Center North (ARCN)

Standortdirektor: Prof. Dr. Klaus F. Rabe

- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum
- LungenClinic Grosshansdorf
- Universität zu Lübeck

Hannover

Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH)

Standortdirektor: Prof. Dr. Tobias Welte

- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin in Hannover
- Leibniz Universität Hannover
- Medizinische Hochschule Hannover

Gießen/Marburg/Bad Nauheim

Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)

Standortdirektor: Prof. Dr. Werner Seeger, zugleich

Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL

- Justus-Liebig-Universität Gießen
- Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- Philipps-Universität Marburg

Assoziierte Partner des DZL

- Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIH)
- CAPNETZ STIFTUNG
- COSYCONET (German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network)
- Nationale Gesundheitsstudie (NAKO) e. V.
- Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf GmbH
- PROGNOSIS (The Prospective German Non-CF-Bronchiectasis Registry)
- PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)
- Robert Koch-Institut
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck

Heidelberg

Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC)

Standortdirektor: Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor

- Deutsches Krebsforschungszentrum
- European Molecular Biology Laboratory
- Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

München

Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M)

Standortdirektorin: Prof. Dr. Dr. h. c. Erika von Mutius

- Asklepios Fachkliniken München-Gauting
- Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- Klinikum der Universität München
- Ludwig-Maximilians-Universität München



DZL-Standort Borstel, Lübeck, Kiel, Großhansdorf Airway Research Center North (ARCN)

Partnerinstitutionen des Standorts

- Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum
- Universität zu Lübeck
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Lübeck
- Universitätsklinikum Schleswig-Holstein – Campus Kiel
- Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- LungenClinic Grosshansdorf
- Pneumologisches Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf



Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus F. Rabe

- Direktor des DZL-Standorts ARCN
- Ärztlicher Direktor der LungenClinic Grosshansdorf
- Professor für Pneumologie, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
- Vorsitzender des Instituts für Lungenforschung (ILF)
- Präsident der European Respiratory Society (ERS) 2011/2012
- Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2017–2019
- Fellow of ERS (FERS)

Kontakt

DZL-Standortkoordinator, ARCN:

Dr. Jörn Bullwinkel

E-Mail: j.bullwinkel@lungenclinic.de

Telefon: +49 4102 601-2410

Forschungsprofil

Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Lungenkrebs (LC) sowie Asthma & Allergien (AA) bilden den Forschungsschwerpunkt am Airway Research Center North (ARCN). Der translationale Forschungsverbund vereint die Expertise schleswig-holsteinischer Forschung und Medizin im Bereich der Pneumologie. Die LungenClinic Grosshansdorf als größte norddeutsche Fachklinik für Lungen- und Atemwegserkrankungen ist mit knapp 12.000 behandelten Patientinnen und Patienten im Jahr gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) verantwortlich für die klinische und patientenbezogene Forschung des ARCN. Das Forschungszentrum Borstel widmet sich der Untersuchung infektiöser und nicht-infektiöser Lungenerkrankungen und trägt auf dem Gebiet der Grundlagenforschung und der Entwicklung von Tiermodellen zum Erfolg des ARCN bei. Weitere Partner sind Forscherinnen und Forscher der Universität zu Lübeck und der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, die sich unter anderem der Untersuchung des Asthmas im Tiermodell, der Analyse epigenetischer Ursachen von Lungenerkrankungen und neuartigen Bildgebungsmethoden verschrieben haben. Gemeinsam mit dem Pneumologischen Forschungsinstitut an der LungenClinic Grosshansdorf führen wir Kohortenprojekte und klinische Studien durch. Um die Verknüpfung von Klinik und Grundlagenforschung zu stärken, wurde die Biomaterialbank Nord als gemeinsame zentrale Infrastruktur eingerichtet. Im Bereich Asthma arbeiten unsere Ärztinnen und Ärzte für Kinder-, Jugend- und Erwachsenen-Medizin Hand in Hand zusammen, um unterschiedliche Verläufe der Erkrankung besser zu verstehen. Die Quervernetzung der komplementär arbeitenden Partner soll so die kooperative Entwicklung translationaler Forschungsansätze unterstützen.

