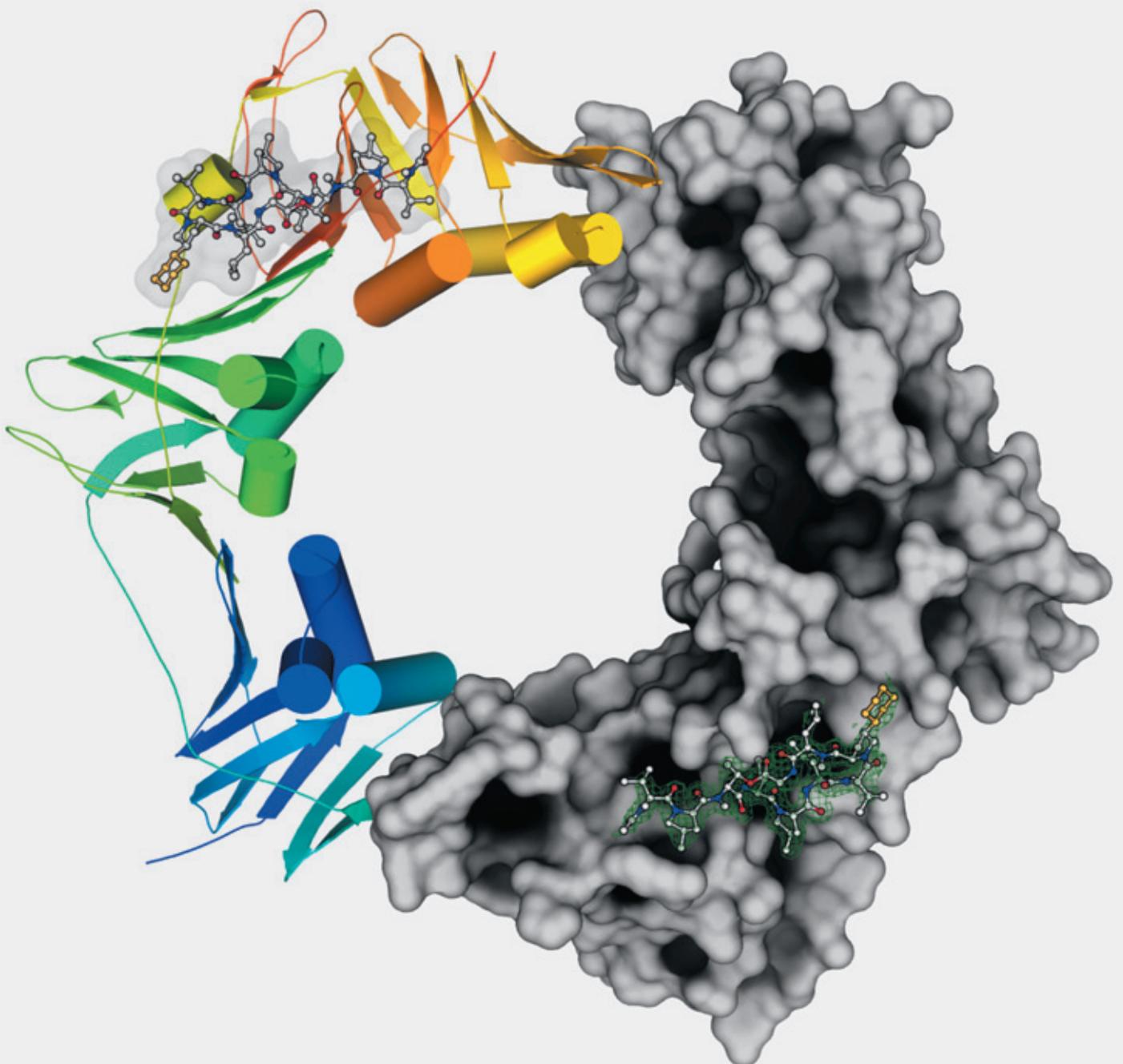
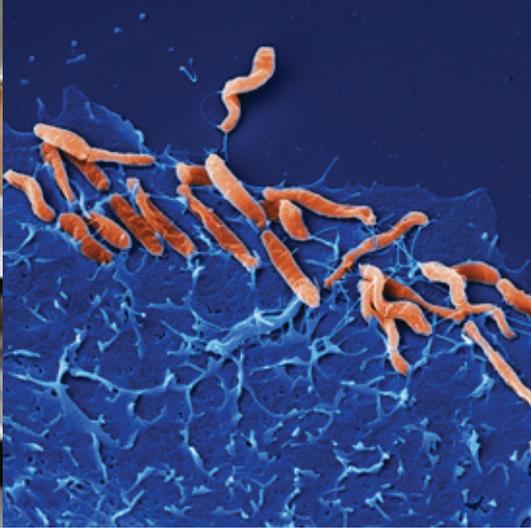


Deutsches Zentrum für Infektionsforschung

JAHRESBERICHT 2015



Titelbild: Wirksam gegen Tuberkulose: Cyclohexylgriselimycin, eine Variante von Griselimycin (hier dargestellt als Kugel-Stab-Modell in blau-weiß-rot) bindet in zwei Positionen an die sog. DNA-Klammer der Tuberkulosebakterien (Proteinstruktur hier dargestellt als Oberfläche, rechts, und im Cartoonmodus, links). Die „DNA-Klammer“ wird durch Griselimycine so blockiert, dass die DNA-Polymerase der Bakterien nicht binden kann und die Vervielfältigung des Bakterien-Erbguts stoppt.

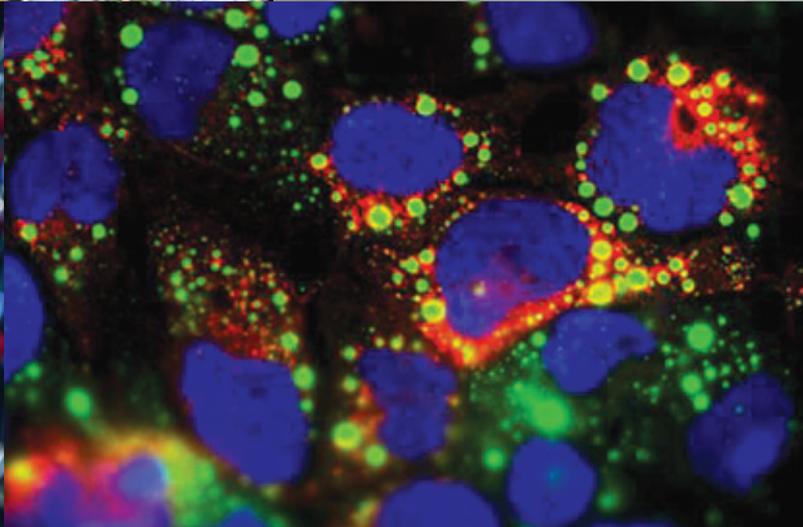
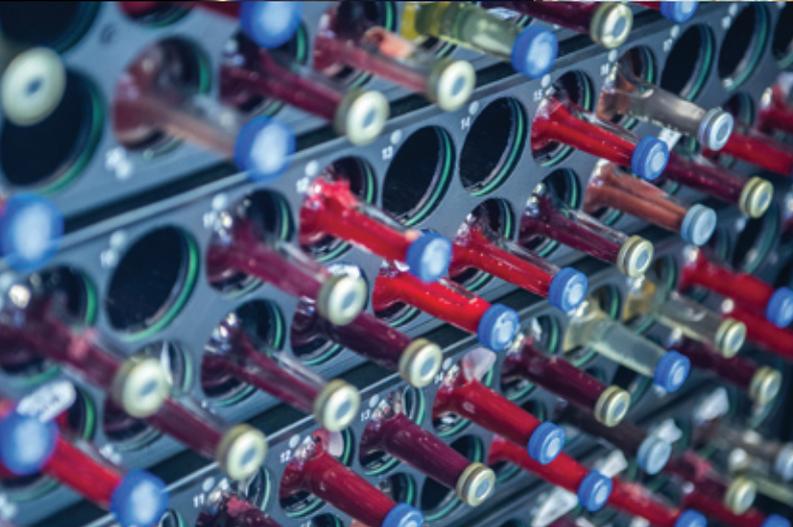
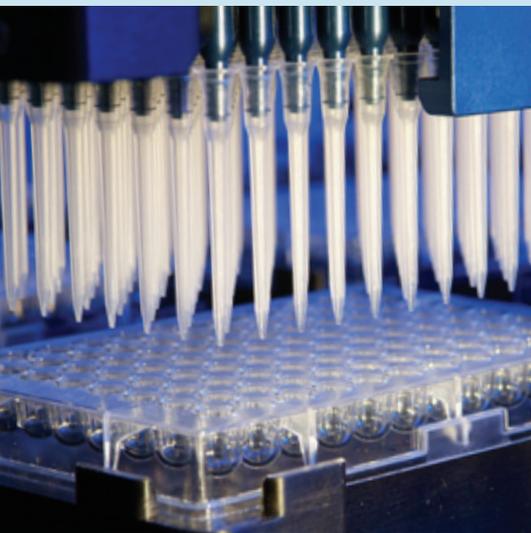


Das DZIF auf einen Blick

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) koordiniert translationale Infektionsforschung in Deutschland und richtet sie strategisch aus.

Seine Mission ist es, Ergebnisse aus der infektiologischen Grundlagenforschung in die klinische Forschung zu überführen und zu den Patienten zu bringen.

35 DZIF-Forschungseinrichtungen arbeiten gemeinsam gegen die weltweite Bedrohung durch Infektionskrankheiten.



Inhalt

Editorial	3
Über das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung	4
Wissenschaft – Translation im Fokus	
Neu auftretende Infektionskrankheiten	6
Tuberkulose	8
Malaria	10
HIV	12
Hepatitis	14
Gastrointestinale Infektionen	16
Infektionen im immungeschwächten Wirt	18
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	20
Neuartige Antiinfektiva	22
Forschungsinfrastrukturen	
Produktentwicklung	24
Klinische Studienzentren	25
Afrikanische Partner-Institutionen	26
Natürliche Wirkstoff-Bibliothek	27
Biobanken	28
Bioinformatik	29
DZIF-Academy	30
Zusammenarbeit im DZIF	31
DZIF-Highlights 2015	32
Wissenschaft und Öffentlichkeit	34
Externe Kooperationen	36
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	39
Daten und Fakten	
Organisation und Gremien	40
Standorte und Mitgliedseinrichtungen	43
Finanzen	46
Personal und Auszeichnungen	48
Indikatoren 2015	50
Publikationen	52
Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung	55
Impressum	56

Editorial



Dirk Heinz, Ulrike Protzer, Martin Krönke

Die globale Bedrohung durch Infektionskrankheiten stand beim G7-Gipfel im vergangenen Jahr als wichtiger Punkt auf der Tagesordnung. Die beteiligten Nationen verpflichteten sich, ihre Forschungsaktivitäten zu verstärken; die Entwicklung neuer Antibiotika, Impfstoffe, alternativer Therapie- und Diagnostikverfahren soll in internationaler Kooperation ausgebaut werden. Dies ist eine hundertprozentige Bestätigung der Mission des DZIF, das sich diese Ziele mit seiner international ausgerichteten, translationalen Strategie von Beginn an auf die Fahnen geschrieben hat. Erfolgreich engagierte sich das Zentrum während der Ebola-Epidemie in Westafrika. Auf Basis der von DZIF-Mitarbeitern durchgeführten klinischen Studien in Hamburg und Lambarene konnte von der Firma Merck eine Zulassung für den Impfstoff rVSV-Zebov bei der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA beantragt werden, der in Zukunft gegen Ebola zur Verfügung stehen wird.

Ausbrüche anderer Infektionskrankheiten wie die aktuelle Zika-Epidemie zeigen jedoch, dass es keinen Anlass gibt, sich auf bisherigen Erfolgen auszuruhen. Die Zunahme der von Tieren auf den Menschen übertragenen Zoonosen fordert die Forscher und Gesundheitspolitiker zunehmend heraus. Mit dem Friedrich-Loeffler-Institut, dem Bundesinstitut für Tiergesundheit, hat das DZIF in 2015 ein neues Mitglied für den Gedanken von „One Health“ gewonnen. Das Robert Koch-Institut, ebenfalls seit 2015 an Bord,

schafft die ideale Verbindung zu Aspekten der öffentlichen Gesundheit und zu epidemiologischen Themen.

Im öffentlichen Fokus stand 2015 auch erneut die Zunahme multiresistenter Erreger, gegen die selbst Reserveantibiotika unwirksam werden. Insbesondere die Berichte in China über eine übertragbare Colistin-Resistenz bei gramnegativen Bakterien bereitet nicht nur den Spezialisten große Sorge. Das ursächliche Resistenzgen *mcr-1* wurde von DZIF-Forschern auch in Deutschland nachgewiesen. Erkenntnisse zu den Übertragungswegen dieses Gens können dazu beitragen, die Ausbreitung einzudämmen.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als regulatorische Bundesbehörde komplettiert als drittes neues Mitglied das Produktmanagement im DZIF und steigert die Erfolgsaussichten von Produktentwicklungsprojekten entscheidend. So haben DZIF-Forscher erfolgversprechende Wirkstoffe gegen Tuberkulose sowie Breitbandantibiotika derart weiterentwickeln können, dass sie ins Förderprogramm von Pharmafirmen und anderen externen Partnern aufgenommen wurden (u.a. europäische Innovative Medicines Initiative (IMI)). Für die anstehende klinische Erprobung einer Vakzine gegen das MERS-Coronavirus wurde eine strategische Partnerschaft mit einem Impfstoff-Hersteller eingegangen, ein weiteres eindrucksvolles Beispiel dafür, dass das DZIF attraktiver Partner der Industrie ist.

Schließlich erkannte auch das internationale Gutachtergremium bei der 2015 durchgeführten Evaluation die hervorragenden Erfolge des DZIF an. Diese Begutachtung war zugleich auch Anlass dafür, die Strategie weiterzuentwickeln und sich neue ambitionierte Ziele zu setzen. So werden epidemiologische und präventive Ansätze zukünftig einen größeren Stellenwert im DZIF erhalten; Impfstoff- und Antibiotikaentwicklung erhalten eine breitere Plattform.

Dieser Jahresbericht gibt Ihnen einen Eindruck von den Fortschritten in der Infektionsforschung. Wir wünschen eine interessante Lektüre.

Ihr Vorstand des DZIF e.V.

Prof. Dr. Martin Krönke

Prof. Dr. Ulrike Protzer

Prof. Dr. Dirk Heinz



Erfolgreicher Austausch bei der DZIF-DGI-Jahrestagung 2015 in München.

Forschen ohne Grenzen: Gemeinsam gegen Infektionskrankheiten

Viren, Bakterien oder Parasiten kennen keine Grenzen: Sie sind überregional mobil und gefährden die globale Gesundheit. Von AIDS über Malaria bis Tuberkulose – Infektionskrankheiten gehören nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen in der Welt. Zwar haben Impfungen, Antibiotika und eine verbesserte Hygiene vielen Infektionskrankheiten ihren Schrecken genommen. Doch die Erreger entwickeln immer neue Überlebensstrategien. Die Wissenschaftler im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) treten dem entgegen. Sie entwickeln neue Medikamente, Impfstoffe und Maßnahmen zum Schutz vor Infektionskrankheiten.

Den großen Herausforderungen der Infektiologie begegnet die Wissenschaft am besten vereint. Aus diesem Grund hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 2011 das DZIF ins Leben gerufen – als organisierten Forschungsverbund und eines von

sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Dieser Verbund wächst. Seit 2015 sind auch das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), das Robert Koch-Institut (RKI) sowie das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) mit unter seinem Dach.

Damit bringt das DZIF nun mehr als 600 Mitarbeiter an 35 Einrichtungen und sieben Standorten zusammen.

