

Mitteilungen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung

Verantwortlich: Sabine Baumgarten (Redaktionsleitung), Dr. Jörn Bullwinkel, Dr. Antje Brand, Dr. Christian Kalberlah



Das DZL feiert 5-jähriges Jubiläum! Als Verein im November 2011 gegründet, blicken wir nun bereits auf fünf Jahre erfolgreiche und als „herausragend“ evaluierte translationale Forschung zurück. Einige Forschungsergebnisse des vergangenen Jahres und weitere Highlights finden Sie im Jahresbericht 2015 (online verfügbar via: <http://www.dzl.de/index.php/de/presse-und-events/downloads>). Das DZL setzt seine Erfolgsgeschichte fort und berichtet in dieser Ausgabe der Mitteilungsseiten u.a. über Auszeichnungen, ausgewählte Forschungsergebnisse und Aktivitäten, die den Patienten verstärkt in den Fokus rücken. In der Rubrik „Nachwuchswissenschaftler im Profil“ stellen wir Ihnen dieses Mal Dr. Yuval Rinkevich vom DZL-Standort in München vor.

5. Internationales DZL-Symposium „Networks in Lung Research“ in Hamburg

Die fünfte Auflage des Internationalen DZL-Symposiums stand unter dem Motto „Networks in Lung Research“ und fand vom 16. bis 17. Juni 2016 im Hamburger Curio-Haus statt. Gemeinsam mit den Deutschen Zentren für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) und Infektionsforschung (DZIF) sowie dem Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“ loteten die Teilnehmer Überschneidungsbereiche ihrer Disziplinen aus. Renommiertere nationale und internationale Sprecher wie der Past-Präsident der ERS, Prof. Dr. Jørgen Vestbo, stellten den etwa 150 teilnehmenden Ärzten und Wissenschaftlern den Stand ihrer Fachgebiete dar. Zudem hatten Nachwuchswissenschaftler Gelegenheit, ihre Projekte in Form von Kurzvorträgen oder Postern zu präsentieren. *jb*

DZL beim ERS-Kongress in London

Mit zahlreichen Vortragenden, Preisträgern und einem eigenen Infostand war das Deutsche Zentrum für Lungenforschung auch in diesem Jahr bei der Internationalen Jahrestagung der European Re-



(Past-)Präsident der ERS J. Vestbo (2. v. li) und der aktuelle ERS-Präsident (li) G. Joos mit DZL-Vertreterinnen S. Baumgarten (2. v. re) und A. Zurawski (re) beim „Presidents' Visit“ (Foto: DZL).

spiratory Society (ERS) vertreten. Beim weltweit größten Lungenkongress kamen vom 3.–7. September 2016 in London mehr als 22 600 Teilnehmer aus über 120 Ländern zusammen.

Die DZL-Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Soni Savai-Pullamsetti (DZL-Standort UGMLC) erhielt im Rahmen des Kongresses den „ERS Romain Pauwels Research Award“ für ihre herausragende Forschungstätigkeit im Bereich der Atemwegserkrankungen. DZL-Vorstandsmitglied **Prof. Dr. Tobias Welte** ist zum „ERS Vice President“ gewählt worden. Im Anschluss an diese Position wird er ab September 2017 für ein Jahr „ERS President Elect“ sein und von September 2018 bis September 2019 das Amt des ERS-Präsidenten innehaben. Darüber hinaus erhielt Prof. Jacob I. Sznajder (USA), Vorsitzender des internationalen wissenschaftlichen Beirats des DZL, den Titel „Fellow of ERS (FERS)“. Die ERS verleiht die Auszeichnung seit 2014 an exzellente Lungenforscher und -kliniker.