DZL-Standort Hannover

Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease (BREATH)

Partnerinstitutionen des Standorts

- Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
- Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM)
- Leibniz Universität Hannover (LUH)
- CAPNETZ STIFTUNG



Prof. Dr. Tobias Welte

- Direktor des DZL-Standorts BREATH
- Leiter der Klinik für Pneumologie der MHH
- Vorstandsmitglied und Schatzmeister der Biomed Alliance
- Vorsitzender des Kuratoriums der Deutschen Lungenstiftung e. V.
- Mitglied des Internal Advisory Board des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) (2011–2019)
- Präsident der European Respiratory Society 2018/19
- Präsident der Paul Ehrlich Gesellschaft (PEG) 2018–2020
- Vorsitzender des Stiftungsrats der CAPNETZ STIFTUNG
- Mitglied des Begutachtungsausschusses für klinische Studien der DFG seit 2016
- Präsident der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) 2012–2014

Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, BREATH:

Dr. Annegret Zurawski

E-Mail: zurawski.annegret@mh-hannover.de

Telefon: +49 511 532-5192

Forschungsprofil

Der Schwerpunkt von BREATH ist die Translation von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Praxis in einem breiten Feld unterschiedlicher Lungenerkrankungen. Ein zentraler Baustein ist die Durchführung klinischer Studien in allen zulasungsrelevanten Phasen an der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Clinical Research Center, einer Core Facility der MHH. Die Medizinische Hochschule Hannover ist eines der größten Lungentransplantationszentren weltweit, weshalb die Forschung auf dem Gebiet der Lungenerkrankungen im Endstadium (ELD) einen Schwerpunkt des Standorts darstellt. Hierzu gehört die Forschung auf dem Gebiet der künstlichen Lunge und die Stammzellforschung. Im Bereich der präklinischen Forschung gehören die Infektiologie, die Pulmonale Hypertonie (PH), Interstitielle Lungenerkrankungen (DPLD) sowie Asthma und allergische Erkrankungen (AA) zu den wichtigen Forschungsfeldern am Standort BREATH. Die Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Infektiologie befasst sich schwerpunktmäßig mit der Pathobiologie bakterieller und viraler Infektionen, wie z. B. SARS-CoV-2, sowie chronischen Umbauprozessen in der Lunge. Weitere Arbeiten zielen auf ein besseres Verständnis der Funktion des humanen angeborenen Immunsystems und der Kontrolle von Entzündungsreaktionen bei Gesunden und Erkrankten. In Kooperation mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin forschen die Wissenschaftler an der Pathophysiologie allergischer Erkrankungen. Die Leibniz Universität Hannover bringt bedeutendes Expertenwissen auf dem Gebiet der Versorgungsforschung und im Hinblick auf gesundheitsökonomische Aspekte sowie im Bereich Bildgebung mittels Lasertechnik in das Forschungsnetzwerk ein. Das bundesweite Netzwerk CAPNETZ hat sich die Verbesserung der Versorgung von Erwachsenen und Kindern mit ambulant erworbener Lungenentzündung (Community-Acquired Pneumonia/CAP) zum Ziel gesetzt und ist an den Registern COSYCONET (Kompetenznetz COPD und Asthma) und PROGNOSESIS (Bronchiektasen) beteiligt, die beide assoziierte Partner des DZL sind.

DZL-Standort München

Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M)

Partnerinstitutionen des Standorts

- Asklepios Fachkliniken München-Gauting
- Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- Ludwig-Maximilians-Universität München
- Klinikum der Universität München



Prof. Dr. Dr. h. c. Erika von Mutius

- Direktorin des DZL-Standorts CPC-M
- Leiterin der Abteilung Allergie und Asthma an der Dr. von Haunerschen Kinderklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Leiterin der Abteilung Gesundheit und Umwelt am Helmholtz Zentrum München
- Mitglied im Editorial Board des New England Journal of Medicine seit 2006
- Empfängerin des Gottfried Wilhelm Leibniz-Preises der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- Trägerin des Verdienstkreuzes am Bande des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland
- Fellow of ERS (FERS)
- Leiterin des Instituts für Asthma- und Allergieprävention am Helmholtz Zentrum München

Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, CPC-M:

Franziska Hauptkorn

E-Mail: hauptkorn@helmholtz-muenchen.de

Telefon: +49 89 3187-4698

Forschungsprofil

Im Comprehensive Pneumology Center München (CPC-M) haben sich das Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, die Ludwig-Maximilians-Universität mit ihrer Universitätsklinik und die Asklepios Fachkliniken München-Gauting zu einem der weltweit größten Zentren für die translationale Erforschung chronischer Lungenerkrankungen zusammengeschlossen. Das Helmholtz Zentrum München besitzt renommierte Expertise in der Verbindung von Grundlagenforschung und angewandter medizinischer Forschung. Die Ludwig-Maximilians-Universität ist eine der geförderten Universitäten der deutschen Exzellenzinitiative. Ihre medizinischen Mitarbeiter sind in der universitären Spitzenforschung und der medizinischen Versorgung im Bereich Lungenerkrankungen auf höchstem Niveau engagiert. Die Asklepios Fachkliniken München-Gauting gehören im Bereich der Lungenerkrankungen zu den führenden Krankenhäusern Deutschlands. Das CPC-M konzentriert sich auf die Erforschung chronischer Lungenerkrankungen. Dabei verbinden die Wissenschaftler modernste Techniken der Molekular- und Zellbiologie, Pharmakologie, molekularen Pathologie und der klinischen Medizin, um neue Diagnosemöglichkeiten und Therapien für chronische Lungenerkrankungen zu entwickeln. Zusätzlich zu ihrem Forschungsprogramm koordinieren CPC-M-Wissenschaftler die Krankheitsbereiche Interstitielle Lungenerkrankung (DPLD) sowie Asthma & Allergien (AA). Als wichtige Verbindung zwischen klinischer und grundlagenorientierter Forschung betreibt das CPC-M eine Forschungsambulanz. Hier arbeiten Kliniker und Wissenschaftler eng zusammen, um Forschungsergebnisse und therapeutische Ansätze zu verbinden. Zudem ist das CPC-M Sitz des Lungeninformationsdienstes (www.lungeninformationsdienst.de), welcher lungenrelevante Themen für Patienten und die breite Öffentlichkeit aufbereitet und zur Verfügung stellt.

DZL-Standort Heidelberg

Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC)

Partnerinstitutionen des Standorts

- Universitätsklinikum Heidelberg
- Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
- Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg
- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
- European Molecular Biology Laboratory (EMBL)



Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor

- Direktor des DZL-Standorts TLRC
- Ärztlicher Direktor der Klinik Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Universitätsklinikum Heidelberg
- Ordentlicher Professor für Radiologie, Universität Heidelberg
- Assoziierter Wissenschaftler, Abteilung für Molekulare Medizin und Chirurgie, Karolinska Institut, Schweden
- Präsident der internationalen Fleischner Society 2015
- Präsident der European Society of Thoracic Imaging 2011

Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, TLRC:

Dr. Birgit Teucher

E-Mail: birgit.teucher@med.uni-heidelberg.de

Telefon: +49 6221 56-32144

Forschungsprofil

Das Heidelberger Translational Lung Research Center (TLRC) ist ein interdisziplinäres Zentrum für translationale Lungenforschung, in welchem Ärzte und Wissenschaftler des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, der Thoraxklinik am Universitätsklinikum, eine der ältesten und größten Lungenkliniken in Deutschland, und den außeruniversitären Forschungseinrichtungen Deutsches Krebsforschungszentrum und European Molecular Biology Laboratory zusammenarbeiten. Das gemeinsame Ziel ist es, die Diagnostik und Therapie von chronischen Lungenerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter durch einen engen Austausch zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung zu verbessern. Im Mittelpunkt der Forschung stehen die Entstehungsmechanismen häufiger angeborener und erworbener chronischer und maligner Lungenerkrankungen wie Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF), Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankungen (DPLD) und Lungenkrebs (LC). Des Weiteren forschen die TLRC-Wissenschaftler auf den Gebieten Asthma & Allergien (AA), Pneumonie & Akutes Lungenversagen (ALI) und Pulmonale Hypertonie (PH). Ziel der Wissenschaftler ist es, neue therapeutische Angriffspunkte aufzufindig zu machen, die Diagnostik zu verbessern und weitere kausale Therapiemöglichkeiten zu entwickeln. In der Grundlagenforschung wird anhand von Tier- und Zellmodellen auf dem Gebiet der molekularen Ursachen chronischer Atemwegserkrankungen geforscht. Hierbei finden Next-Generation-Sequencing sowie hochmoderne Techniken der Immun- und Molekularbiologie Anwendung. Einen wesentlichen Beitrag zum translationalen Forschungsprogramm leisten die Plattformen Biobank und Bildgebung. Speziell auf dem Gebiet der Bildgebung arbeiten wir mit innovativen Ansätzen der Künstlichen Intelligenz, um unter anderem die Früherkennung von Lungen- und deren Begleiterkrankungen zu verbessern. Neue diagnostische und therapeutische Strategien werden am TLRC in frühen klinischen Studien überprüft, um sie zeitnah für Patienten verfügbar zu machen.