Über verschiedenste Einrichtungen verbunden

Universitäten, Kliniken, Forschungsinstitute sowie Ressortforschungseinrichtungen – das DZIF vereint die unterschiedlichsten Institutionen an seinen sieben Standorten in Deutschland: Bonn-Köln, Gießen-Marburg-Langen, Hamburg-Lübeck-Borstel – seit kurzem mit der Insel Riems, Hannover-Braunschweig, Heidelberg, München und Tübingen. Wer mit wem zusammenarbeitet, entscheidet das Forschungsthema. Standortübergreifend widmen sich die Wissenschaftler einem Erreger oder einer bestimmten Fragestellung innerhalb der Infektionsforschung.

Translational orientiert

Alle haben dabei ein gemeinsames Ziel: Ergebnisse aus der Grundlagenforschung rasch in die klinische Anwendung zu bringen. Die DZIF-Geschäftsstelle mit Sitz in Braunschweig unterstützt die Forscher dabei, Projekte auf den Weg zu bringen und durchzuführen. So gelangen verbesserte Methoden der Diagnostik, der Prävention und Behandlung reibungsloser und schneller aus dem Labor ans Krankenbett. Wichtige Forschungsergebnisse vermeldet die Pressestelle an relevante Fach- und Publikumsmedien. Die Arbeit des DZIF finanzieren zu 90 Prozent der Bund und zu zehn Prozent die beteiligten Länder.

Service für alle eingerichtet

Um Forschungsfragen qualitätsgesichert zu beantworten, bedarf es infektiologisch relevanter Sammlungen sowie der Expertise zu unterschiedlichsten Methoden, wissenschaftlichen und administrativen Verfahren. Das DZIF hat dafür gesonderte Infrastrukturen etabliert, die die Wissenschaftler gemeinsam nutzen können: Die „Natürliche Wirkstoff-Bibliothek“ mit umfangreichen Sammlungen von Naturstoffen, Biobanken verschiedenster Proben von Patienten und Erregern sowie eine Bioinformatik-Plattform. Außerdem unterstützen klinische Studienzentren die Forscher bei Tests an Probanden und die Produktentwicklung berät auf dem Weg von der Idee für einen Wirk- oder Impfstoff bis zur Zulassung. In den Afrikanischen Partner-Institutionen können Erkrankungen, die in unseren Breitengraden selten vorkommen, dort erforscht werden, wo sie gehäuft auftreten.

Nachwuchs gefördert

Dieser integrative Ansatz ist auch für den wissenschaftlichen Nachwuchs interessant. Promotionsstipendien

sowie spezielle Workshops und andere Fördermöglichkeiten der DZIF-Academy erlauben einschlägig tätigen Ärzten, klinische Arbeit und Forschung besser zu verbinden. Labor-Rotationen ermöglichen Nachwuchswissenschaftlern den Einblick in andere Forschungsbereiche und -verfahren. Und Förderprogramme für junge Mütter unterstützen die Vereinbarkeit von Familie und Beruf im Wissenschaftsbetrieb.

Kooperationen ausgebaut

Vernetzungen mit den unterschiedlichsten Partnern wie externen wissenschaftlichen Einrichtungen oder Unternehmen aus der Industrie bauen die Expertise des DZIF aus. Auch die Beteiligung an nationalen, europaweiten sowie internationalen Netzwerken macht das DZIF im Wissenschaftssektor sichtbarer und ermöglicht Kooperationen für zukünftige Forschungsprojekte. Der Ausbau dieser Vernetzung trägt dazu bei, die Risiken infolge von Infektionserregern zu mindern, Krankheiten zu lindern und zu besiegen.

Das DZIF bündelt seine Aktivitäten in neun Forschungsbereichen und sieben disziplinübergreifenden Infrastrukturen – intern Thematische Translations-Einheiten (TTUs) und Translationale Infrastrukturen (TIs) genannt:

Forschungsbereiche

- *Neu auftretende Infektionskrankheiten*
- *Tuberkulose*
- *Malaria*
- *HIV*
- *Hepatitis*
- *Gastrointestinale Infektionen*
- *Infektionen im immungeschwächten Wirt*
- *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien*
- *Neuartige Antiinfektiva*

Infrastrukturen

- *Produktentwicklung*
- *Klinische Studienzentren*
- *Afrikanische Partner-Institutionen*
- *Natürliche Wirkstoff-Bibliothek*
- *Biobanken*
- *Bioinformatik*
- *Epidemiologie (ab 2016)*
- *DZIF-Academy*



Helfer vor Ort: Das mobile Feldlabor „EmLab“ war bereits zu Beginn der Ebola-Epidemie in Guinea.

6 Neu auftretende Infektionskrankheiten

Für alle (Not-)fälle vorbereitet

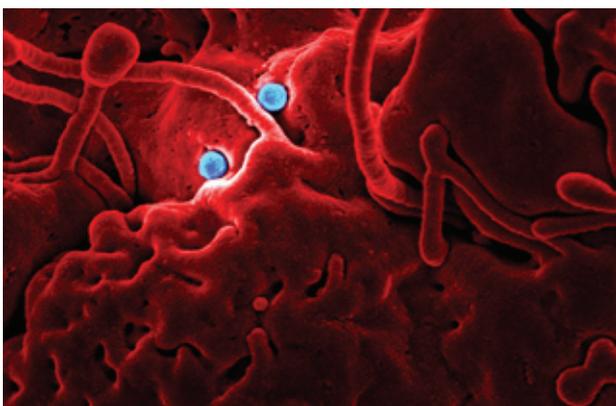
Neue Infektionskrankheiten werden oft durch Viren wie Ebola, MERS oder Zika verursacht. Diese können vom Tier auf den Menschen übertragen werden und unbekannte Krankheiten auslösen, die sich schnell ausbreiten und ein rasches Eingreifen erfordern. DZIF-Forscher im Bereich „Neu auftretende Infektionskrankheiten“ stellen sich dieser schwierigen Aufgabe. Mitarbeiter aus Forschung, Klinik und dem öffentlichen Gesundheitsdienst arbeiten dabei eng zusammen.

Im Forschungsbereich „Neu auftretende Infektionskrankheiten“ bringen Wissenschaftler Know-how zu Diagnostik, Epidemiologie und Prophylaxe unterschiedlicher Infektionskrankheiten ein. Ziel des Forschungsbereichs ist es, die Zeit zwischen dem Auftreten einer neuen Epidemie und dem Einsatz wirksamer Gegenmittel zu verkürzen. Dafür entwickeln die Wissenschaftler

die Basis für breitwirkende antivirale Medikamente und Impfstoffplattformen.

Vorsorge für den Fall des Falles

An solch einer „Impfstoffplattform“ arbeiten Forscher des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) um Dr. Michael Mühlebach. Bei ihrer Entwicklung bauen sie ausgewählte genetische



MERS-Coronaviren (blau) auf den Epithelzellen eines Kamels.

Sequenzen eines neu aufgetretenen Virus in den bereits bekannten Masern-Impfstoff ein. „Plattform-Impfstoffe haben den Vorteil, dass grundlegende Eigenschaften des Impfstoffs schon bekannt sind und der Anteil des neuen Virus vergleichsweise schnell eingearbeitet werden kann“, erklärt Mühlebach. Wie dies gelingt, zeigte sich am Beispiel des MERS-Coronavirus (MERS-CoV), der das Middle East Respiratory Syndrom auslöst. Das 2012 erstmals beim Menschen beschriebene Syndrom kann schwere Infektionen der Atemwege, teilweise mit tödlichem Verlauf, verursachen. Nach Identifikation des MERS-CoV als Ursache der Krankheit gelang es in Kooperation mit mehreren DZIF-Forschungsgruppen, einen Impfstoff gegen MERS-CoV auf Basis eines Masern-Impfvirus zu entwickeln. Dazu wurde das Gen des MERS-CoV-Hüllproteins in das Genom des Masern-Impfvirus eingebaut. Bei der Untersuchung an Mäusen erzeugte der neue Impfstoff eine starke Immunreaktion und eine hohe Schutzfunktion. „Die verwendeten Masern-Viren könnten sich als Impfstoffplattform auch für den Schutz vor anderen neuen Viren eignen“, meint Mühlebach. Diese Entwicklung sei vor allem dank vieler kooperierender Kollegen mit sich ergänzenden Expertisen so schnell erfolgreich gewesen.

Gut vernetzt für unerwartete Notfälle

Ähnlich sieht es Prof. Stephan Günther: „Die Vernetzung innerhalb des DZIF hat beim Einsatz gegen die Ebola-Epidemie 2014/2015 eine zentrale Rolle gespielt.“ Der Leiter der Abteilung Virologie am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) in Hamburg hat im Zuge des Ebola-Ausbruchs an mehreren Projekten federführend mitgewirkt. Gemeinsam mit DZIF-Kollegen aus Marburg, München und Bonn war sein Forscher-Team als eines der ersten mit mobilen Feldlaboren in Guinea. Im europäischen Projekt EMLab testeten sie vor Ort rund

20.000 Patientenproben auf das Ebola-Virus als ursächlichen Krankheitsauslöser. In einem darauf aufbauenden EU-Projekt konnten sie mit Hilfe von Genomsequenz-Analysen der gesammelten Proben und mathematischen Modellen die genetischen Veränderungen des Virus und dessen Ausbreitung in der Region zurückverfolgen. DZIF-Wissenschaftler um Prof. Günther entwickelten ein Mausmodell zum genaueren Verständnis des Krankheitsverlaufs und unterstützten die Testung des Wirkstoffkandidaten „Favipiravir“ in klinischen Studien auf Wirksamkeit gegen das Ebola-Virus an Patienten in Guinea. Rückblickend ist Günther davon überzeugt, dass „das DZIF einen wichtigen Beitrag zur Bekämpfung der Ebola-Epidemie 2014/2015 geleistet hat, der auch die Forschung weiter voranbringen wird.“

Im Rahmen des vom DZIF initiierten EBOKON-Projektes beteiligten sich DZIF-Mitglieder unter anderem an einer weltweiten WHO-Studie zur klinischen Phase-I-Testung des Ebola-Impfstoffkandidaten „rVSV-ZEBOV“. Die Zulassung des Impfstoffs durch die amerikanische Behörde FDA ist für Anfang 2017 angestrebt.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Vorbereitung einer klinischen Phase-I-Studie (First-in-Man) eines MVA-basierten Impfstoffkandidaten gegen MERS-Coronavirus.
- Präklinische Evaluation einer Substanz mit Breitbandwirkung gegen Enteroviren, Alpha- und Betavornaviren.
- Aufbau einer Sammlung für Zecken-, Nutz- und Haustierproben zur Virusdetektion.



Koordinator:
Prof. Dr. Stephan Becker
Marburg



Die Mediziner (im Bild Christoph Lange) setzen auf maßgeschneiderte Behandlungskonzepte.

8 | Tuberkulose

Individuelle Konzepte gegen eine komplexe Krankheit

Mit über neun Millionen Erkrankungen und mehr als 1,5 Millionen Todesfällen pro Jahr gehört die Tuberkulose (TB) zu den gefährlichsten Infektionen weltweit. Neben der am häufigsten betroffenen Lunge können auch Organe wie Lymphknoten, Knochen oder das Nervensystem erkrankt sein. Die Ausbreitung multiresistenter (MDR) und extensiv resistenter (XDR) TB-Bakterien stellt Experten vor große Herausforderungen. DZIF-Wissenschaftler im Forschungsbereich „Tuberkulose“ begegnen ihnen mit molekularbiologischen Nachweisverfahren, der Entwicklung neuer Wirkstoffe und maßgeschneiderter Behandlungskonzepte.

An den Standorten Hamburg-Lübeck-Borstel, Bonn-Köln, Hannover-Braunschweig, München und Tübingen widmen sich DZIF-Forscher der Bekämpfung von Tuberkulose, insbesondere den schwer behandelbaren M/XDR-TB-Fällen. Die Zahl bekannter Fälle in Europa ist in den

letzten Jahren deutlich angestiegen: Waren es 2009 noch rund 28.000, wurden 2014 bereits über 40.000 Fälle registriert. Vor allem in Osteuropa und auch in Asien breiten sich MDR/XDR-Stämme rasant aus. Gegenüber bekannten TB-Bakterien sind sie genetisch verändert, was sie für



Medizinstudenten in Namibia erklären einem Patienten das Röntgenbild.

übliche Antibiotika unempfindlich macht. Mit der Zunahme dieser Resistenzen steigen auch die Nebenwirkungen, Kosten und die Dauer der Behandlung. Gerade in den am stärksten betroffenen Gebieten fehlen Ressourcen, um Patienten mit M/XDR-Tuberkulose wirksam zu behandeln und die Ausbreitung einzudämmen. Derzeit werden weniger als die Hälfte der Patienten geheilt.

Interdisziplinär beraten – individuell behandeln

„Die Heilungschancen können deutlich verbessert werden“, so Prof. Christoph Lange, Leiter der Klinischen Infektiologie am Forschungszentrum Borstel, das international zu den führenden Einrichtungen auf diesem Gebiet zählt. Um Patienten mit M/XDR-TB optimal zu behandeln, entstand dort das klinische Tuberkulosezentrum (ClinTB) des DZIF. Der Infodienst bietet rund um die Uhr eine telefonische Beratung für Ärzte an. Allein 2015 beantwortete ein sechsköpfiges Ärzte-Team über 1.000 klinische Anfragen. Für spezielle Fälle im Zusammenhang mit M/XDR-Tuberkulose arbeitet das Zentrum seit 2015 mit einem Team aus Infektiologen, Pneumologen, Chirurgen, Mikrobiologen und Mitarbeitern des öffentlichen Gesundheitsdienstes zusammen. In einer Online-Plattform können ratsuchende Kollegen die Krankengeschichte, Laborwerte oder Röntgenbilder ihrer Patienten hinterlegen. Innerhalb von 72 Stunden erhalten sie eine Empfehlung des Expertendienstes. „Wir setzen zunehmend auf maßgeschneiderte Behandlungskonzepte, bei denen Antibiotika individuell für die Patienten zusammengestellt werden“, erklärt Lange. Das Zentrum erarbeitet auch Richtlinien zum Umgang mit M/XDR-TB, beteiligt sich an der DZIF-internen Weiterbildung und organisiert Symposien für Ärzte aus Praxis, Klinik und Wissenschaft. „Mit dem Therapiekonzept des ClinTB wird Grundlagenforschung in personalisierte Medizin umgesetzt“, erklärt Lange, „dadurch schaffen wir aktuell weltweit die besten Heilungschancen für betroffene Patienten.“

Initiative für innovative Wirkstoffe

DZIF-Wissenschaftler wie Prof. Michael Hölscher, Leiter der Infektions- und Tropenmedizin an der LMU München, sind an der Entwicklung neuer Medikamente direkt

beteiligt. Bei der langwierigen, aufwändigen Entwicklung eines neuen Wirkstoffs gegen Tuberkulose kooperieren sie mit dem euroafrikanischen Netzwerk PanACEA und dem Hans-Knöll-Institut in Jena. Ein dort entdecktes Benzothiazinon ist gemeinsam mit DZIF-Wissenschaftlern zu einem Wirkstoffkandidaten namens BTZ043 weiterentwickelt worden. Es hemmt ein Enzym, das speziell für den Zellwandaufbau der Tuberkulose-Erreger notwendig ist. „In präklinischen Studien an Tiermodellen wirkte BTZ043 ähnlich gut gegen Tuberkulose wie die Standardmedikamente und war dabei nicht toxisch und gut verträglich“, berichtet Hölscher. Das Besondere sei, dass der Wirkstoffkandidat auch gegen die getesteten M/XDR-TB-Stämme wirke. „Für Mitte 2017 ist die klinische Phase I geplant, an der sich mehrere DZIF-Einrichtungen beteiligen“, erklärt Hölscher. Mit der bestehenden Infrastruktur im DZIF habe man die Chance, ein Produkt bis zur klinischen Phase III weiterzuentwickeln.