Im Kongressbereich „World Village“ informierte das DZL gemeinsam mit anderen professionellen Fachverbänden aus aller Welt mit eigenem Stand über seine Aktivitäten und begrüßte u.a. den ERS-Präsidenten Prof. Dr. Jørgen Vestbo (inzwischen Past-Präsident) und Prof. Dr. Guy Joos (derzeitiger ERS-Präsident) beim „Presidents' Visit“ *sb*

DZG-Session beim World Health Summit in Berlin: Data Warehouse-Systeme als Grundlage für die personalisierte Medizin

Im Rahmen des World Health Summit (WHS) luden die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung Experten zu einer Diskussionsrunde zum Thema „Data Warehouse-Systeme als Grundlage für die personalisierte Medizin“ am 11. Oktober 2016 nach Berlin ein. Sowohl die Quantität als auch die Qualität von Gesundheitsdaten wächst rasant. Dieses ist zum einen durch die neuen genomischen Techniken bedingt, zum anderen durch die immer detailliertere Erfassung („Phänotypisierung“) der Krankheitsverläufe. Um Datenbanken für die biomedizinische Forschung und die Patientenversorgung nutzen zu können, ist ein offener Zugang zu und ein Austausch von Daten unabdingbar. Diese Prozesse spielen bei den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) eine wichtige Rolle. Neben Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch, der seit Herbst den Wissenschaftlichen Beirat des DZL im Bereich Bioinformatik verstärkt, führten weitere hochkarätige Redner mit ihren Vorträgen in die Thematik ein:

- ▶ Prof. Dr. Roland Eils, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ): „Data Warehouse Systems at the German Centers for Health Research (DZG)“
- ▶ Prof. Dr. Erwin Paul Böttinger, Berlin Institute of Health (BIH): „Berlin Health Data Platform for Systems Medicine and Digital Health“
- ▶ Dr. Carsten Marr, Helmholtz Zentrum München: „From Data Storage to Data Mining in Biomedicine“
- ▶ Prof. Dr. Hans-Ulrich Prokosch, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg: „Reforming Medical Informatics in Germany – Basis for Precision Medicine“

Abschließend diskutierten die Teilnehmer der Runde, wie durch gemeinsame Initiativen wichtige Fortschritte im Bereich der personalisierten Medizin erreicht werden können und welche Herausforderungen dazu künftig bewältigt werden müssten.



15. Patientenforum Lunge in Gießen (Foto: LID/DZL).

In diesem Jahr richtete das Deutsche Zentrum für Lungenforschung die Session aus, der DZL-Vorstandsvorsitzende Prof. Dr. Werner Seeger moderierte die Veranstaltung.

Weitere Informationen und die Folien zu den Vorträgen finden Sie in der News-Rubrik unter www.dzl.de.

sb

Patienten im Fokus

▼ Erfolgreiches 15. Patientenforum Lunge in Gießen

Im Juni richtete das DZL zusammen mit dem Lungeninformationsdienst (LID) das bereits 15. „Patientenforum Lunge“ aus. Hochkarätige Referenten informierten Patienten und Angehörige einen halben Tag lang über den aktuellen Stand des Wissens rund um verschiedene Lungenerkrankungen – von COPD und Asthma über Mukoviszidose, Lungenentzündung und Lungenkrebs bis hin zu seltenen Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, pulmonaler Hypertonie, Alpha-1-Antitrypsinmangel und Lymphangioliomyomatose. Mit knapp 100 Teilnehmern war die Veranstaltung am Universitätsklinikum Gießen und Marburg ausgebucht. „Unsere Forschung zum Wohle der Patienten wollen wir mit Veranstaltungen wie dieser bestmöglich an die Patienten kommunizieren. Der Lungeninformationsdienst ist dem DZL dafür ein verlässlicher Partner, der unsere Forschungsergebnisse für Patienten verständlich aufbereitet“, so Prof. Dr. Werner Seeger, DZL-Vorstandsvorsitzender und Direktor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen und Marburg.

Der LID und das DZL laden Interessenten herzlich zum 16. Patientenforum Lunge „Chronisch lungenkrank – Was kann ich selbst tun?“ am 7. Dezember 2016 nach München ein. Das 17. Patientenforum wird am 25. März 2017 zum Thema „Klinische Studien in der Lungenforschung“ in Stuttgart stattfinden.