DZL-Standort Gießen, Marburg, Bad Nauheim Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)

Partnerinstitutionen des Standorts

- Justus-Liebig-Universität Gießen
- Philipps-Universität Marburg
- Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- German COPD and Systemic Consequences –Comorbidities Network (COSYCONET)



Prof. Dr. Werner Seeger

- Vorstandsvorsitzender und Sprecher des DZL
- Direktor des DZL-Standorts UGMLC
- Direktor der Medizinischen Klinik II/Leiter der Abteilung für Innere Medizin, Justus-Liebig-Universität Gießen
- Direktor der Abteilung Entwicklung und Umbau der Lunge, Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim
- Sprecher des Exzellenzclusters „Cardio-Pulmonary Institute“ (CPI)
- Gründungsdirektor des Instituts für Lungengesundheit (ILH), Gießen
- Fellow of ERS (FERS)

Kontakt

DZL-Standortkoordinatorin, UGMLC:
Dr. Sylvia Weißmann
E-Mail: sylvia.weissmann@ugmlc.de
Telefon: +49 641 99-42411

Forschungsprofil

Am Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC) liegt der Schwerpunkt auf der translationalen Forschung an Lungenerkrankungen, die durch entzündliche und hyperproliferative Prozesse ausgelöst werden. Dazu gehört die Untersuchung des Einflusses von Umweltfaktoren bei der Entstehung von Asthma und der Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) als auch deren Behandlung, wobei der Schwerpunkt auf Veränderungen der Atemwege und der Gefäße liegt. Im Krankheitsbereich Pneumonie & Akutes Lungenversagen (ALI) wird vornehmlich die Rolle der angeborenen Immunität und von Entzündungsmechanismen während der akuten Erkrankung und des Heilungs- sowie Reparaturprozesses erforscht. In den Krankheitsbereichen Diffuse Parenchymatöse Lungenerkrankung (DPLD) und Pulmonale Hypertonie (PH) werden molekulare und zelluläre Mechanismen untersucht, die dabei helfen sollen, wirksame regenerative Therapien zu entwickeln. Die Partner im UGMLC ergänzen sich durch ein Zusammenspiel von Grundlagenforschung und klinischer Forschung, das durch die Einbindung des Max-Planck-Instituts, der Universitäten und des Klinikums gegeben ist. Schwerpunkte in Marburg liegen auf den Gebieten Asthma und COPD, in Gießen auf den Gebieten ALI, DPLD und PH, wobei am UGMLC grundsätzlich alle Krankheitsbereiche des DZL vertreten sind. Im Bereich PH ist Gießen ein Zentrum von nationalem und internationalem Ruf. Seit 2020 wird das Forschungsportfolio der Justus-Liebig-Universität Gießen durch die Gründung des Instituts für Lungengesundheit (ILH) verstärkt. Die Förderung durch das BMBF und das Land Hessen (ab 2021 unter dem Dach des DZL) ermöglicht die Einrichtung von drei neuen Lehrstühlen und weiteren Arbeitsgruppen. Zusätzlich ist die Finanzierung eines neuen Gebäudes durch das Land Hessen geplant. Beim Max-Planck-Institut in Bad Nauheim liegt der Schwerpunkt auf Stammzellforschung, Entwicklungsbiologie und zellulärer Signaltransduktion. Weitere Synergien ergeben sich in Zusammenarbeit mit den anderen Standorten des DZL und anderen Netzwerken (z. B. AsCoNet = Kompetenznetz Asthma und COPD; COSYCONET = German COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network) sowie den lokalen Forschungsverbänden wie dem Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary Institute (CPI). Innerhalb des DZL ist das UGMLC Sitz der Geschäftsstelle sowie der DZL-Plattform Biobanking & Datenmanagement.