Außerdem erproben DZIF-Forscher neue diagnostische Tests für den einfachen Nachweis von Resistenzgenen und suchen nach Biomarkern zur Behandlungskontrolle. Darüber hinaus führen sie epidemiologische Analysen zur Ausbreitung von M/XDR-Stämmen durch und bauen ein internationales klinisches Studienzentrum (InternatTBTrial) auf.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Das Erbgut spezifischer Tuberkulose-Erreger der Patienten soll exakt bestimmt werden, um die Behandlung individuell anzupassen.
- Es sollen Biomarker identifiziert werden, deren Nachweis genaue Informationen über den Erfolg einer Therapie geben können.
- Die präklinische Phase eines potenziellen Tuberkulose-Medikaments soll abgeschlossen werden.



Koordinator:
Prof. Dr. Stefan Niemann
Borstel



Im Tropeninstitut Tübingen bereiten Mitarbeiter die Studienmedikation für ein neues Malaria-Mittel vor.

10

Malaria

Mit neuen Mitteln gegen Malaria

Malaria bleibt weltweit eine der bedeutendsten Infektionskrankheiten. Zwar gab es zwischen 2000 und 2015 einen bemerkenswerten Rückgang: In dieser Zeit sank laut WHO weltweit die Zahl der Neuerkrankungen um 37 Prozent und die Sterblichkeit ging um 60 Prozent zurück. Dennoch veranschlagte die Weltgesundheitsorganisation für 2015 214 Millionen Neuerkrankungen und 438.000 Todesfälle. Vor allem Kleinkinder in Afrika erkranken an den Malariaparasiten, die von Stechmücken übertragen werden. DZIF-Forscher im Bereich „Malaria“ entwickeln neue präventive und therapeutische Mittel, parallel dazu erproben sie Maßnahmen gegen die Ausbreitung der Tropenkrankheit.

DZIF-Wissenschaftler in Hamburg, Heidelberg und Tübingen stehen vor mehreren Schwierigkeiten: In vielen betroffenen Regionen kann mit den vorhandenen diagnostischen Mitteln nicht zwischen Malaria und anderen fieberhaften Erkrankungen unterschieden werden, was

eine zielgerichtete Behandlung erschwert. Trotz langjähriger Forschung gibt es nach wie vor keinen Impfstoff mit ausreichendem Schutz. Moskitos werden unempfindlicher gegen Insektizide. Zudem erschweren regionale genetische Unterschiede des Erregers und in der Bevölkerung



Für Datenanalysen und mathematische Modelle sind Ralf Krumkamp und seine Kollegin zuständig.

eine Therapie. Weitere Hürden sind Co-Infektionen mit anderen Keimen und Resistenzen gegen gängige Malaria-Medikamente. Derzeit befinden sich mehrere Wirkstoffkandidaten in der Entwicklung.

Mit neuen Medikamenten Malaria vorbeugen

Wissenschaftler um Dr. Benjamin Mordmüller am Institut für Tropenmedizin, Tübingen, erproben ein neues Mittel sowohl zur Vorbeugung als auch zur Therapie gegen Malaria. Es blockiert ein Enzym, das für die Vermehrung der Erreger wichtig ist. Die Substanz DSM265 wirkt spezifisch gegen diese parasitären Enzyme. Erste Studien zur Sicherheit und Dosisfindung für die Malaria-Therapie verliefen positiv. Aufbauend darauf untersuchen Mordmüller und sein Team erstmals die präventive Wirksamkeit in einer klinischen Doppelblind-Studie. Gesunde Freiwillige ohne vorherige Malaria-Exposition werden nach der Gabe von DSM265 mit Malaria-Parasiten „kontrolliert infiziert“. In Gruppen nehmen jeweils sechs Probanden das Mittel und zwei weitere ein Placebo. Vom ersten Tag an untersuchen die Forscher täglich Blutproben der Teilnehmer. Sobald Erreger im Blut auftauchen, bekommen die Betroffenen zusätzlich ein schnell wirksames Anti-Malaria-Medikament. Doch das sei bisher erst einmal nötig gewesen, berichtet Mordmüller, der insgesamt zuversichtlich ist: „Die Substanz zeigte keine Nebenwirkungen und ist gut verträglich.“ Zudem geben erste Auswertungen Hinweise auf eine gute Wirksamkeit. Mordmüllers Vorstellung wäre es, damit auch Kleinkinder und Schwangere vor Malaria schützen zu können.

Mit mathematischen Modellen Vorhersagen machen

Mit bioinformatischen Methoden unterstützen Wissenschaftler vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg (BNITM) ihre Kollegen in Tübingen. Ziel ihrer Arbeit ist es, Verläufe der Infektion, deren Ausbreitung und die menschliche Immunreaktion genauer zu beschreiben. Ihre Studien liefern Daten, die bei der Unterscheidung zwischen Malaria und anderen fieberhaften Infektionskrankheiten helfen. „Wir Epidemiologen sind von Beginn an in die Studienplanung und -durchführung

einbezogen, um eine geeignete Datenerhebung zu unterstützen“, betont Ralf Krumkamp, Infektionsepidemiologe am BNITM. Dabei erfassen sie im Vorfeld mögliche Fehlerquellen, kontrollieren die Datenerhebung und helfen bei der Auswertung komplexer Datensätze. „Wichtig ist es, mögliche Fehlerquellen zu erkennen und dies bei der Datenanalyse zu berücksichtigen“, erklärt der Wissenschaftler. Eine weitere Methode ist das mathematische Modellieren: „Es funktioniert ähnlich wie Wettervorhersagen“, vergleicht Ralf Krumkamp: „Wir versuchen allerdings, Übertragungsdynamiken der Infektionen oder Effekte von Kontrollmaßnahmen abzubilden.“

Des Weiteren erproben DZIF-Wissenschaftler ein alternatives Impfverfahren mit abgeschwächten Malaria-Erregern. Nachdem präventive und therapeutische Mittel an Freiwilligen ohne Malaria-Exposition getestet sind, werden sie an den afrikanischen Partnerinstituten weiter an Einheimischen erprobt. Parallel untersuchen die Forscher in epidemiologischen Studien die regionale Verbreitung von Malaria-Subtypen, deren Resistenzen gegen Medikamente und die Immunität der Bevölkerung. Diese Informationen sind wichtig, um gezielte Maßnahmen gegen die Erreger zu planen und umzusetzen.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Ein vielversprechender Impfansatz, der in Tübingen bereits erfolgreich auf Wirksamkeit und Sicherheit getestet wurde, soll in weiterführenden Studien zu einem Impfschema für die Phase III gebracht werden.
- Die präklinische Phase eines potenziellen Medikaments gegen schwere Malaria soll weitgehend abgeschlossen werden.
- Anhand von gut definierten klinischen Proben werden diagnostische Biomarker ausgewählt, die eine Differenzierung von Malaria und Sepsis bei erkrankten Kindern und Jugendlichen aus Afrika ermöglichen.



Koordinator:
Prof. Dr. Peter Kreamer
Tübingen



Künstlerische Warnung: AIDS-Aufklärung in Mbeya, Tansania.

12 | HIV

Das erklärte Ziel heißt Heilung

Mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) waren 2015 über 36 Millionen Menschen weltweit infiziert. 1,1 Millionen starben an dessen Folge, der erworbenen Immunschwäche AIDS. Antivirale Therapien machen die Krankheit behandelbar, ermöglichen eine längere Lebenszeit und den Rückgang an Neuerkrankungen. Doch bis heute gibt es weder ein Heilmittel noch einen Impfschutz. Verschiedene Subtypen und die Wandelbarkeit des Virus erschweren es, diese Ziele zu verwirklichen. DZIF-Wissenschaftler im Bereich „HIV“ verfolgen gentherapeutische Ansätze zur Heilung, sie wollen die Prävention stärken und ein langes Leben ohne Komplikationen ermöglichen.

Große Unterschiede in der Verbreitung erfordern einen differenzierten Umgang mit der HIV-Infektion: In Industrienationen wie Deutschland stehen die Prävention und die Langzeit-Behandlung im Vordergrund. In Entwicklungsländern hat AIDS die Dimension einer Volkskrank-

heit angenommen – mit einer bedrohlichen Verringerung der Lebenserwartung, gesellschaftlichen Problemen und wirtschaftlichen Folgen. Hier sind preiswerte Medikamente und eine Verbesserung der medizinischen Infrastruktur gefragt, die eine effektive Behandlung der



HIV-Früherkennung: Ein wenig Blut aus der Ferse eines Neugeborenen gibt Aufschluss.

Betroffenen erlauben. Denn eine erfolgreiche HIV-Therapie senkt die Viruslast bei jedem Einzelnen und damit auch das Ansteckungsrisiko für andere Menschen. Dies gilt auch für die Ansteckung von der Mutter auf das Kind.

Babys mit HIV früher behandeln

Nach UN-Angaben infizierten sich 2015 weltweit 150.000 Kinder neu mit HIV – die meisten in Afrika. Oft stecken sie sich schon im Mutterleib, unter der Geburt oder beim Stillen an. Ohne rechtzeitigen HIV-Test und Therapiebeginn sterben mehr als die Hälfte der Infizierten vor ihrem zweiten Geburtstag. DZIF-Wissenschaftler der LMU München und der Afrikanischen Partnerinstitutionen in Tansania erproben die Bedingungen für eine frühe Therapie. „Wir wissen aus Studien mit Erwachsenen: Je früher mit der HIV-Therapie begonnen wird, desto eher ist eine Heilung oder Remission, also Minderung der Viruslast und viralen Reservoirs möglich“, erklärt Studienleiter Dr. Arne Kroidl. Voraussetzung sei ein möglichst frühzeitiger Erreger-Nachweis. Während HIV-Tests in Afrika erst vier Wochen nach der Geburt üblich sind, untersuchte das DZIF-Team 600 Mutter-Kind-Paare bereits von der Geburt an. Mithilfe mobiler Geräte zur Molekulardiagnostik gelang ein sicherer HIV-Nachweis der infizierten Babys. Auch in ländlichen Gebieten ist das Minilabor von geschultem Personal einsetzbar. So könnten infizierte Babys früher entdeckt und behandelt werden, meint Kroidl.

HIV-neutralisierende Antikörper zur Anwendung in Prävention und Therapie

Prof. Florian Klein, Leiter des Labors für Experimentelle Immunologie der Universität zu Köln, hat sich auf die menschliche Immun- und vor allem die Antikörperantwort gegen HIV spezialisiert: „Seine wissenschaftlichen Arbeiten mit breit neutralisierenden Antikörpern haben große Bedeutung für die Impfstoffentwicklung und für innovative Therapien zur Heilung von HIV“, urteilte die Jury der Deutschen AIDS-Gesellschaft und verlieh Klein

dafür 2015 ihren Wissenschaftspreis. Klein stützt sich auf die Erkenntnisse aus seiner Forschung an der Rockefeller University in New York, wo er auch die HIV-Infektion in humanisierten Mäusen untersuchte. „Diese Mäuse besitzen menschliche Immunzellen und können dadurch mit HIV infiziert werden. Das erlaubt uns, die Erkrankung und besonders neue Therapieansätze sehr gut untersuchen zu können“, erklärt Klein. Als Heisenberg-Professor kehrte er 2015 wieder an die Kölner Universität zurück, wo er studiert hatte und mehrere Jahre als Arzt tätig war. Klein betreut hier ein immunologisches Labor, eine Vielzahl an klinischen Studien und eine DZIF-geförderte Zentraleinheit mit humanisierten Mäusen. Diese neue DZIF-Einrichtung soll Wissenschaftlern ab Ende 2016 ermöglichen, Infektionen *in vivo* zu untersuchen, um so neue Erkenntnisse für die Prävention und Therapie von HIV und anderen Infektionskrankheiten zu gewinnen. Darüber hinaus haben DZIF-Forscher ein Enzym entwickelt, das hochspezifisch HIV-Proviren aus dem Erbgut der infizierten Zellen herausschneidet und damit einen neuen Ansatz zur Heilung von HIV identifiziert. Weitere Studien des Forschungsschwerpunkts „HIV“ stützen sich auf Patienten-Kohorten zur Untersuchung angeborener Immunität und antiviraler Schutzfaktoren gegen HIV.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- In Zusammenarbeit mit HIV-Schwerpunktpraxen wird eine Kohorte frisch infizierter HIV-Patienten für künftige klinische Studien zur Auslöschung latenter HIV-Infektionen etabliert.
- Verbesserte Diagnoseverfahren zur unmittelbaren Erkennung von HIV bei Neugeborenen in Afrika sollen einen früheren Therapiebeginn erlauben.
- Durch optimierte Designernukleasen und neue Vektoren für die Gentherapie soll das Ausschneiden oder die Zerstörung von HIV-Genomen in latent infizierten Zellen ermöglicht werden.



Koordinator:
Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich
Heidelberg



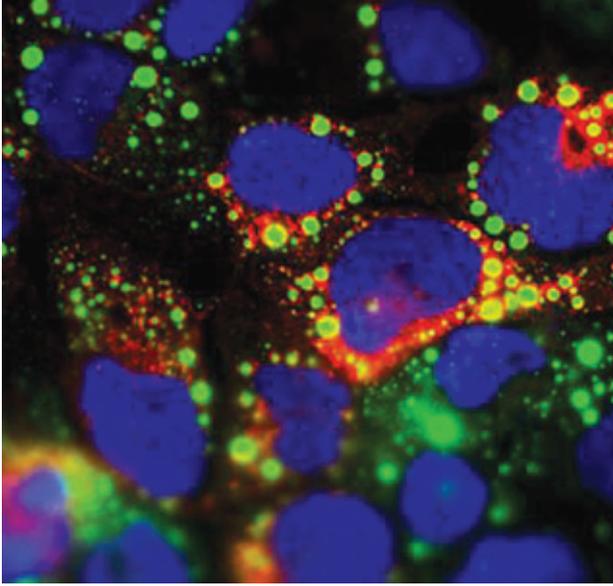
Infektionen mit Hepatitis-Viren möglichst früh zu erkennen, ist ein wichtiges Ziel.

Viele Ansätze gegen ein tückisches Leiden

Infektionen mit Hepatitis-Viren vom Typ A bis E verursachen eine Leberentzündung (Hepatitis). Weltweit sind 400 Millionen Menschen infiziert, 95 Prozent wissen nichts davon. Die anfangs meist still verlaufende Virushepatitis fordert jährlich über 1,4 Millionen Menschenleben – etwa so viel wie HIV oder Tuberkulose. DZIF-Wissenschaftler im Forschungsbereich „Hepatitis“ verbessern die Diagnostik, erforschen neue Medikamente und führen epidemiologische Studien durch, um der Lebererkrankung vorzubeugen oder sie zu heilen.

Menschen, die sich mit dem Hepatitis B- (HBV), C- (HCV) und/oder D-Virus (HDV) infiziert haben, sind besonders gefährdet. Diese Virusformen können chronisch verlaufen und unbehandelt zu Leberzirrhose oder -krebs führen. Gegen HBV gibt es eine vorbeugende Impfung, die auch vor der Co-Infektion mit HDV schützt. Antivirale

Medikamente gegen HBV können das Virus zwar zurückdrängen, wirken aber nicht heilend. Die HCV-Therapie hat sich dank neuer Wirkstoffe enorm verbessert: Über 90 Prozent der Erkrankten können vollständig geheilt werden – allerdings sind die Behandlungskosten noch sehr hoch. Mehr Prävention sowie Medikamente, die auch in



Mit Hepatitis C infizierte Leberzellen: Die Zellkerne sind in blau dargestellt, Virusproteine wurden rot gefärbt. Zelluläre Lipid-Tröpfchen, die für die Vermehrung von HCV essenziell sind, sind grün dargestellt. Flunarizin verhindert das Eindringen des Virus in die Zellen.

wirtschaftlich benachteiligten Ländern für schwer behandelbare Patienten eingesetzt werden können, sind dringend nötig.