Vernetzung mit Patientenvertretern

Ebenfalls im Juni tauschten sich das DZL und der LID mit Vertretern von Patientenorganisationen bei einem Runden Tisch in Gießen dazu aus, wie man gemeinsame Anliegen im Bereich Lunge stärker voranbringen und Interessen von Patienten intensiver involvieren kann. Der nächste Runde Tisch wird im Rahmen des DGP-Kongresses 2017 in Stuttgart stattfinden. Um Anliegen von Patienten noch stärker zu integrieren, erweiterte das DZL außerdem seinen **Wissenschaftlichen Beirat** kürzlich um die **Patienteninteressen-Vertreterin Dr. Pippa Powell**, Managerin der European Lung Foundation (ELF).

Plattform zu aktuellen klinischen Studien des DZL gestartet

Seit Herbst bietet das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) in Kooperation mit dem Lungeninformationsdienst (LID) Patienten, Angehörigen und der interessierten Öffentlichkeit eine Online-Plattform zu aktuellen von DZL-Wissenschaftlern betriebenen klinischen Studien. In dem Verzeichnis werden Ziele, Aufnahmekriterien, Dauer und Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden der jeweiligen Studie auf den Internetseiten des Lungeninformationsdienstes allgemeinverständlich dargestellt. Darüber hinaus finden Leser dort weitere Hintergrundinformationen zum Thema klinische Stu-

dien. Interessierten Patienten soll so der Zugang zu klinischen Studien erleichtert werden, sie können über die Plattform direkt Kontakt zu den Studienzentren aufnehmen. Zudem ist ein weiteres Ziel, die Rekrutierung der Studien zu fördern. An den Studienzentren des DZL laufen derzeit klinische Studien zu den folgenden Krankheitsbildern: akutes Lungenversagen aufgrund von Lungenentzündung, Asthma, Bronchiolitis-obliteransyndrom (BOS), Bronchopulmonale Dysplasie, COPD, Lungenemphysem aufgrund von Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Lungenerkrankungen im Endstadium, Lungenfibrose, Lungenhochdruck, Lungenkrebs, Mukoviszidose und nichttuberkulöse Mykobakteriose. Das Angebot des neuen Studienverzeichnisses wird laufend aktualisiert und erweitert. Insgesamt waren DZL-Wissenschaftler seit der Gründung des Zentrums bislang an mehr als 250 klinischen Studien beteiligt.

sb/lid

DZL-Preisträger

▼ Wissenschaftlerin Ertl-Wagner mit Marie-Curie-Ring ausgezeichnet

Die DZL-Wissenschaftlerin Prof. Dr. Birgit Ertl-Wagner vom Standort Comprehensive Pneumology Center–München (CPC-M) ist mit dem Marie-Curie-Ring geehrt worden. Die Auszeichnung wird von der Deutschen Röntgengesellschaft e.V. an junge Radiologen verliehen, die sich durch exzellente wissenschaftliche Arbeiten und Vorträge auf nationaler und internationaler Ebene einen herausragenden Ruf erworben haben. Ertl-Wagner ist geschäftsführende Oberärztin am Institut für Klinische Radiologie am Klinikum der Universität München und als Leiterin des Bereichs Magnetresonanztomografie in die



B. Ertl-Wagner (Foto: Deutsche Röntgengesellschaft e.V.)

DZL-Plattform „Imaging“ eingebunden. Sie ist in diversen Fachgesellschaften, Gremien sowie Editorial Boards tätig.

Auszeichnung für Nachwuchsforscherin Savai-Pullamsetti beim ERS-Kongress

DZL-Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Soni Savai-Pullamsetti (DZL-Standort UGMLC) ist für ihre herausragende Forschungstätigkeit im Bereich der Atemwegserkrankungen im Rahmen des diesjährigen internationalen Kongresses der European Respiratory Society (ERS) mit dem „ERS Romain Pauwels Research Award“ ausgezeichnet worden. Der mit 50000€ dotierte Preis soll junge Lungenforscher bei ihrem weiteren Engagement, Atemwegserkrankungen zu verstehen und zu behandeln, unterstützen. Bereits 2015 erhielt sie für ihre wesentliche Beteiligung an der Erforschung des Transkriptionsfaktors FoxO1, der eine zentrale Rolle bei Lungenhochdruck spielt, den DGP-Forschungspreis im Bereich der Grundlagenforschung.