Ausgewählte Preise und Auszeichnungen 2022

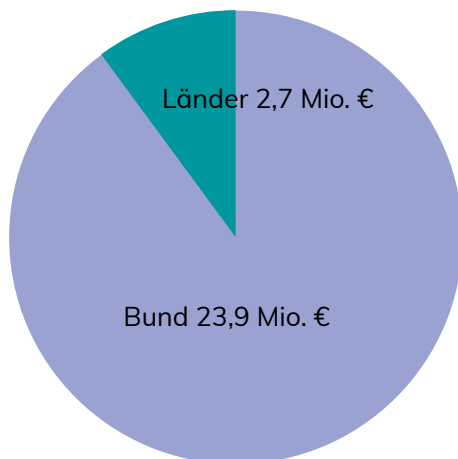
Name und DZL-Standort	Preis / Auszeichnung
Prof. Dr. Elie El Agha Gießen	Preis der Justus-Liebig-Universität Gießen
Marija Gredic Gießen	Forschungspreis für Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
Maja Reimann Dr. Sebastian Marwitz Borstel Jan Heyckendorf Kiel	Forschungspreis für klinische Forschung der DGP
Prakash Chelladurai Gießen	Forschungspreis der René-Baumgart-Stiftung
PD Dr. Mariel Nöhre Hannover	Forschungspreis der German Transplant Society 2022
PD Dr. Benjamin Seeliger Hannover	Forschungspreis der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin (DGIIN)
Dr. Srinu Tumpara Hannover	CSL-Behring Alpha1 Science Award 2022
Rachel C. Chambers Wissenschaftlicher Beirat des DZL	Preis für das Lebenswerk in Grundlagen- und Translationalen Wissenschaften der European Respiratory Society (ERS)
Prof. Dr. Marcus Mall Berlin	Global Winner 2022 der Falling Walls Foundation in der Kategorie Life Sciences
Dr. Mark Oliver Wielpütz Heidelberg	Adolf-Windorfer-Preis des Mukoviszidose e. V., Marie-Curie-Ring der Deutschen Röntgengesellschaft (DRG), Vertex-Innovation-Award
DZG-Magazin SYNERGIE	iF Design Award 2022

Finanzen und Personal

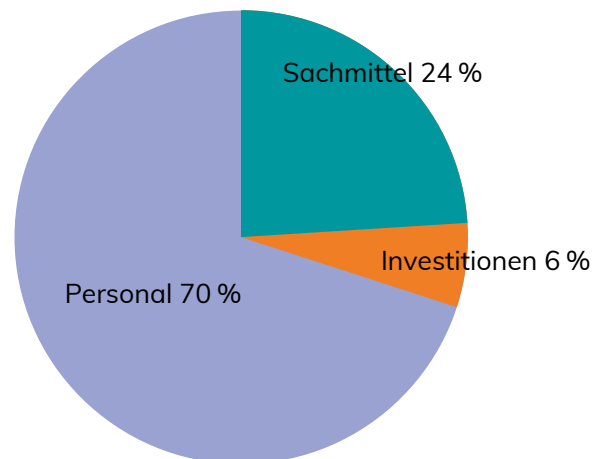
Gesamtfinanzierung und Kostenaufteilung 2022

Das DZL wurde im Jahr 2022 mit insgesamt 26,6 Millionen Euro gefördert. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) stellte 90 % dieser Mittel zur Verfügung; die verbleibenden 10 % trugen die Bundesländer, in denen die DZL-Standortverbände ansässig sind. Innerhalb der acht von DZL-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftlern untersuchten Krankheitsgebiete wurden mehr als 50 große Forschungsprojekte unterstützt. Die Finanzverwaltung übernimmt das DZL-Fördermittelmanagement am Helmholtz Zentrum München, welches die Projektgelder an die verschiedenen Partnerinstitutionen weiterleitet. Innerhalb der Gesamtfinanzierung des DZL stellte das Hessische Ministerium für Wissenschaft und Kunst durch weitere direkte Förderung an die Justus-Liebig-Universität Gießen im Jahr 2022 Mittel in Höhe von 2,7 Millionen Euro zum Aufbau des Instituts für Lungengesundheit (ILH) in Gießen zur Verfügung (Stand: August 2023).