Ein Wirkstoff – mehrere Einsatzgebiete

Um alternative, kostengünstige Therapien für Patienten mit chronischen HCV-Infektionen zu finden, haben Wissenschaftler des TWINCORE und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) Substanzsammlungen untersucht. Ihre Idee: Sie prüfen Wirkstoffe, die bereits gegen andere Erkrankungen zugelassen sind, um ohne Entwicklungskosten schneller und günstiger an neue Mittel gegen HCV zu gelangen. Von 23 geprüften Medikamenten fanden sie das Migränemittel „Flunarizin“: Es wirkt gegen HCV, indem es die Fusion des Virus mit der Zielzelle hemmt. „Flunarizin bremst HC-Viren vom Genotyp II während des Viruseintritts“, erklärt Paula Perin. Die Wissenschaftlerin am Institut für Experimentelle Virologie im TWINCORE bekam für diese Entdeckung 2015 den Promotionspreis der MHH. Obwohl der Wirkstoff nur gegen einen von sieben HCV-Genotypen wirkt, war die Suche ein Erfolg. Immerhin könnte man etwa 16 Millionen Patienten behandeln. „Und wir können darüber hinaus mit Kooperationspartnern versuchen, den Wirkstoff so zu verändern, dass er auch gegen andere Genotypen von HCV eingesetzt werden kann“, erklärt Prof. Thomas Pietschmann, Leiter des Instituts.

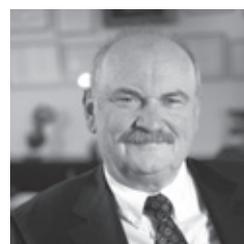
Therapie für Transplantierte

Auch für besonders schwer behandelbare Hepatitis-Patienten fanden Forscher der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH eine verbesserte Therapie. Zu der Patientengruppe gehören chronisch HCV-Infizierte mit schwerem Krankheitsver-

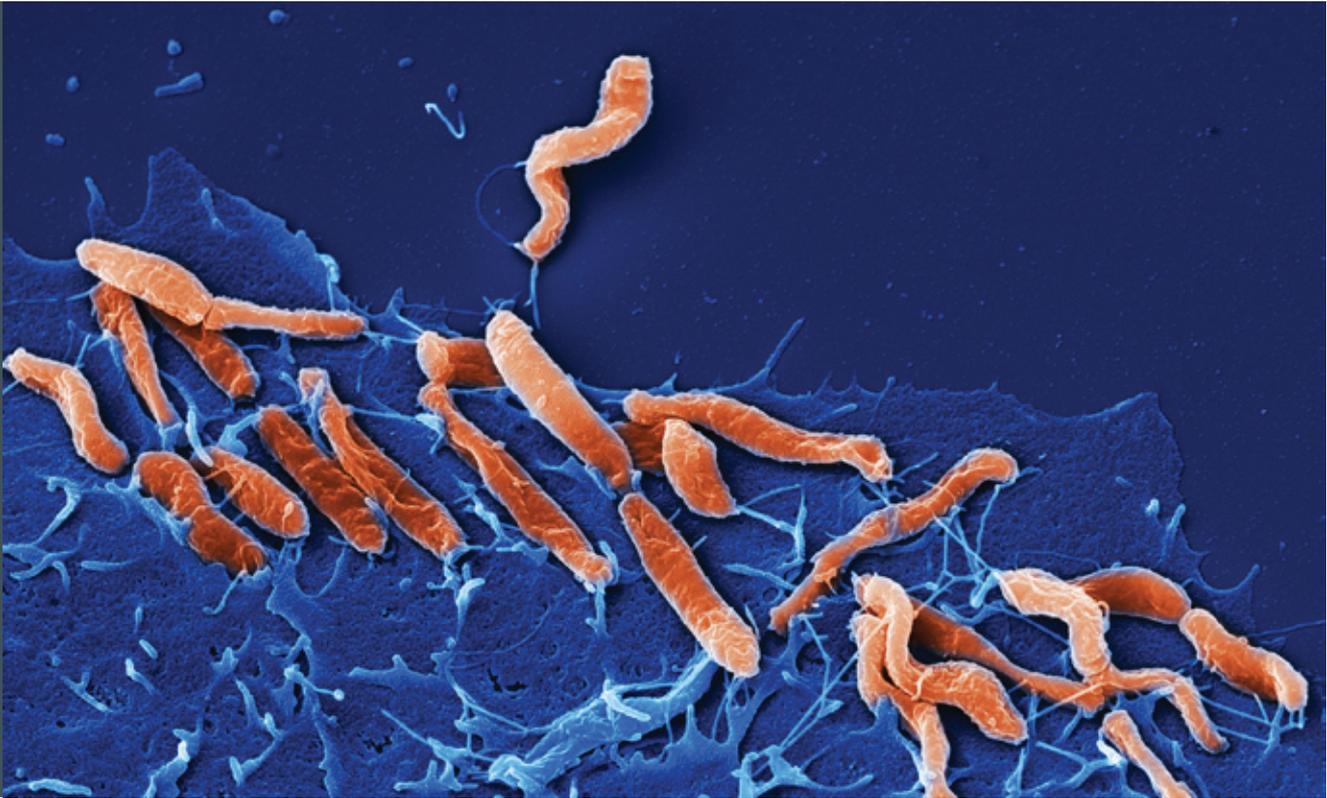
lauf, anschließender Lebertransplantation und Reinfektion der neuen Leber. Bei der Suche nach Therapieverbesserungen standen die Mediziner vor einem Problem: Einerseits muss das Immunsystem der Transplantierten mit Immunsuppressiva unterdrückt werden, um eine Abstoßung der transplantierten Leber zu vermeiden. Andererseits erschweren Immunsuppressiva oft die antivirale Therapie. In einer retrospektiven Auswertung verglichen Dr. Sandra Ciesek und Dr. Thomas von Hahn, Forschungsgruppenleiter der Klinik an der MHH, die klinischen Daten behandelter Patienten. Hierbei zeigte sich ein günstigerer Krankheitsverlauf bei Patienten, die „Rapamycin“ zur Immunsuppression bekamen. Ergänzende molekularbiologische Untersuchungen deckten die parallele Wirkung des Mittels auf: „Rapamycin“ hemmt mTOR, ein Enzym, das sowohl für das Immunsystem als auch für die Vermehrung des HC-Virus wichtig ist. „mTOR-Hemmer schlagen also zwei Fliegen mit einer Klappe, weil sie die Immunabwehr und gleichzeitig das Virus blockieren“, erklärt von Hahn. Als erfolgversprechender Wirkstoffkandidat zur Therapie gegen Hepatitis B und D gilt das am DZIF entwickelte „Myrcludex B“. Der Virusblocker hemmt den Eintritt von Hepatitis B- und D-Viren in die Leberzelle und wird nun von DZIF-Forschern an der Universität Heidelberg in klinischen Studien getestet.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- In Kooperation mit Wissenschaftlern des französischen ANRS sollen neue Strategien zur Heilung der Hepatitis B entwickelt werden.
- Es soll geklärt werden, wie häufig in Deutschland Hepatitis-C-Virus-Stämme vorkommen, die gegen neue antivirale Medikamente resistent sind.
- Neue Hochdurchsatzmethoden sollen entwickelt werden, um spezifische Wirkstoffe gegen das Hepatitis-D-Virus zu finden.



Koordinator:
Prof. Dr. Michael Manns
Hannover



Gegen den Magenkeim *Helicobacter pylori* (im Bild) wird ein Impfstoff entwickelt, der nun in die klinische Prüfung geht.

Aussichtsreiche Alternativen für Antibiotika

Magen-Darm-Infektionen werden durch eine Vielzahl von Bakterien, Viren und Parasiten hervorgerufen. Laut WHO sterben jährlich weltweit etwa 1,5 Millionen Menschen infolge von Durchfallerkrankungen. Kinder unter fünf Jahren in Entwicklungsländern sind besonders betroffen von Durchfall, Erbrechen, Unterernährung und Tod. Mindestens eine Million Menschen versterben darüber hinaus jedes Jahr an den Folgen einer *Helicobacter pylori*-Infektion. DZIF-Wissenschaftler im Forschungsbereich „Gastrointestinale Infektionen“ verbessern die Prophylaxe, Diagnostik und Behandlung bakterieller Infektionen des Magen- und Darmtraktes.

Durchfallerkrankungen entstehen durch Erreger wie Salmonellen, *Escherichia coli* oder Rotaviren. Der Verlauf der Erkrankung hängt von der Virulenz (Schädlichkeit) der Erreger einerseits und der Immunabwehr sowie der Therapie des Infizierten andererseits ab. Wirksame

Impfstoffe existierten bisher kaum. Zwar gibt es gegen eine Vielzahl von Keimen Antibiotika, doch sie schädigen pathogene und nützliche Organismen oft gleichermaßen. Die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen und schwer behandelbaren Erregern wird begünstigt.



Die Suche nach neuen Wirkstoffen erfordert ein Screening vieler möglicher Substanzen.

DZIF-Wissenschaftler forschen daher intensiv nach Alternativen.

Alternative Wege bei der Suche nach Arzneimitteln

Eine aussichtsreiche Strategie verfolgen DZIF-Forscher an den Standorten Tübingen, Hannover-Braunschweig und München mit so genannten Pathoblockern. Sie töten Durchfallerreger nicht ab, sondern blockieren gezielt deren pathogene Eigenschaften. Die Forscher haben mehrere Ziele, auch „Targets“ genannt, für eine Blockade identifiziert. „Man könnte beispielsweise die Adhäsine hemmen, mit denen sich Bakterien an die Wirtszellen anheften“, erklärt Dr. Monika Schütz von der Universität Tübingen. Die Mikrobiologin und ihr Team suchen nun nach geeigneten Wirkstoffen gegen Adhäsine und andere Targets. In umfangreichen Wirkstoffbibliotheken am DZIF haben sie bereits 20.000 Naturstoffe und „Small Molecules“ systematisch durchsucht – nun bekommen sie Unterstützung. Ein Expertengremium der European Lead Factory wählte ihr Screening-System unter zahlreichen Mitbewerbern für ein innovatives Arzneimittel-Forschungsprogramm aus. Ein internationales Konsortium mit 30 Partnern aus Industrie und Wissenschaft berät sie nun bei der Suche und Produktentwicklung von Wirkstoffkandidaten. „Das ist ein großer Schritt, der es uns ermöglicht, in professioneller Umgebung aktuell rund 500.000 Substanzen auf ihre Wirksamkeit zu testen“, erzählt Schütz begeistert.

Alternative Impfstoffe für die Therapie

Auch *Helicobacter pylori* ist ein wichtiges Pathogen des Magen-Darm-Trakts. Das Bakterium führt bei jedem zweiten Menschen zu einer Infektion. Sie gilt als Hauptursache für die Entstehung von Magengeschwüren und Magenkrebs, an dem weltweit jedes Jahr über 900.000 Menschen erkranken. Zwar gibt es Antibiotika, die gegen diese Infektion helfen und vor den Folgeerkrankungen schützen. Durch vermehrt auftretende Resistenzen verlieren sie aber an Wirkung. DZIF-Wissenschaftlern unter Leitung von Prof. Markus Gerhard an der TU München entwickeln daher einen Impfstoff als Therapie: „Wir wol-

len mit *H. pylori* infizierte Erwachsene impfen, die bisher noch kein Magengeschwür oder Magenkrebs haben“, erklärt Gerhard. Das von den Magenbakterien produzierte Enzym gamma-Glutamyl-Transpeptidase, kurz gGT, hemmt die zelluläre Immunantwort des Menschen. Gibt man dem Körper modifizierte gGT als Impfstoff, bilden sich Antikörper gegen das bakterielle Enzym und inaktivieren es. So könnte die Immunabwehr des Patienten reaktiviert werden, so dass sie gegen die Bakterien schützt. Nachdem der Impfstoff nun in einer Spin-Off-Firma vorbereitet wird, beginnen erste klinische Studien. „In sechs bis acht Jahren könnten wir einen brauchbaren Impfstoff in der Hand haben“, so Gerhards Prognose.

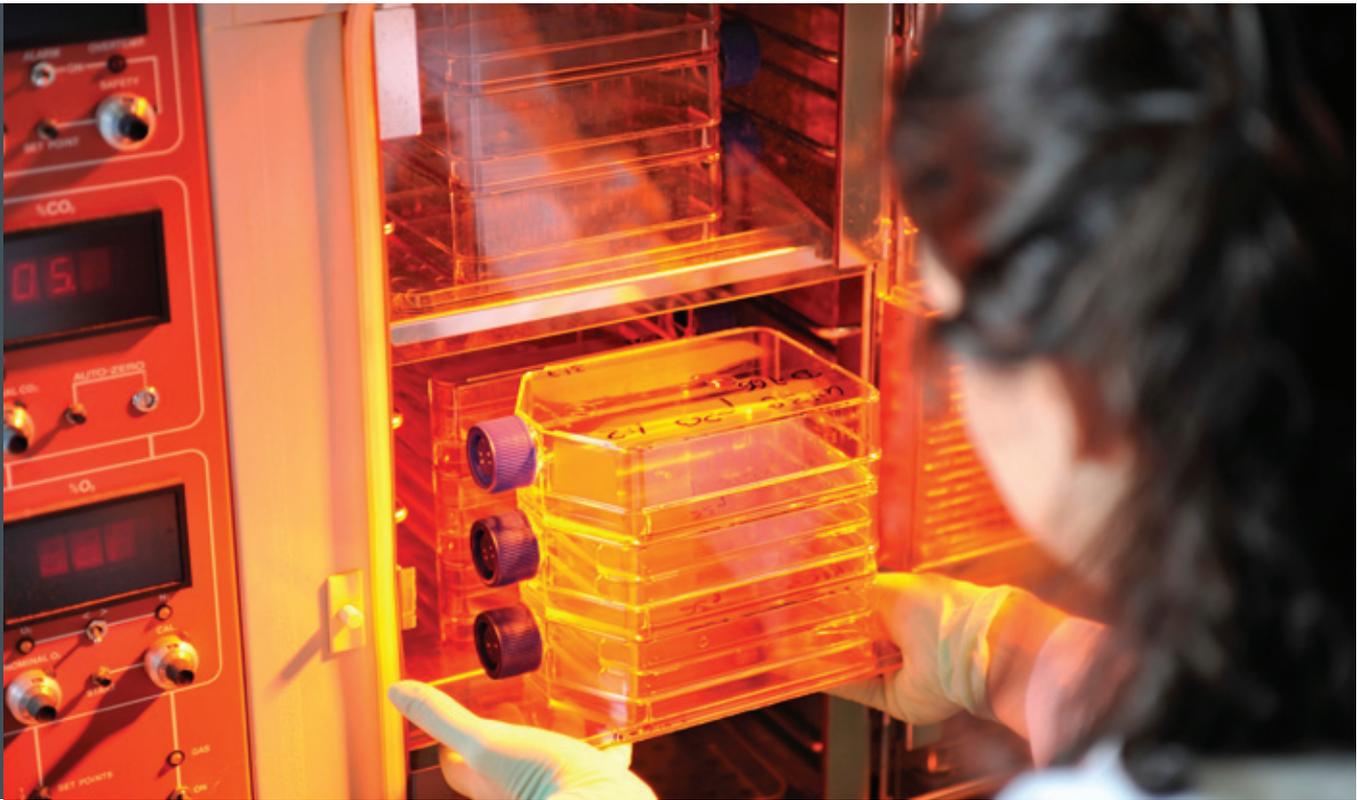
Im Bereich der Diagnostik suchen DZIF-Forscher nach Biomarkern, die Aufschluss über die individuelle Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Darmerregern geben. Daraufhin sollen neue Therapien entwickelt werden, um die Darmflora zu schützen und/oder das körpereigene Immunsystem zu stärken. Ein weiterer Ansatz liegt in der Mikrobiomforschung. DZIF-Wissenschaftler untersuchen hier die Zusammensetzung und Funktion der natürlichen Magen-Darm-Flora sowie ihre Rolle bei der Entstehung von gastrointestinalen Erkrankungen.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Die Patientenrekrutierungsphase der SPECTRUM-Studie soll abgeschlossen werden. Die Studie zielt auf die Identifizierung von Komponenten des Darmmikrobioms, welche das Risiko einer Infektion mit *Clostridium difficile* beeinflussen.
- Die klinischen Studien (Phase I) mit dem Impfstoffkandidaten gegen *Helicobacter pylori* sollen beginnen.
- Die Screeningphase für die Mehrzahl der Pathoblocker-Targets soll abgeschlossen werden.