S. Savai-Pullamsetti (Foto: DGP).

Reihe „DZL-Nachwuchswissenschaftler im Profil“

In dieser Ausgabe möchten wir Ihnen den DZL-Nachwuchswissenschaftler Dr. Yuval Rinkevich, der seit Ende 2015 die Forschungsgruppe „Cell Therapy in Chronic Lung Disease“ am Helmholtz Zentrum München (DZL-Standort CPC-M) leitet, vorstellen.

Yuval Rinkevich – Die Geheimnisse der Regeneration entschlüsseln

„Stellen Sie sich ein Tier vor, das seinen gesamten Körper aus ganz wenigen Zellen regenerieren kann. Die Natur hat Beispiele für Regeneration ausgeklügelt, die auf den ersten Blick wie Science Fiction erscheinen“, schwärmt Dr. Yuval Rinkevich. Als



Y. Rinkevich (Foto: HMGU).

Nachwuchsgruppenleiter erforscht er biologische Erneuerungsvorgänge in unterschiedlichen Geweben.

Seit Jahrhunderten interessieren sich Wissenschaftler für Regenerationsprozesse. Frühe Arbeiten mit Süßwasserpolyphen gehen auf den Schweizer Naturforscher Abraham Trembley (1710–1784) zurück. Seitdem hat sich die Methodik grundlegend geändert. Dr. Yuval Rinkevich arbeitet mit modernen Ansätzen, um Zelltherapien für chronische Lungenerkrankungen zu entwickeln. Seit Dezember 2015 leitet er eine Nachwuchsgruppe, die vom Deutschen Zentrum für Lungenforschung und vom Comprehensive Pneumology Center (CPC) am Helmholtz Zentrum München finanziert wird. Seine bisherige Laufbahn hat der Forscher biologischen Regenerationsvorgängen gewidmet. Als Postdoc arbeitete er am renommierten Institut für Stammzellbiologie und Regenerative Medizin an der Stanford University, wo er Gewebe- und Organregeneration bei Säugetieren untersuchte. Während seines Studiums am Israel Institute of Technology, Haifa, untersuchte er die Regeneration bei Seescheiden (*Botrylloides leachi*). Rinkevich erhielt mehrere internationale Postdoc-Stipendien und hat zahlreiche Studien in renommierten Fachzeitschriften veröffentlicht.

Rinkevichs Ziel ist, Grundlagen der Gewebe- und Organregeneration zu identifizieren – auf zellulärer Basis, aber auch auf Basis des gesamten Organismus. Mit diesem Wissen will er therapeutische Strategien bei chronischen Lungenerkrankungen entwickeln. Methodisch setzt er auf die Mausgenetik – sowohl auf zellulärer als auch auf molekularer Ebene. Dabei kommt in seinem Labor modernste Spezialausrüstung zum Einsatz: Dazu gehö-

ren unter anderem Durchflusszytometrie, Einzelzellanalysen, *in silico*-Ansätze und Live-Bildgebung. Seine zahlreichen Werkzeuge wendet Rinkevich mit seiner Arbeitsgruppe auf die Embryologie, Entwicklungs- und Stammzellbiologie an.