Gesamtfinanzierung 2022



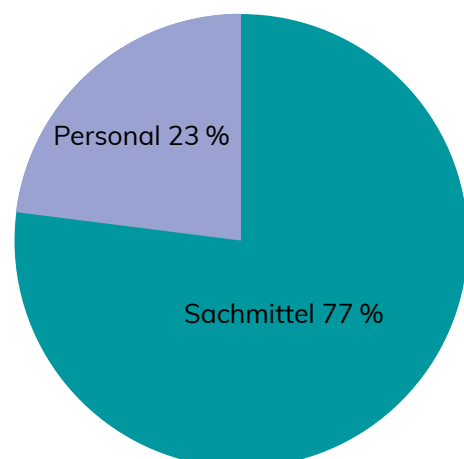
Kostenaufteilung: DZL-Ausgaben 2022

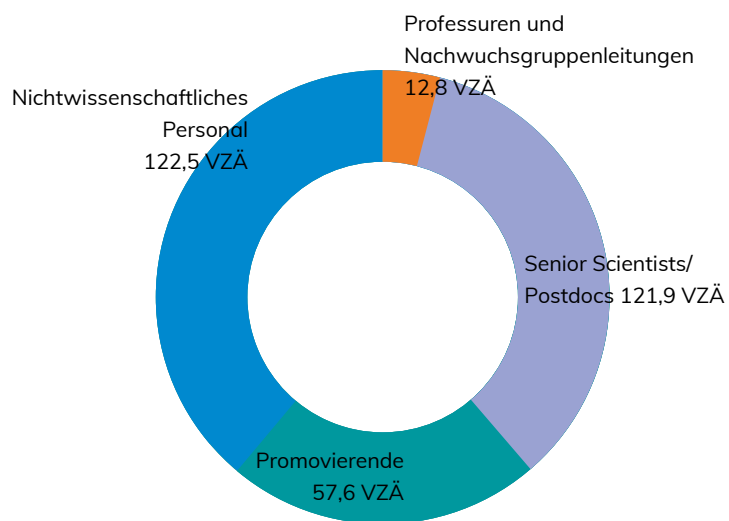


Kostenaufteilung: DZL-Ausgaben 2022

Der Verein DZL e. V. wird durch Mitgliedsbeiträge der zugehörigen Institutionen und aus Spenden finanziert. Im Jahr 2022 standen dem Verein Mitgliedsbeiträge in Höhe von 654.600 € zur Verfügung. Der Jahresabschluss und der Ergebnisbericht für das Jahr 2022 wurden vom Steuer- und Rechtsanwaltsbüro Haas & Haas (Gießen) angefertigt.

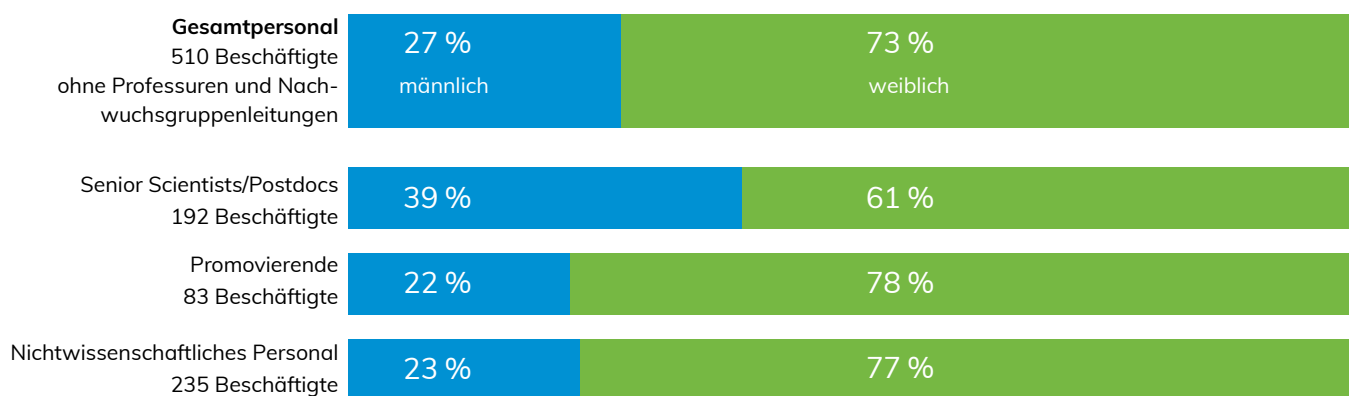
Kostenaufteilung: Ausgaben des DZL e. V. 2022