Koordinator:
Prof. Dr. Sebastian Suerbaum
Hannover



Zellkulturen im Inkubator (im Bild: Dr. Chiara Rancan).

18 | Infektionen im immungeschwächten Wirt

Anfällige schützen – Abwehr unterstützen

Dank medizinischen Fortschritts mit Tumorthérapien, Transplantations- und Intensivmedizin haben sich die Überlebenschancen vieler Patienten verbessert. Doch diese Therapien schwächen oft das Immunsystem und machen Betroffene anfälliger für Infektionskrankheiten. Im DZIF-Forschungsbereich „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ entwickeln Wissenschaftler neue Methoden, um anfällige Patienten vor Infektionen zu schützen und deren Immunabwehr zu unterstützen.

Ältere Menschen und Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Krebs oder Diabetes haben eine geschwächte Infektionsabwehr. Aufgrund der demografischen Entwicklung wird die Anzahl an immungeschwächten Patienten in den Kliniken steigen. Normalerweise harmlose Erreger

können für sie lebensbedrohlich werden und sind mit gängigen Antibiотика kaum noch zu behandeln. DZIF-Forscher analysieren die Veränderungen des Abwehrsystems bei immungeschwächten Patienten, denn sie sind eine der Hauptursachen für die Entwicklung von Krankheiten.



Das virale Protein LMP2A (violett) verändert die Zusammensetzung der Oberfläche der infizierten Zelle. Auf diese Weise wird die Erkennung der Infektion durch Abwehrzellen des Immunsystems (T-Zellen) reduziert.

Abwehrmechanismen aufgedeckt

Dafür wurde am DZIF 2015 die Forschungsgruppe „Immunkontrolle von Virusinfektionen“ unter der Leitung von Dr. Andreas Moosmann am Helmholtz Zentrum München eingerichtet. „Ein großes Problem stellen latente Infektionen mit Viren dar“, erklärt Moosmann. Dazu zählt etwa das Epstein-Barr-Virus (EBV), dessen Erstinfektion oft symptomlos verläuft. Gesunde Infizierte halten das Virus mit ihrer körpereigenen Abwehr unter Kontrolle; es bleibt aber latent in den Zellen. Wird die Abwehr durch Therapien geschwächt, kann sich das Virus unkontrolliert vermehren und zur Entstehung von Krebserkrankungen beitragen. Diesen Mechanismus haben Moosmann und sein Team mit Blick auf die T-Lymphozyten aufgeklärt. Diese „T-Zellen“ können Virusantigene auf der Oberfläche der infizierten Zelle erkennen und sie zerstören oder zumindest die Virusvermehrung verhindern. Davor schützt sich das EB-Virus effektiv mit einer Art „Tarnkappe“, die das Virus für die zerstörerischen T-Zellen unsichtbar macht. Wie Moosmann und seine Kollegin Dr. Chiara Rancan feststellten, ist dafür das virale Protein LMP2A verantwortlich. „Wir hoffen, damit auch neue Ansatzpunkte für Therapien zu finden“, sagt Moosmann.

Abwehr unterstützen mit adoptiver Zelltherapie

Solche neuartigen Behandlungsansätze verfolgt auch Prof. Dirk Busch, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene an der TU München. Busch und sein Team entdeckten so genannte „zentrale T-Gedächtniszellen“ (Central Memory T cells/TCMs), die Eigenschaften wie Gewebestammzellen haben. Wenn man Patienten mit geschwächtem Immunsystem Erregerspezifische TCMs von einem Spender überträgt, können sie die Abwehr gegenüber bestimmten Infektionserregern wie Zytomegalievirus (CMV) oder EBV vollständig wiedererlangen. Ähnlich wie bei einer passiven Impfung wird so die Immunabwehr des Patienten durch die Spenderzellen gezielt gestärkt. Gemeinsam mit US-Kollegen und Industriepartnern (Juno Therapeutics) entwickelten die Forscher Verfahren, um TCMs von Spendern für die klinische Anwendung aufzubereiten. „Wir glauben, dass man vor allem die richtigen Ausgangszellen auswählen muss, um opti-

male Zellprodukte für die Therapie herzustellen“, ist Busch überzeugt. Sie werden nun im Rahmen des DZIF-Projekts: „Prophylactic Adoptive Transfer of Central memory T cells (PACT)“ in ersten klinischen Studien erprobt. Busch ist sicher: „Prinzipiell kann eine einzige T-Zelle ausreichen, um einem Patienten einen wirksamen und dauerhaften Immunschutz gegen bestimmte Erreger oder Tumorantigene zu übertragen.“

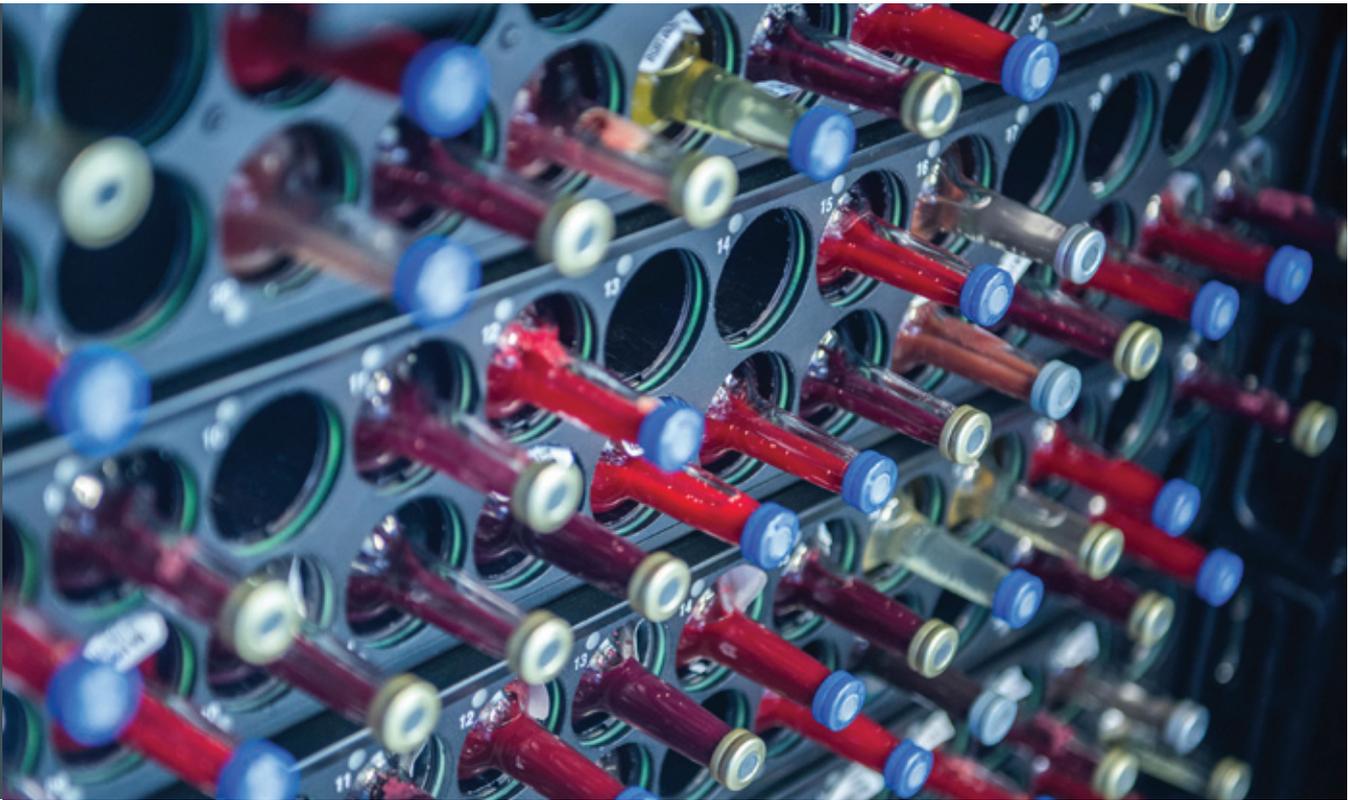
Im Forschungsschwerpunkt „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ wird außerdem eine nationale Transplantationskohorte aufgebaut. Hierzu sammeln DZIF-Wissenschaftler klinische Daten und biologische Proben von transplantierten Patienten in ganz Deutschland. Damit untersuchen sie, welche Faktoren Einfluss auf die Infektanfälligkeit und Funktion der Organe haben. Außerdem forschen sie nach diagnostischen Biomarkern, mit denen man das Infektionsrisiko abschätzen kann, und entwickeln neue Antiinfektiva gegen besonders häufige Viruserkrankungen bei immungeschwächten Patienten.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Identifikation neuer Biomarker, mit denen das erregerspezifische Infektionsrisiko immungeschwächter Patienten abgeschätzt werden kann.
- Signifikante Steigerung der Sammlung von Patienten- und Bioproben in der DZIF-Transplantationskohorte nach Abschluss der Pilotphase.
- Identifikation neuer Inhibitoren für klinisch relevante Virusinfektionen bei Immunsuppression.
- GMP-Herstellung der Komponenten für einen neuen EBV-Impfstoff.
- Beginn einer adoptiven T-Zell-Therapiestudie zur prophylaktischen Behandlung von Infektionen bei allogener Stammzelltransplantation (PACT Trial).



Koordinator:
Prof. Dr. Dirk Busch
München



Ein ganz besonderer Saft: Blutkulturflaschen im Inkubator.

20 | Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien

Gegen die Ausbreitung von Antibiotika-Resistenzen

In Deutschland infizieren sich jährlich rund eine halbe Million Menschen im Krankenhaus mit Bakterien. Ihre Behandlung erfordert nicht nur viel Zeit, sie kostet auch Milliardenbeträge. Bis zu 15.000 Patienten im Jahr sterben an Krankenhausinfektionen, schätzt das Nationale Referenzzentrum für die Überwachung von nosokomialen Infektionen. Hier spielen Erreger, die gegen Antibiotika resistent sind, eine große Rolle. DZIF-Wissenschaftler im Bereich „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ untersuchen, wie Antibiotika-Resistenzen entstehen und mit welchen Strategien man sie vermeiden kann.

Im Krankenhaus erworbene, sogenannte nosokomiale Infektionen ereignen sich oft auf Intensivstationen, bei frisch operierten oder geschwächten Patienten. Da diese Patienten gefährdet sind, bekommen sie häufig frühzeitig Antibiotika. Doch die Erreger entwickeln zunehmend

Resistenzen; gängige Mittel werden wirkungslos. Ein unsachgemäßer Gebrauch von Antibiotika in Human- und Veterinärmedizin begünstigt zusätzlich die Entwicklung von Resistenzen. Mangelnde Hygiene sowie globale Mobilität beschleunigen ihre Ausbreitung. Gegen viele



Multiresistente Enterobakterien in einer Petrischale nachgewiesen.

resistente Erreger, wie Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien (MRSA) und sogenannte ESBL-Enterobakterien, die eine Betalaktamase mit erweitertem Spektrum produzieren, helfen oft nur Reserveantibiotika.

Resistenzgen gegen Reserveantibiotikum gefunden

Doch auch gegen die sogenannte Reserveantibiotika machen Bakterien mobil. DZIF-Wissenschaftler um Dr. Can Imirzalioglu von der Universität Gießen machten eine überraschende Entdeckung: Sie spürten das „mcr-1-Gen“, das Bakterien gegen das Reserveantibiotikum Colistin resistent macht, auch in Deutschland auf. Eine menschliche Probe aus dem Jahr 2014 enthielt ein mcr-1-Gen tragendes Bakterium, welches nicht nur gegen Colistin resistent war, sondern auch Resistenzen gegen fast alle anderen Reserveantibiotika zeigte. Alarmierend findet Imirzalioglu, „dass diese Resistenzgene auch zwischen unterschiedlichen Bakterien übertragbar sind und sich so leicht verbreiten können.“ Der Mikrobiologe macht dafür Plasmide verantwortlich, kleine ringförmige DNA-Moleküle, die in Bakterien vorkommen und sich leicht übertragen lassen. Voraussetzung für die schnelle Identifizierung des mcr-1-Gens war die Suche in einer großen Datenbank, die Gensequenzen multiresistenter Bakterien von Mensch und Tier enthält. In der Tiermedizin wird Colistin in Deutschland häufiger verwendet. Das mcr-1-Gen wurde bereits 2010 in isolierten Proben nachgewiesen. Dr. Imirzalioglu hält eine Übertragung vom Tier auf den Menschen für möglich. Seine Konsequenz daraus: „Wir sollten den Einsatz von Colistin in der Tiermast reduzieren.“

Reduktion von Antibiotika reduziert Resistenzdruck

Tragen Patienten auch außerhalb des Krankenhauses multiresistente Keime bzw. bringen sie die Erreger bereits in das Krankenhaus mit? Dieser Frage gingen DZIF-Wissenschaftler um Dr. Axel Hamprecht und Prof. Harald Seifert an der Universität Köln im Rahmen der Antibiotika-Therapie-Optimierungs-Studie (ATHOS) nach. Sechs deutsche Universitätskliniken beteiligten sich an der Studie unter Federführung der Kölner Mikrobiologen. Über 4.000 Erwachsene wurden bei der Klinikaufnahme anhand von Stuhlproben oder Rektalabstrichen auf resistente Darm-

bakterien untersucht. Besonderes Augenmerk legten die Forscher auf sogenannte 3. Generations-Cephalosporin-resistente Enterobakterien (3GCREB) sowie Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE). Um ursächliche Faktoren für solche Keime aufzudecken, beantworteten die Patienten ergänzend einen Fragenkatalog zu Klinikaufenthalt oder Lebensgewohnheiten. „Patienten nach Antibiotika-Einnahme und Reisende außerhalb Europas sind gefährdeter“, nennt Hamprecht zwei Ergebnisse. Überraschend sei, dass fast zehn Prozent der Studienteilnehmer schon bei Klinikaufnahme 3GCREB-Träger waren. „Bei so vielen Betroffenen funktioniert die Strategie einer Isolation innerhalb des Krankenhauses nicht mehr; zudem gibt es bei 3GCREB im Gegensatz zu MRSA keine etablierten Sanierungsmöglichkeiten.“ Stattdessen empfiehlt Hamprecht bessere Hygienemaßnahmen in Kliniken und Praxen, eine Reduktion der Antibiotika-Gaben und mehr Schulungen für Ärzte.