ab/HMGU

Forschungsergebnisse

Neue Mikroskopie-Methode zur Untersuchung der Atemwege

Mikroskopischen Untersuchungen im menschlichen Körper sind enge Grenzen gesetzt, da viele Farbstoffe, die man zur Markierung von Zellen und ihren Oberflächenmolekülen verwendet, nicht eingesetzt werden können. Selbst wenn man solche Farbstoffe nutzt, kann man zwar einzelne Zellen sehen, der umliegende Gewebekontext bleibt jedoch wortwörtlich im Dunkeln. Wissenschaftler der DZL-Standorte ARCN und UGMLC arbeiten an einem Verfahren, das diese beiden Probleme umgeht und sich die Autofluoreszenz von Zellen und Fasern zunutze macht. Ohne zusätzliche Anfärbung können so verschiedene Zelltypen (Granulozyten, Fettzellen und Epithelzellen) sowie Gewebstrukturen (Blutgefäße, Epithelien und Bindegewebe) sichtbar gemacht werden. Unter Verwendung von markierten Antikörpern weiteten die Wissenschaftler das Untersuchungsspektrum noch weiter aus und beobachteten, dass im Entzündungsmodell sowohl neutrophile als auch eosinophile Granulozyten mit antigenpräsentierenden Zellen interagierten. Die Technik bietet weitere faszinierende Möglichkeiten, zu deren Nutzung allerdings noch einige Hindernisse zu überwinden sind. Ziel ist es, zelluläre Prozesse direkt im menschlichen Körper sichtbar zu machen und Krankheiten so auf der Ebene von Zellen zu untersuchen. Wenn dies gelingt, profitiert die Atemwegsforschung langfristig sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie von der Autofluoreszenz-Mikroskopie.

Publikation: Kretschmer S, Pieper M, Hüttmann G, Bölke T, Wollenberg B, Marsh LM, Garn H, König P. Autofluorescence multiphoton microscopy for visualization of tissue morphology and cellular dynamics in murine and human airways. *Lab Invest* 2016, 96: 918–931.

jb

Idiopathische Lungenfibrose: Immunzellen im Blut als potenzielle Biomarker entdeckt

Ein Team um den DZL-Forscher Prof. Dr. Oliver Eickelberg (DZL-Standort CPC-München) konnte zeigen, dass in Blutproben von Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose (IPF) im Vergleich zu denen gesunder Probanden eine höhere Anzahl an myeloiden Suppressorzellen (engl.: myeloid-derived suppressor cells, MDSC) vorliegt. Die Wissenschaftler beobachteten in der Studie zudem, dass die Lungenfunktion von Patienten mit IPF umso schlechter war, je mehr MDSC in einer Probe nachgewiesen werden konnten. In Kontrollgruppen aus COPD-Patienten oder anderen interstitiellen Lungenerkrankungen ergab sich dieser Zusammenhang hingegen nicht. Die Forscher wollen nun untersuchen, ob das Vorhandensein von MDSC als Biomarker dienen kann, um festzustellen, ob eine IPF vorliegt und wie ausgeprägt sie bereits ist.

Publikation: Fernandez IE, Greiffo FR, Frankenberger M, Bandres J, Heinzlmann K, Neurohr C, Hatz R, Hartl D, Behr J, Eickelberg O. Peripheral blood myeloid-derived suppressor cells reflect disease status in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2016. [Epub]

sb

Mechanismus entschlüsselt: Wie Bakterien vom Bauernhof vor Asthma und Allergien schützen

Die Hygiene-Hypothese geht davon aus, dass Kinder, die auf dem Land – insbesondere auf einem Bauernhof – aufwachsen, ein geringeres Risiko haben, später an Asthma zu erkranken. Es gibt Hinweise, dass Bestandteile dieser „schmutzigeren“ ländlichen Umgebung das kindliche Immunsystem so prägen, dass es Fehlreaktionen auf an sich harmlose Umweltsustanzen wie z.B. Pollen unterbindet. In einem von Wissenschaftlern des Forschungszentrums Borstel geleiteten Projekts konnte nun ein Mechanismus gefunden werden, der diese Hypothese stützt. Danach sind Ribonukleinsäuren aus dem Bakterium *Lactococcus lactis* G121 für einen vor Allergien und Asthma schützenden, Th1-polarisierenden Effekt entscheidend. Dafür müssen *Lactococcus*-Bakterien von dendritischen Zellen phagozytiert und in Endosomen bei niedrigen

pH-Werten fragmentiert werden. Bakterielle RNAs binden dann an Toll-like-Rezeptoren, wodurch immunmodulierende Cytokine wie IL-12 von den dendritischen Zellen sezerniert werden und so den immunmodulierenden Effekt auslösen.