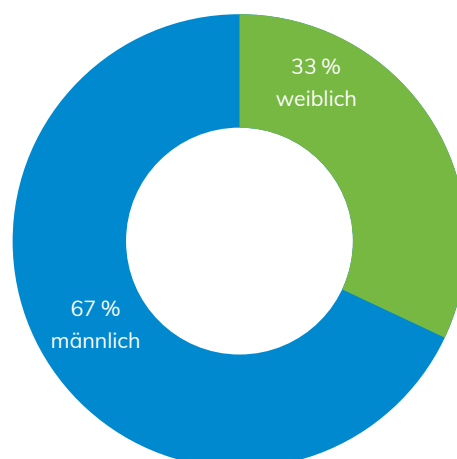
Personal und Gleichstellung 2022

Im Jahr 2022 wurden Beschäftigungsverhältnisse mit 528 Personen (314,7 Vollzeitäquivalente, VZÄ) an den fünf Standortverbänden und assoziierten Partnerinstitutionen mit DZL-Geldern finanziert. Von diesen Personen sind 376 Frauen (71 % des Gesamtpersonals).



Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen 2022

Im Jahr 2022 wurden aus DZL-Mitteln 18 Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen finanziert, 6 der Stellen sind mit Frauen besetzt (33 %).



Translationale Forschung im Kampf gegen weitverbreitete Lungenkrankheiten.



**Ermöglicht
durch ihre
Unterstützung.**

Glossar

AA	Asthma & Allergien	DZNE	Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen
AGT	Aufklärung gegen Tabak e. V.	DZPG	Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit
ALI	Pneumonie & Akutes Lungenversagen	ECFS	European Cystic Fibrosis Society
ALLIANCE	All Age Asthma Cohort	ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ARCN	Airway Research Center North	ELD	Lungenerkrankungen im Endstadium
ARDS	Akute Atemnot-Syndrom	ELF	Europäische Lungenstiftung
AsCoNet	Kompetenznetz Asthma und COPD	EMBARC	European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration
BIH	Berliner Institut für Gesundheitsforschung	EPAP	Europäisches Patienten-Vertreter-Programm
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung	ERS	European Respiratory Society
BREATH	Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Disease	GPP	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e. V.
CAPNETZ	German Competence Network for Community Acquired Pneumonia	IgA	Immunglobulin A
CF	Cystische Fibrose	ILH	Institut für Lungengesundheit
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator	IPF	Idiopathische Lungenfibrose
CLAD	Chronische Lungenallograft-Dysfunktion	iPS	Induzierte pluripotente Stammzellen
COMPERA	Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension	ITEM	Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung	LC	Lungenkrebs
COSYCONET	German COPD and Systemic consequences – Comorbidities Network	LTx	Lungentransplantation
COVID-19	Durch SARS-CoV-2 verursachte Coronavirus-Krankheit 2019	LID	Lungeninformationsdienst
CPC-M	Comprehensive Pneumology Center Munich	MRT	Magnetresonanztomografie
CT	Computertomografie	NAKO	Nationale Gesundheitsstudie
CTEPH	Chronisch Thromboembolische Pulmonale Hypertonie	NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
DAAB	Deutscher Allergie- und Asthmabund e. V.	PAH	Pulmonalerterielle Hypertonie
DGIIN	Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin e. V.	PH	Pulmonale Hypertonie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V.	PLB	Plattform Biobanking & Datenmanagement
DKTK	Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung	PLI	Plattform Imaging
DPLD	Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankung	PROGNOSIS	The Prospective German NON-CF-Bronchiectasis Registry
DWH	Data Warehouse	PROGRESS	Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis
DZD	Deutsches Zentrum für Diabetesforschung	RNA	Ribonukleinsäure
DZG	Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	SAB	Wissenschaftlicher Beirat des DZL
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung	SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung	SOP	Standard Operating Procedure
DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung	TLRC	Translational Lung Research Center
		TMF	Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e. V.
		UGMLC	Universities of Giessen and Marburg Lung Center

Impressum

Herausgeber

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) e. V.