Der DZIF-Forschungsbereich arbeitet außerdem aktiv in der Prävention und erarbeitet Empfehlungen für Antibiotic-Stewardship-Programme auch außerhalb von Krankenhäusern. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie unterstreichen die Bedeutung der Kontrolle der Antibiotika-Gabe bei niedergelassenen Ärzten.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Neue Substanzen zur vollständigen Beseitigung (Eradikation) von Staphylokokken sollen entwickelt und untersucht werden.
- Die Effektivität einer Kontakt-Isolation auf die Verbreitung von Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE) wird ermittelt.
- Ein System zur Überwachung des monatlichen Antibiotikaverbrauchs in teilnehmenden Zentren soll aufgebaut werden.



Koordinatorin:
Prof. Dr. Evelina Tacconelli
Tübingen



DZIF-Forscher um Achim Hörauf (hier im Bild mit Patientinnen in Afrika) entwickeln ein Mittel gegen Wurminfektionen, die in Afrika weit verbreitet sind.

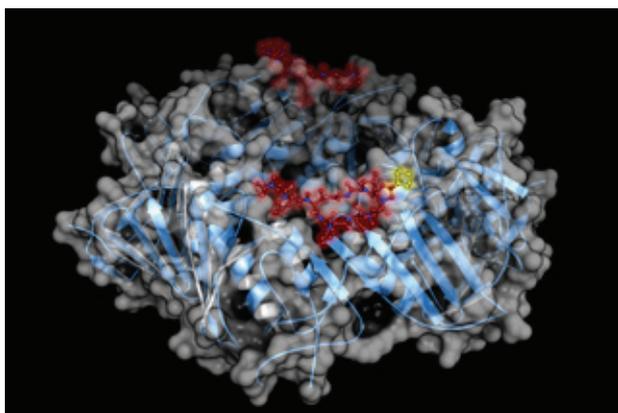
22 | Neuartige Antiinfektiva

Auch alte Schätze neu entdeckt

Antibiotika zählen zu den größten Erfolgen der Medizin. Sie haben die Lebenserwartung der Menschen erhöht und vielen Infektionskrankheiten ihren Schrecken genommen. Doch immer häufiger entwickeln Erreger Resistenzen, die das „Wundermittel“ wirkungslos machen. Neue Antibiotika werden dringend benötigt. DZIF-Wissenschaftler im Forschungsbereich „Neuartige Antiinfektiva“ suchen systematisch nach alternativen Zielstrukturen für Antibiotika. Sie entwickeln neue Wirkstoffkandidaten und Mittel, die unsere natürliche Immunabwehr unterstützen.

Mitte des vergangenen Jahrhunderts wurden zahlreiche Antibiotika-Klassen eingeführt. In den letzten Jahren kamen jedoch kaum neue hinzu. Die Suche nach Substanzen mit einem neuen Wirkprinzip ist aufwändig, die Chancen, sie zu finden, sehr klein. In automatisierten Screening-Verfahren durchsuchen DZIF-Forscher umfangreiche Naturstoff-

Sammlungen nach brauchbaren Substanzen. Außerdem beteiligen sie sich an Forschungs Kooperationen zwischen Wissenschaft, öffentlichen Einrichtungen und Industrie. Im Rahmen dieser Product-Development-Partnerships (PDP) entwickeln DZIF-Wissenschaftler gemeinsam mit Unternehmen Wirkstoffkandidaten, meistens ältere, weiter.



Griselimycine wirken auch gegen multiresistente Tuberkulose-Erreger. Die Substanz (Kugel-Stab-Modell) bindet an die sog. DNA-Klammer, ein Protein, das wichtig ist für die DNA-Replikation der Bakterien. Durch die Bindung (im Bild oben und mittig) können diese sich nicht mehr vermehren.

Rohdiamant gegen Tuberkulose geschliffen

DZIF-Forscher am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Saarbrücken, und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig, haben gemeinsam mit Wissenschaftlern der Firma Sanofi den dort identifizierten Wirkstoff Griselimycin zur Behandlung der Tuberkulose (TB) optimiert. Die TB-Behandlung erfordert eine monatelange Einnahme mehrerer Antibiotika. Wird sie unterbrochen, treten Resistenzen gegen die Wirkstoffe auf. Die Krankheit bricht erneut aus. Das Potenzial Griselimycins als Tuberkulosemittel wurde schon in den 1960er Jahren entdeckt, seine Weiterentwicklung aber zurückgestellt. „Wir haben die Arbeiten wieder aufgenommen und die Muttersubstanz so optimiert, dass sie hervorragende Aktivität auch gegen multiresistente Tuberkulose-Erreger zeigt“, erklärt Prof. Rolf Müller, Leiter der Abteilung „Mikrobielle Naturstoffe“ am HIPS und Koordinator der „Natürlichen Wirkstoffbibliothek“ im DZIF. „Die Substanz unterdrückt im Erreger die Aktivität des Enzyms DNA-Polymerase, welches die Erbinformation in der Zelle vervielfältigt“, erklärt Müller. Ohne diese Aktivität könnten sich die Bakterien im Körper nicht mehr vermehren. Dieser Wirkmechanismus unterscheidet sich von bisherigen Tuberkulose-Mitteln und die Gefahr der Resistenzbildung sei zunächst gering.

Vielseitiges Juwel aus der Natur

Auch DZIF-Wissenschaftler Achim Hörauf und seine Kollegen aus dem Uniklinikum Bonn setzen bei der Entwicklung des Naturstoffs Corallopyronin auf die Kooperation mit der Industrie. Bereits in den 1980er Jahren hatten Forscher am HZI dessen Wirkung gegen Staphylokokken entdeckt.

2009 wiesen Hörauf und sein Team eine Wirksamkeit gegen Würmer aus der Gruppe der Filarien nach. Infektionen mit diesen Würmern führen unbehandelt zur sogenannten Elephantiasis, bei der sich ein Körperteil stark vergrößert. Corallopyronin A schadet den Würmern, indem es deren symbiotischen Partner angreift: „Es zerstört die Bakterien im Innern der Würmer, ohne die Filarien nicht überleben können“, erklärt Hörauf. Der Wirkstoff blockiert in der Bakterienzelle das Enzym RNA-Polymerase, das deren Erbsubstanz vervielfältigt. Durch die Blockade können sich die Bakterien nicht mehr vermehren. „Derzeit befindet sich Corallopyronin A in der vorklinischen Testung, die auch an Hunden oder Mischweinen durchgeführt werden soll, weil deren Stoffwechsel dem des Menschen ähnelt“, so Hörauf. „Die Untersuchungen könnten dann auch für Hersteller von Tierarzneimitteln interessant sein und zur Behandlung von Hundefadenwürmern eingesetzt werden“, meint Hörauf.

Eine weitere Entdeckung gelang DZIF-Forschern aus Bonn mit „Teixobactin“. Als Teil eines internationalen Wissenschaftler-Teams deckten sie das Wirkprinzip der antibiotischen Substanz auf, die gegen ein breites Spektrum von Erregern wirkt. Mit den „Cystobactamiden“ fanden DZIF-Kollegen aus dem HIPS und HZI sogar eine neue Antibiotika-Stoffklasse, die auch gegen gramnegative Bakterien einsetzbar sein könnte.

Ziele für 2016 auf einen Blick

- Im Rahmen der Präklinik soll ein erster Nachweis der antibiotischen Wirksamkeit der Aminochelocardine im Tiermodell erbracht werden.
- Nach erfolgreicher Wirksamkeitsprüfung von Corallopyronin A soll, in Vorbereitung der GLP-präklinischen Testung, ein neues Produktions- und Reinigungsprotokoll erarbeitet werden.
- Es sollen erste „Proof of Concept“-Studien zur antiviralen Aktivität von selektiven RIG-I- und TLR8-Liganden durchgeführt werden.



Koordinator:
Prof. Dr. Hans-Georg Sahl
Bonn

Produktentwicklung

Hilfe auf dem weiten Weg zum Wirkstoff



Bei der Entwicklung eines Impfstoffs gegen MERS arbeiten Wissenschaftler und Produktentwicklung eng zusammen.

24

Der Weg vom Molekül zum Medikament ist mühsam und lang. 95 Prozent der Substanzen scheitern schon im Labor. Für eine erfolgreiche Arzneimittelentwicklung bedarf es wissenschaftlichen, regulatorischen und wirtschaftlichen Know-hows. Die DZIF-Einheit „Produktentwicklung“ bietet den Forschern hier fachkundige Hilfe.

Die DZIF-Infrastruktur „Produktentwicklung“ (PDU) ist eng mit den Forschungsbereichen des Zentrums verzahnt. Im regelmäßigen Austausch weist die PDU auf relevante Forschungsergebnisse und aussichtsreiche Wirk- und Impfstoffkandidaten hin und bewertet, welche realistische Chancen auf eine Weiterentwicklung haben. „Wir setzen den Auftrag der translationalen Forschung des DZIF um, indem wir Forschung zu konkreten Produktentwicklungen unterstützen und das Augenmerk auf diese Aspekte lenken“, betont Prof. Klaus Cichutek, der die Arbeiten der PDU koordiniert.

Vom Molekül bis zur Markteinführung begleitet

Dr. Thomas Hesterkamp ist Humanbiologe und Leiter des Translational Project Management Office (TPMO) am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig.

Das TPMO ist eine von zwei organisatorisch separierten Abteilungen der „Produktentwicklung“ und unterstützt bei organisatorischen und kommerziellen Fragen. „Wir planen die weitere Entwicklung, beraten bei Anträgen für Fördermittel oder verhandeln Verträge mit Industriepartnern“, sagt Hesterkamp. Die zweite Abteilung befindet sich am Paul-Ehrlich-Institut in Langen: Das Office for Scientific and Regulatory Advice (OSRA) berät in wissenschaftlich-regulatorischen Angelegenheiten, auch bereits zum frühen Zeitpunkt der „Drug Discovery“. Mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn hat das DZIF 2015 ein weiteres Institut in OSRA eingebunden. Somit hat die PDU regulatorische Expertise zur gesamten Bandbreite an Medikamenten und Medizinprodukten. 2015 haben bereits eine Reihe von Kick-off-Meetings und Beratungsgesprächen zu DZIF-Projekten am BfArM stattgefunden.

Impfstoff kurz vor klinischer Prüfung

Ein Beispiel für die gute Zusammenarbeit von PDU und Forschung im DZIF ist die Entwicklung eines Impfstoffs gegen das „Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus“, das beim Menschen zu einer schweren Atemwegserkrankung führen kann. Nachdem die „MVA-MERS-S-Vakzine“ bereits bei den übertragenden Kamelen wirkt, soll der Impfstoff nun in klinischen Prüfungen am Menschen erprobt werden. Dank der steten Begleitung durch die PDU konnte die Vakzine als Prüfmedikation für die Studie in Kooperation mit einem Impfstoffhersteller rasch produziert werden.



Koordinator:
Prof. Dr. Klaus Cichutek
Langen

Auf Herz und Nieren geprüft



Neue Wirkstoffe werden in der Clinical Trial Unit vor Markteinführung geprüft.

Wie wirkt ein Arznei- oder Impfstoff auf den menschlichen Körper? Vor der Markteinführung werden neue Medikamente sorgsam medizinisch getestet – auch am Menschen. Für diese Prüfungen gibt es spezialisierte klinische Studienzentren. Im DZIF sind diese in einer eigenen Einheit organisiert, der Clinical Trial Unit (CTU).

Klinische Untersuchungen an Menschen sind streng geregelt. Zu jedem einzelnen Schritt gibt es genaue Pläne für Ablauf und Kontrolle. In der CTU folgen sie einem übergreifenden Qualitätsmanagement mit einheitlich hohen Standards. Seit 2012 hat die CTU so über 60 klinische Studien durchgeführt und 68 Machbarkeitsanfragen bearbeitet. Diese Arbeiten koordiniert und verwaltet das „Coordinating Office“ in Köln. Als zentraler Ansprechpartner bietet es Zugang zu vielen wissenschaftlichen Experten.

Auf Wachstum eingestellt

Zur CTU sind 2015 zwei neue klinische Studienzentren hinzugekommen. Unter dem Dach des Netzwerks arbeiten nun 11 deutsche Einrichtungen dieser Art zusammen. Zudem plant die CTU, ihren wissenschaftlichen Beitrag

künftig um eine eigene Studie zu erweitern, die für das DZIF relevant ist: „Es geht um die Pneumokokken-Impfung von Dialyse-Patienten und um die Frage, inwieweit diese vom Immunsystem der geimpften Patienten angenommen wird“, erläutert Vassiliki Dimitriou, Projektmanagerin der CTU.

Auf innere wie äußere Netzwerke ausgerichtet

Darüber hinaus ist die DZIF-Infrastruktur auch für externe Institutionen aus Wissenschaft und Industrie attraktiv. So erproben die DZIF-Zentren nicht nur intern entwickelte Wirkstoffe, sondern bieten diese Dienstleistung auch interessierten Kunden an. Das macht das DZIF zu einem starken Partner für infektiologische Netzwerke weltweit – etwa für die US-amerikanische Antibacterial Resistance Leadership Group (ALRG), die sich auf klinische Forschung rund um Antibiotikaresistenzen konzentriert. „Das DZIF ist das einzige europäische Zentrum, das in diesem bedeutenden Netzwerk berücksichtigt wird“, freut sich Prof. Oliver Cornely, Koordinator der DZIF Clinical Trial Unit.



Koordinator:
Prof. Dr. Oliver Cornely
Köln

Afrikanische Partner-Institutionen

Kooperationen über Kontinente hinweg



Teilnehmer einer klinischen Studie zum Ebola-Impfstoff in Lambarene, Gabun.

26

Infektionskrankheiten wie AIDS, Tuberkulose, Malaria oder Ebola treten vor allem in afrikanischen Ländern gehäuft auf. Um solche Krankheiten vor Ort erforschen zu können, kooperieren DZIF-Wissenschaftler mit „Afrikanischen Partner-Institutionen“. Mit einigen Institutionen arbeiten die Wissenschaftler bereits seit Jahrzehnten erfolgreich zusammen.

DZIF-Wissenschaftler der Universitätskliniken und Tropenmedizinischen Institute in Hamburg, Heidelberg, Tübingen und München forschen in unterschiedlichen Projekten gemeinsam mit afrikanischen Kollegen in renommierten wissenschaftlichen Einrichtungen in Ghana, Gabun, Burkina Faso und Tansania.

Kostbare Kontakte vor Ort

Dank der Kontakte zu den Afrikanischen Partner-Institutionen bieten sich den Wissenschaftlern vor Ort beste Voraussetzungen für ihre empirischen Arbeiten: Unterkünfte, moderne Labore sowie Infrastrukturen und geschultes Personal für klinische Studien stehen bereit. Die Ein- und Ausführmodalitäten für Material und Proben sind aufgrund jahrelanger Erfahrung bekannt. Auch epidemiologische Untersuchungen, in denen die zeitliche und räumliche

Verteilung von Erregern in betroffenen Gebieten erfasst werden, sind Teil der Arbeiten in Afrika.

Klinische Studien mit kundigen Kollegen

Eine Erfolgsgeschichte dieser Partnerschaften sind die klinischen Studien zur Wirksamkeit und Dosierung des Ebola-Impfstoffkandidaten „rVSV-ZEBOV“ in Gabun. „Wir wissen nicht, wann und wo, aber der nächste Ebola-Ausbruch wird kommen. Für diesen Fall wird dieser Impfstoff eingesetzt werden, weil er der erfolgversprechendste und am weitesten entwickelte ist“, so Prof. Peter Kremsner, Direktor des Instituts für Tropenmedizin am Universitätsklinikum Tübingen. Ein weiteres Beispiel für gelungene Kooperationen sind die epidemiologischen Studien zur Untersuchung von „Fieber unklarer Genese“, die zusammen mit allen vier afrikanischen Partnern durchgeführt werden. So statteten DZIF-Forscher der Universität München gemeinsam mit Kollegen aus dem Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr ein Labor in Tansania mit neuester molekularer Diagnostik aus und schulten Mitarbeiter vor Ort. „Unsere tansanischen Partner haben über 1.000 Patienten mit Fieber unbekannter Herkunft im Krankenhaus untersucht“, beschreibt Dr. Gerhard Dobler vom Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr. Ursachen von fieberhaften Erkrankungen waren neben Malaria auch bakterielle Infektionen, zum Beispiel Typhus. Die Forscher konnten außerdem durch Stechmücken übertragene Erreger nachweisen, wie Dengue-, Rifttal-Fieber- und Chikungunya-Virus.