Publikation: Stein K, Brand S, Jenckel A, Sigmund A, Chen ZJ, Kirschning CJ, Kauth M, Heine H. Endosomal recognition of *Lactococcus lactis* G121 and its RNA by dendritic cells is key to its allergy-protective effects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016. [Epub]

jb

„BAMBI“ – ein mögliches neues Zielmolekül für die Therapie des nicht-kleinzelligen Lungenkrebses

Nicht-kleinzelliger Lungenkrebs (NSCLC) metastasiert oftmals früh und geht aufgrund fehlender Behandlungsmöglichkeiten mit einer hohen Sterberate einher. Wie bereits in der Juli-Ausgabe der *Pneumologie* berichtet, ist es Wissenschaftlern des DZL (DZL-Standorte ARCN und TLRC) gelungen, mit „BAMBI“ (Abk. für „BMP and Activin Membrane-Bound Inhibitor“) ein Protein zu identifizieren, dessen Regulation zu diesen Eigenschaften beiträgt. Ihre Ergebnisse zu BAMBI und dessen Zusammenspiel mit dem TGF- β -Signalweg erschienen im *Journal Cancer Research*. TGF- β -Rezeptor 1 und TGF- β -Rezeptor 2 bilden den funktionalen TGF- β -Rezeptor auf der Zelloberfläche, der den TGF- β -Signalweg durch Bindung von TGF- β aktiviert. BAMBI kann mit TGF- β -Rezeptor 2 einen Pseudorezeptor-Komplex bilden, der keine Signale weiterleitet. Im Paper beschreiben die DZL-Autoren, dass die BAMBI-Expression in Lungenkrebsgeweben offenbar epigenetisch deaktiviert ist. Stellt man diese *in vitro* wieder her, nimmt die Invasivität des Tumors ab. Somit könnte BAMBI ein neuer Ansatzpunkt für die Behandlung des NSCLC darstellen.

Publikation: Marwitz S, Depner S, Dvornikov D, Merkle R, Szczygiel M, Müller-Decker K, Lucarelli P, Wäsch M, Mairbäurl H, Rabe KF, Kugler C, Vollmer E, Reck M, Scheufele S, Kröger M, Ammerpohl O, Siebert R, Goldmann T, Klingmüller U. Downregulation of the TGF- β pseudoreceptor BAMBI in non-small cell lung cancer enhances TGF- β signaling and invasion. *Cancer Res.* 2016, 76: 3785–3801.

jb

Termine

- ▶ **7. Dezember 2016**
Patientenforum Lunge „Chronisch lungenkrank – Was kann ich selbst tun?“ in München
- ▶ **30. – 31. Januar 2017**
6. DZL-Jahrestreffen in München
- ▶ **22. – 25. März 2017**
DZL beim DGP-Kongress in Stuttgart
- ▶ **25. März 2017**
Patientenforum Lunge „Klinische Studien in der Lungenforschung“ in Stuttgart

Weitere Informationen im Internet

- ▶ DZL-Homepage: www.dzl.de
- ▶ DZL-Kurzfilm: www.youtube.com/watch?v=Ncbt_RSyu90
- ▶ Artikel zur Entstehung des DZL in *The Lancet*:
www.thelancet.com/journals/lan-cet/article/PIIS0140-6736%2812%2962013-3/fulltext
- ▶ Lungeninformationsdienst:
www.lungeninformationsdienst.de

DZL-Publikationen

Wöchentlich aktuelle Publikationen von DZL-Wissenschaftlern finden Sie unter der Rubrik „New in PubMed“:
www.dzl.de/index.php/en/research/publications/new-this-week-in-pub-med

Bei weiterem Interesse und Rückfragen zum DZL wenden Sie sich gerne an die Geschäftsstelle:

Kontakt:
DZL e.V. – Geschäftsstelle
Dr. Christian Kalberlah (Geschäftsführer)
Sabine Baumgarten, M.A.
(Projektkoordinatorin/Public Relations)
Aulweg 130, 35392 Gießen
Tel.: +49 (0)641/99467 – 21/24
E-Mail: s.baumgarten@dzl.de
www.dzl.de