Geschäftsstelle

Aulweg 130, D-35392 Gießen

Telefon: +49 641 99-46718 / -46721, E-Mail: contact@dzl.de, Homepage: www.dzl.de

Vorstand

Prof. Dr. Werner Seeger (Vorsitzender), Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor, Prof. Dr. Klaus F. Rabe,

Prof. Dr. Erika von Mutius, Prof. Dr. Tobias Welte

Geschäftsführung

Dr. Christian Kalberlah

Redakteure/Autoren

Dr. Christian Kalberlah und Prof. Dr. Werner Seeger (Chef-Redaktion), Rogin Honar, Alina Zidaric, Mitarbeiter der Disease Areas und Plattformen/Abteilungen inkl. der Standortkoordinatoren und Direktoren

Projektmanagement/Recherche

Rogin Honar, Alina Zidaric, Dr. Christian Kalberlah

Bildnachweise

Wenn im Folgenden nicht näher bezeichnet: DZL e. V. bzw. DZL Partnerinstitution; Cover: [jamenpercy/stock.adobe.com](https://www.jamenpercy.com); S. 6: [iStock/Mladen Zivkovic](https://www.iStock.com/mladen-zivkovic); S. 8: [fotolia/Sergey Nivens](https://www.fotolia.com/sergey-nivens); S. 9: bearbeitete Abbildung aus Kammerl et al., ERJ (2022)/ Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0); S. 10: [tiagozr/stock.adobe.com](https://www.iStock.com/tiagozr); S. 11: Prof. Diane Renz, BREATH; S. 12: [insta_photos/stock.adobe.com](https://www.instagram.com/insta_photos); S. 13: aus Ackermann M, et al., Am J Respir Crit Care Med (2022); S. 14: [SneakyPeakPoints/peopleimages.com/stock.adobe.com](https://www.sneakypeakpoints.com/peopleimages.com/stock.adobe.com); S. 16: [iStock/Jan-Otto](https://www.iStock.com/jan-otto); S. 17: [iStock/alexmak72427](https://www.iStock.com/alexmak72427); S. 18: Lars Möller/Intermedial Design; S. 21: MPI für Herz- und Lungengesundheit; S. 22: [iStock/Tomml](https://www.iStock.com/tomml); S. 24: [romaset/stock.adobe.com](https://www.romaset.com); S. 25: aus Zhu L et al., Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol (2022); S. 26: adaptiert von Stoecklein et al., Lancet Respir Med (2022); S. 28: Rheinheimer S et al., BMC Med Imaging (2022); S. 35: Daniela Liepelt; S. 36: Dr. Herbert Schiller und Dr. Malte Lücken; S. 37 und 40: [iStock/fizkes](https://www.iStock.com/fizkes); S. 56/57: [iStock/Pheelings Media](https://www.iStock.com/pheelings-media)

Genderhinweis

In dieser Publikation wird aus Gründen der Lesbarkeit und des Platzmangels zumeist das generische Maskulinum für Personenbezeichnungen und die entsprechenden Personalpronomen verwendet. Hierbei sind jeweils alle Geschlechter gemeint.

Das DZL wird gefördert von:



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND KUNST



Niedersächsisches Ministerium
für Wissenschaft und Kultur

Bayerisches Staatsministerium für
Wissenschaft und Kunst



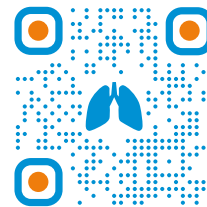
HESSEN



Hessisches
Ministerium für
Wissenschaft
und Kunst

SH

Schleswig-Holstein
Ministerium für Allgemeine und
Berufliche Bildung, Wissenschaft,
Forschung und Kultur



www.dzl.de



Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL) e. V.


Geschäftsstelle

Aulweg 130, 35392 Gießen

contact@dzl.de

www.dzl.de

© August 2023

 German Center for Lung Research (DZL)
Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

 https://www.instagram.com/dzl_de/

 **Klimaneutral**
Druckprodukt
ClimatePartner.com/10347-1812-1001