Koordinator:
Prof. Dr. Jürgen May
Hamburg

Wachsende Bestände an Naturstoffen



Leistungsfähige massenspektrometrische Plattformen werden benötigt, um neue Naturstoffe zu entdecken.

In der „Natürlichen Wirkstoff-Bibliothek“ des DZIF werden Stoffe aus Bakterien, Pilzen und Pflanzen gesammelt, isoliert und charakterisiert. Das Interesse der Forscher richtet sich insbesondere auf Substanzen aus Mikroorganismen, die ein hohes Potenzial zur pharmazeutischen Weiterentwicklung haben.

Erst kürzlich wurden die Bestände der „Natürlichen Wirkstoff-Bibliothek“ signifikant erweitert – insbesondere durch Sammlungen von bakteriellen Wirkstoffen anderer DZIF-Standorte. Die Zahl hat sich damit auf 600 Naturstoffe verdoppelt. Ziel ist es, alle DZIF-Bestände an einem Ort zusammenzuführen und zu lagern. So wird gewährleistet, dass die Substanzen qualitätsgesichert bei bis zu -80°C in definierten Lösungsmitteln aufbewahrt werden. Barcodiert sind sie über Roboter zugänglich und stehen allen DZIF-Einrichtungen zur Verfügung.

Erste Schritte auf dem Weg zum Arzneimittel

In Zusammenarbeit mit den DZIF-Forschungsbereichen wurden bereits zahlreiche Screens mit spezifischen Substanzen durchgeführt. Sie befinden sich mittlerweile in der „Hit-to-Lead“-Phase, also in der Bewertung auf ihre potenzielle Verwendbarkeit als Medikament. Zukünftig

sollen kleine Moleküle für die Entwicklung antiviraler Medikamente stärker in das Blickfeld der Wissenschaftler rücken.

Gute Aussichten auf Markteinführung

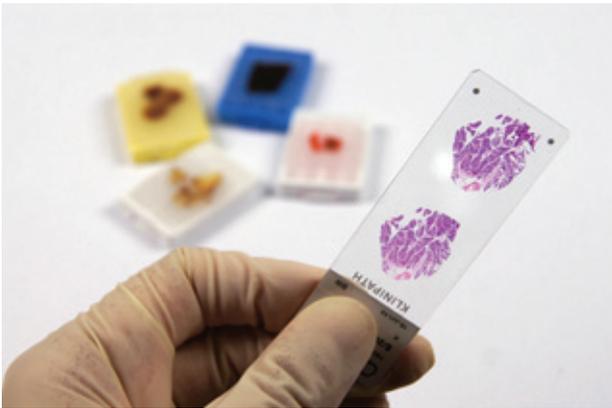
Für eine von ihnen entdeckte Substanzklasse, die Cystobactamide, erhielten DZIF-Wissenschaftler 2015 eine wichtige Förderung durch die „Innovative Medicines Initiative“ (IMI) in dem Projekt „European Gram-negative Antibacterial Engine“ (ENABLE). Hierbei handelt es sich um eine ganz neue Wirkstoffklasse zur Bekämpfung gramnegativer Krankenhauskeime. „Wir freuen uns, dass wir mit den Cystobactamiden zu den Wenigen gehören, die zu diesem renommierten Entwicklungsprogramm zugelassen wurden. Damit haben wir realistische Chancen, dass die Substanz weiterentwickelt wird und auf den Markt kommen könnte“, fasst Prof. Rolf Müller vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) den Erfolg seiner Arbeitsgruppe zusammen.



Koordinator:
Prof. Dr. Rolf Müller
Braunschweig/Saarbrücken

Biobanken

Gesammelt, dokumentiert und gelagert



Sorgfältig begutachtet werden die Proben der DZIF-Biobanken.

28

Viele Studien in der Infektionsforschung erfordern Proben von Zellen, Geweben oder Körperflüssigkeiten. Diese Biomaterialien lagern qualitätsgesichert und systematisch dokumentiert in Biobanken. Das DZIF verfügt über eine eigene Biobanking-Infrastruktur. Deren Experten beraten DZIF-Wissenschaftler bei der Auswahl und Verwendung der Proben.

„Wir haben schon viele DZIF-Kollegen aus verschiedenen Fachgebieten in ihren Forschungsprojekten unterstützt“, sagt Prof. Peter Schirmacher, Koordinator der Infrastruktur „Biobanken“. Innerhalb dieser DZIF-Einrichtung besteht eine Koordinierungsstelle und eine Technologie-Plattform. Mit ihrer Hilfe können bereits bestehende und neue Sammlungen von Proben zusammengeführt werden. Dieses wird noch unterstützt durch das seit Ende 2015 im Aufbau befindliche zentrale DZIF-Bioproben-Register und der damit verbundenen Software.

Proben, Patientendaten und Pathogene

Die Leitung des DZIF-Biobankings hat der Standort Heidelberg inne. Hier befindet sich auch die DZIF-Gewebebank, wo Gewebeproben von infizierten Patienten gesammelt werden. Im Helmholtz Zentrum München befinden

sich hingegen die flüssigen Proben wie Serum, Plasma, Urin oder Speichel. Krankheitserreger und Wirkstoffproduzierende Bakterien lagern bei der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig. Ihre Bestände umfassen über 27.000 verschiedene Bakterien-Stämme, allein 600 speziell für das DZIF. Ab 2016 ist die Pathogen-Biobank eine eigenständige Infrastruktur im DZIF.

In Kooperation mit der TU München erstellt die DSMZ seit 2015 eine Bakteriensammlung aus der Darmflora von Mäusen. Das „Maus-Mikrobiom“ ähnelt dem des Menschen und dient der Erforschung von Immunreaktionen im Darm. Zusammen mit dem Forschungsbereich „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ entsteht eine Sammlung von Daten und Proben transplanteder Patienten. Daraus wird eine nationale Transplantationskohorte zusammengestellt. So können medizinische Daten und biologische Proben von transplantierten Patienten in ganz Deutschland gesammelt werden. Sie sind eine wichtige Grundlage für spätere Studien.

National und international vernetzt

Darüber hinaus verstärkte die DZIF-Einheit ihren Austausch mit anderen Biobanken: Innerhalb des Netzwerks Deutscher Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) initiierte es die Arbeitsgruppe Biobanking & IT. Unter Federführung der DZIF-Kollegen erarbeitet sie Vorschläge für ein einheitlicheres Handeln in den DZG. „Wir haben abgestimmte Vorgehensweisen für das IT-System, die Probenlagerung und die Qualitätskontrolle erarbeitet“, nennt Prof. Schirmacher Beispiele.



Koordinator:
Prof. Dr. Peter Schirmacher
Heidelberg

Software, Service und Seminare für Infektionsforscher



Große Nachfrage erfuhren die Metagenomik-Workshops der Bioinformatik im vergangenen Jahr.

Eine wichtige Aufgabe der DZIF-Infrastruktur „Bioinformatik“ ist die Unterstützung der Wissenschaftler bei der Auswertung und Interpretation der gewonnenen Daten aus der Infektionsforschung. Dafür stellen die Bioinformatiker „intuitive“ Software oder Analyse-Pipelines bereit und vermitteln Wissen im Rahmen von Bioinformatik-Seminaren und Workshops.

Die praktische Nutzung von Seminarinhalten und Software im Forschungsalltag liegt Andreas Bremges besonders am Herzen. Der Projektmanager der „Bioinformatik“ am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig schafft gemeinsam mit Kollegen die Voraussetzungen dafür: Sie entwickeln und testen Bioinformatik-Programme und installieren benötigte Software auf DZIF-Servern. Alle DZIF-Wissenschaftler können diese entweder herunterladen und selbstständig nutzen oder Zugang zu den Servern beantragen. Um die Service-Angebote noch stärker zu bündeln, wird die Infrastruktur mit den bisherigen Standorten in Gießen und Braunschweig künftig am HZI zusammengeführt.

Programmieranleitung für alle Zwecke

In Schulungen vermitteln die Bioinformatiker praxiso-

rientiertes Basiswissen für sämtliche Programme. Teilnehmende Wissenschaftler bringen selbst Aufgaben aus ihrem Forschungsalltag mit. Bei der Betrachtung des gastrointestinalen Mikrobioms geht es beispielsweise darum, die Artenvielfalt innerhalb einer mikrobiellen Gemeinschaft zu analysieren. „Die Wissenschaftler lernen dort zum Beispiel, wie das Zusammensetzen größerer DNA-Sequenzen funktioniert oder wie funktionelle Genomanalysen und Datenbankvergleiche durchgeführt werden“, erklärt Bremges.

Workshops für interne und externe Wissenschaftler Die Zahl der regelmäßig veranstalteten DZIF-Workshops wurde 2015 gegenüber dem Vorjahr erweitert und soll noch ausgebaut werden. Highlight für die DZIF-Bioinformatiker im Jahr 2015 war der Metagenomik-Workshop, bei dem auch renommierte externe Experten referierten. Die steigenden Teilnehmerzahlen zeigen den Bedarf an Fortbildungen dieser Art – auch von externen Forschern und Stipendiaten der DZIF-Academy.



Koordinatorin:
Prof. Dr. Alice McHardy
Braunschweig

DZIF-Academy

Die beste Förderung für den besten Nachwuchs



Die DZIF-Academy bietet jungen Ärzten und Wissenschaftlern Karrierechancen in der Infektionsforschung.

30

Für die Wissenschaftler von morgen setzt das DZIF auf eine intensive Nachwuchsförderung. Die DZIF-Academy bietet ausgewählten Medizinern und Naturwissenschaftlern gezielte Weiterbildung und Karrierechancen in der Infektionsforschung.

Die DZIF-Academy koordiniert ein breites Aus- und Weiterbildungsprogramm und unterstützt gezielt die Karriere junger Mütter und sogenannter „Clinician Scientists“ – vom Medizinstudenten bis zum Facharzt. Von der Technischen Universität München aus kümmert sich die Academy um die Auswahl und Betreuung der Stipendiaten. Die Förderung findet individuell an verschiedenen DZIF-Standorten statt. Allein 2015 unterstützte die Academy insgesamt 33 Stipendiaten in vier verschiedenen Programmen.

Karrieren strukturiert fördern

Im Förderprogramm „Clinical Leave“ unterstützt die DZIF-Academy Ärzte, die sich für eine wissenschaftliche Karriere in der Infektionsforschung qualifizieren möchten. „Dies ist unser erfolgreichstes Programm“, freut sich Cauleen Noël, Projektmanagerin der DZIF-Academy. Beim „Labor-Rotationsprogramm“ bekommen Stipendiaten Einblick in neue Methoden und andere Labore. Mutterschafts-Stipendien

erleichtern Forscherinnen die Vereinbarkeit von Beruf und Familie. Doktoranden-Stipendien vergibt die Academy an Medizinstudenten und Ärzte, die den Dokortitel oder den international anerkannten PhD-Abschluss erlangen möchten. Die „DZIF-Frühjahrs-, Sommer-, und Herbstschulen“ dienen der Vernetzung und Fortbildung des Nachwuchses. Spezial-Kurse, die gemeinsam mit den DZIF-Experten organisiert und durchgeführt werden, vermitteln Grundkenntnisse in unterschiedlichen Bereichen – von Bioinformatik über klinische Studien bis hin zur Wissenschaftskommunikation.

Von den Experten lernen

Dr. Gabor Dunay schwärmt von so einer Karriere als „Clinician Scientist“. Seine Doktorarbeit schloss der Mediziner mit „summa cum laude“ ab. Neben der Praxis aus der Inneren Medizin brachte er auch Erfahrungen in der Infektionsforschung mit. Die „HIV-Forschung hat mich fasziniert“, erzählt Dunay. Er wollte bei einem der führenden Institute an der Erforschung der HIV-Heilung mitwirken. Den Ansatz mit molekulargenetischen Methoden, den Prof. Joachim Hauber und sein Team am Heinrich-Pette-Institut in Hamburg (HPI) verfolgen, fand Dunay so spannend, dass er eine Initiativ-Bewerbung schickte. Wenige Monate später startete er als DZIF-Stipendiat. Mit Hauber und Doktorvater Dr. Julian Schulze zur Wiesch am Uniklinikum Hamburg-Eppendorf stehen ihm zwei renommierte Mentoren für seine PhD-Arbeit zur Seite, wenn er als einer der ersten Absolventen das MD/PhD-Programm abschließt. Auf die Arbeit am Patienten will er nicht verzichten: „Ich wollte schon immer Arzt und Forscher sein“, so Dunay entschlossen.



Koordinatorin:
Prof. Dr. Ulrike Protzer
München

One Health: Mensch – Tier – Umwelt



Viren können auch von Wildvögeln auf den Menschen übertragen werden.

Im DZIF arbeiten Wissenschaftler aus Forschungsinstituten, Unikliniken und Ressortforschungseinrichtungen zusammen. Dabei findet in einigen Projekten ein enger Austausch zwischen Naturwissenschaftlern, Human- und Tiermedizinern statt, der dem „One-Health-Gedanken“ gerecht wird: Die infektiologischen Herausforderungen betreffen Mensch, Tier und Umwelt gleichermaßen.

Wie eng die Zusammenhänge zwischen Mensch, Tier und Umwelt sind, macht beispielsweise das Problem der Antibiotikaresistenzen mehr als deutlich: Der vermehrte Antibiotika-Einsatz in der Nutztierhaltung ist unter anderem für die Zunahme an resistenten Keimen verantwortlich. Darüber hinaus sind viele neu auftretende Infektionskrankheiten auf eine Erreger-Übertragung von Tieren auf Menschen, sogenannte Zoonosen, zurückzuführen.

Frühwarnsystem für neue Infektionen beim Menschen

Prof. Martin Groschup vom Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) erläutert dieses Vorgehen am Beispiel seines Wildvogel-Monitoring-Projektes: „Wir untersuchen Proben von Krähen, Amseln und vielen anderen Vögeln auf Hinweise für Infektionen mit Viren, die auch auf Menschen über-

tragbar sind. Viren, die zum Beispiel durch die Klimaänderung und den globalen Handel und Wandel nach Deutschland eingeschleppt werden können“, erklärt der Tierarzt. „Hierzu gehören Flaviviren wie das Westnilfiebertvirus oder auch das Zikavirus, Gelenkentzündungen- und Enzephalitiden-verursachende Alphaviren, Influenzaviren wie auch eine Vielzahl unterschiedlicher Bunyaviren.“ Die Forscher am FLI können aus ihrer jahrelangen Erfahrung erkennen, ob bei den Wildvögeln neue Viren oder altbekannte Viren mit plötzlich höherem Krankheitspotenzial für den Menschen auftreten. Damit haben sie eine Art „Frühwarnsystem“ bei Tieren entwickelt. Sie arbeiten dabei eng mit Kollegen aus dem Forschungsbereich „Neu auftretende Infektionskrankheiten“ im DZIF zusammen, damit deutlich früher Maßnahmen gegen neue Infektionskrankheiten beim Menschen eingeleitet werden können.

Verstärkung für das DZIF

Seit Juni 2015 wird die Expertise im DZIF durch drei neue Mitgliedseinrichtungen verstärkt: Das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) mit Hauptsitz auf der Ostseeinsel Riems ergänzt das DZIF im Bereich der Tiergesundheit. Das Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin beschäftigt sich mit der Vorbeugung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Bonn ist für die Zulassung von Arzneimitteln und für die Regulierung klinischer Tests zuständig. Mit diesen Instituten konnte das DZIF seine wissenschaftliche Expertise noch einmal verstärken, um sich der globalen infektiologischen Herausforderung bei Mensch und Tier zu stellen.

DZIF-Highlights 2015

Nachrichten im Fokus

Januar

Wissenschaftler des DZIF sind an der Entdeckung von zwei neuartigen Antibiotika beteiligt. **Teixobactin** scheint vielversprechend gegen grampositive Bakterien, **Cystobactamide** könnten schon bald gramnegativen Bakterien Paroli bieten.

Mai

Im DZIF schließen sich Wissenschaftler der Universitäten Tübingen, Münster und München zusammen und bereiten gemeinsam mit der Firma Hyglos die klinische Prüfung eines Wirkstoffs gegen den gefürchteten **Krankenhauskeim *Staphylococcus aureus*** vor: Ein hochwirksames Protein aus Bakteriophagen soll die Bakterien innerhalb kürzester Zeit töten.

Februar

Auf einem gemeinsamen **Parlamentarischen Abend** am 2. Februar in Berlin präsentieren die DZG, wie sie die Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis beschleunigen wollen.



April

Die klinische Phase-I-Prüfung eines **potenziellen Impfstoffs gegen das gefürchtete Ebola-Virus** konnte an vier Standorten in Afrika und Europa erfolgreich durchgeführt werden. Das Fazit: Die vorläufigen Ergebnisse zur Verträglichkeit und Sicherheit sowie zur Immunantwort auf den Impfstoff-Kandidaten sind vielversprechend.

Ein internationales Wissenschaftler-Team mit Beteiligung des DZIF und der Uniklinik Köln hat eine **neue Generation von Antikörpern** erstmals an Menschen getestet und konnte zeigen, dass diese breit neutralisierenden Antikörper die Zahl der HI-Viren im Blut von infizierten Personen deutlich reduzierten.

März

Virologen am Heinrich-Pette-Institut in Hamburg haben ein **Mausmodell für die Ebola-Forschung** entwickelt, an dem sich Ebola-Infektionen besser erforschen lassen.



Juni

Das DZIF erhält Zuwachs: **Drei neue Mitgliedseinrichtungen** unterstützen das DZIF künftig in seiner Forschungstätigkeit – das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI), das Robert Koch-Institut (RKI) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM).

Das DZIF ist an einem von fünf neuen afrikanisch-deutschen Forschungsnetzwerken maßgeblich beteiligt. Unter dem Namen „**TB-Sequel**“ fördert das BMBF die Forschung zu Tuberkulose.



Juli

Am 1. Juli startet ein **neues Ausbildungsprogramm für klinische Infektiologen**, das in dieser Form in Deutschland einmalig sein dürfte. Am nördlichsten Standort des DZIF – Hamburg-Lübeck-Borstel – werden nun Bundesländer-übergreifend klinische Infektiologen ausgebildet.

August

Mit einer ungewöhnlichen Behandlungsmethode gelingt es Ärzten an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH), einen Patienten von einer lebensbedrohlichen Durchfallerkrankung zu heilen: Sie transplantierten fremden Stuhl in seinen Darm und konnten so die Erreger der Erkrankung verdrängen. Die **Stuhltransplantation** wird derzeit umfassend im DZIF erforscht.



September/ Oktober

Ein internationales Gremium von Wissenschaftlern evaluiert die Aktivitäten des DZIF seit seiner Gründung 2012 und bescheinigt enorme Fortschritte. Nach dieser **positiven Evaluation** geht das DZIF gestärkt in die zweite Runde.

Dezember

Ein deutsch-niederländisches Forscherteam impft Dromedare erfolgreich gegen das **MERS-Coronavirus**. Sie gelten als Überträger der Infektionskrankheit auf den Menschen. Der Impfstoffkandidat wird im DZIF auch erstmals am Menschen in einer klinischen Phase-I-Studie getestet werden.

November

Erstmals tagen die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) und das DZIF in München gemeinsam. Anlässlich der Jahrestagung erhält **Markus Gerhard**, TU München, den DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung für seine Arbeiten zur Entwicklung eines Impfstoffs gegen *Helicobacter pylori*.





Was lernen wir aus der Ebola-Epidemie? Auf der DZIF-DGI-Jahrestagung wurde dieses Thema öffentlich diskutiert.

Forschung und Entwicklung transparent machen

Das Jahr 2015 war im DZIF in vielerlei Hinsicht spannend. Die Entwicklung von Impfstoffen gegen Ebola- und MERS-Viren wurde im Eiltempo vorangetrieben, neue potenzielle Antibiotika wurden entdeckt, bessere Therapiemöglichkeiten gegen HIV oder Tuberkulose getestet. Diese und weitere zukunftsfähige Entwicklungen hat die Kommunikationsabteilung begleitet und für die Öffentlichkeit aufbereitet. In Zeiten von Ebola, Zika und MERS, Krankenhauskeimen und Multiresistenzen ist es wichtiger denn je, dass die Medien umfassend und zeitnah über laufende Projekte informiert werden.

Infektionskrankheiten gehören wieder zu den Topnachrichten in den Medien. Und das betrifft nicht nur die bereits genannten Themen rund um neu auftretende Infektionskrankheiten. Auf großes Interesse stoßen auch neue Ergebnisse zu den anderen im DZIF erforschten Infektionskrankheiten wie Tuberkulose, Malaria, HIV, Hepatitis

oder auch gastrointestinale Erkrankungen. Mindestens drei Pressemitteilungen hat das DZIF 2015 monatlich veröffentlichten können.

Das DZIF unterstützt das Science Media Center Germany
Die Berichterstattung über medizinische Themen ist nicht



Der neue DZIF-Messestand macht die Translation City über die Grenzen hinaus bekannt.

selten eine Herausforderung. Gerade bei plötzlich auftretenden Infektionskrankheiten, man denke an Ebola oder auch Zika, sind die Journalisten auf schnelle und korrekte Informationen angewiesen. Wer kann verlässlich Auskunft zu einem Thema geben, wer hat die notwendige Expertise? Die DZIF-Pressestelle hilft immer wieder bei der Vermittlung von Experten und wird dabei von vielen Wissenschaftlern im DZIF engagiert unterstützt.

Seit kurzem gibt es in Deutschland außerdem das Science Media Center (SMC) Germany nach britischem Vorbild, dessen Ziel eine qualitativ hochwertige Wissenschaftsberichterstattung ist. Sobald Themen aus der Wissenschaft „hochkochen“, stellt das SMC interessierten Journalisten gesicherte Informationen, Statements, Analysen von Experten zur Verfügung. Damit das zeitnah funktioniert, hat es zunächst eine Datenbank von Experten aufgebaut. Für das Thema „Infektionsforschung“ konnte die Pressestelle viele Wissenschaftler aus dem DZIF für eine aktive Mitarbeit gewinnen.

Das DZIF als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung

Das DZIF setzt auf Zusammenarbeit. Gemeinsam mit den fünf weiteren Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG) wird die Aufgabe der Translation von Forschung öffentlich diskutiert. Für den World Health Summit haben die DZG 2015 unter Führung des DZIF einen Workshop organisiert, an dem die Sprecher der DZG sowie internationale Gäste teilgenommen haben. Das Thema der Diskussionsrunde war die strategische Nachwuchsförderung und ihre Instrumente auch in anderen europäischen Staaten und den USA. Auch in diesem Jahr werden die DZG bei der WHS einen gemeinsamen Workshop gestalten; das Thema lautet dann „Big Data“.

Eine weitere Form der Zusammenarbeit zwischen den DZG konnte auf den Weg gebracht werden. Im BMBF-Newsletter „Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung“, der sich an ca. 1.500 Redaktionen bzw. Journalisten richtet, werden seit 2015 regelmäßig DZG-Themen präsentiert. Das DZIF konnte sich bereits mit Geschichten über den Ebola-Impfstoff und die *Helicobacter pylori*-Forschung einbringen. Ein gemeinsames DZG-Forschungsmagazin ist zudem in Planung.

Das DZIF ist präsent: im Web und auf Kongressen

Eine Schlüsselrolle in der öffentlichen Präsentation des DZIF spielt neben der Medienarbeit und der Vernetzung die stetige Weiterentwicklung der DZIF-Website. Seit 2015 erleichtert ein individueller Seiteneinstieg für Unternehmen, Journalisten und Wissenschaftler die Suche nach relevanten Informationen auf der DZIF-Website. Rund 40.000 Interessierte haben das Angebot 2015 wahrgenommen und die Website aufgesucht.

Neben der virtuellen Präsenz im Internet tritt das DZIF verstärkt auf Veranstaltungen und Kongressen auf, um mit möglichen Partnern ins Gespräch zu kommen. Informationsstände auf der ICAAC in San Diego und der ECCMID in Kopenhagen haben dazu beigetragen, das DZIF über die Grenzen hinaus bekannt zu machen.

Das DZIF lebt vom Austausch

Ein deutschlandweiter Verbund wie das DZIF funktioniert nur, wenn auch intern erfolgreich kommuniziert wird. Diese interne Kommunikation unterstützt die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit über einen vierteljährlichen Newsletter und über das DZIF-Intranet, das allen gleichermaßen als Austauschplattform zur Verfügung steht.

Für den persönlichen Austausch über das eigene Fach hinweg sorgte auch 2015 die Jahrestagung, die erstmals gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie durchgeführt wurde. Rund 400 Wissenschaftler und Mediziner kamen für drei Tage in München zusammen und genossen neben den wissenschaftlichen Diskussionen auch das typisch bayerische Ambiente im Paulaner am Nockherberg.

Last but not least entsteht in der Pressestelle auch dieser Jahresbericht, den Sie gerade in der Hand halten. An ausgewählten Beispielen veranschaulicht er Interessierten und Zuwendungsgebern die Arbeit des DZIF im vergangenen Jahr. Ein Gemeinschaftswerk, an dem viele Menschen im DZIF engagiert mitarbeiten. An dieser Stelle ein Dank dafür an alle Beteiligten.



Presse- und Öffentlichkeitsarbeit:
Karola Neubert
Janna Schmidt
Braunschweig



Auf der Jahrestagung fand ein reger Austausch mit Wissenschaftlern und Industrievertretern statt.

36 | Kooperationen mit wissenschaftlichen Institutionen und der Industrie

Externe Kooperationen

Zahlreiche assoziierte Partnerschaften und andere externe Kooperationen stärken die Stellung des DZIF als herausragende Institution im Bereich der Infektionsforschung.

Assoziierte Partner des DZIF

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

In einem Projekt mit der Universität Freiburg werden aktuelle Probleme in der Diagnostik von Tuberkulose erforscht. Ein Aspekt des Projekts ist die mögliche Etablierung eines neuartigen diagnostischen Testsystems (TB-Disk) für den Nachweis von Resistenzen in klinischen Isolaten. In Freiburg wird das sogenannte Lab-on-a-Disk-System entwickelt, das für eine Validierung in „Afrikanischen Partnerinstitutionen“ getestet werden soll.

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist Partner in einer Studie zum rationalen Einsatz von Antibiotika (ATHOS = Antibiotika-Therapie-Optimierungs-Studie). Untersucht wird, ob die gezielte Intervention zur Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus (Antibiotic Stewardship, siehe Universitätsklinikum Freiburg) bzw. in Arztpraxen (Charité) Einfluss auf die Häufigkeit von Neuerkrankungen mit bestimmten Antibiotika-resistenten Bakterien hat. Hierfür wird eine Methode zur Überwachung multiresistenter Erreger eingesetzt, die an

der Charité mit dem neuen Modul „ATHOS-MRE-Surveillance“ entwickelt wurde. 2015 wurde die Verteilung der Patienteninformations-Materialien an Berliner Hausärzte abgeschlossen. Außerdem wurden die in Berlin zusammenlaufenden Daten aller beteiligten Zentren analysiert.

Deutsche Leberstiftung/HepNet Study-House, Hannover

Das HepNet Study-House vernetzt Studienzentren zur Hepatitis-Forschung und schafft eine Plattform, um klinische Studien durchzuführen. Das DZIF kann Infrastrukturen und Kohorten für seine Projekte nutzen. Aktuell laufen Aktivitäten zu Hepatitis B, C, D und E. Mit der Deutschen Leberstiftung wurde ein weltweites Register von Patienten mit chronischer Hepatitis D eingerichtet (www.hepatitis-delta.org), das kontinuierlich ausgebaut werden soll. Mehr als 800 Patienten konnten bis Ende 2015 registriert werden.

Friedrich-Loeffler-Institut, Riems (DZIF-Mitglied seit Juni 2015)

Das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) ist unter anderem Partner in einem Verbundprojekt mit dem Ziel, neue, vor allem von Tieren übertragene Krankheitserreger früh zu erkennen. Dazu werden Blut- und Gewebeproben oder Nukleinsäure-Präparate aus Haus- und Wildtieren benötigt, die das FLI zur Verfügung stellt. Insbesondere die in Europa einzigartigen Labor- und Versuchstiereinrichtungen der Sicherheitsstufen 2 bis 4 machen das FLI zu einem wichtigen Partner und Mitglied für das DZIF.

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

Mit den Cystobactamiden haben DZIF-Wissenschaftler eine ganz neue Stoffklasse entdeckt, die gegen die schwer zu bekämpfenden gramnegativen Bakterien wirkt. Diese Cystobactamide sollen in einem Projekt am HZI weiterentwickelt werden, um als potenzielles Antibiotikum in präklinischen Studien getestet zu werden. An der Universität Hannover wurde die erste Totalsynthese von Cystobactamid C durchgeführt sowie weitere Cystobactamid-Varianten generiert.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

An der Universität Frankfurt a. M. findet ein Projekt zum Forschungsbereich Hepatitis statt, bei dem klinische Kohorten aufgebaut werden. Die Blutproben von Patienten mit chronischer Hepatitis C vor einer Therapie bzw. nach Therapieversagen stehen allen Kooperationspartnern zur Verfügung. Die klinischen Daten werden zusammen mit den Ergebnissen einer Analyse von Virus- und Wirtsgenomen und den phänotypischen Resultaten ausgewertet und fließen in ein online-basiertes Tool ein. Dieses Tool soll

helfen, den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen besser einzuschätzen und die Behandlung individuell anzupassen (siehe MPI für Informatik). In einem zweiten Projekt mit dem Universitätsklinikum Frankfurt werden multiresistente Enterobakterien näher untersucht, die sich besonders erfolgreich ausbreiten und in Krankenhäusern zu einem immer größeren Problem werden. Bisher weiß man nicht, warum bestimmte Bakterienstämme viel erfolgreicher sind als andere.

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie Hans-Knöll-Institut, Jena

Das Hans-Knöll-Institut (HKI) ist eines der führenden Institute in der Naturstoff-Forschung. Als assoziierter Partner stellt es dem DZIF Naturstoffe insbesondere aus Pilzen zur Verfügung. Für Corallopyronin A, ein Naturprodukt, das bereits erfolgreich gegen Filariose-Erreger getestet wurde, wird in einem Projekt die Pharmakodynamik und Präklinik getestet. Das HKI ist für die Biosynthese in größerem Maßstab zuständig. In einem weiteren gemeinsamen Projekt wird das DZIF einen neuen, vielversprechenden Wirkstoff gegen Tuberkulose weiterentwickeln, der aus dem HKI kommt und bereits präklinisch getestet wurde.

Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken

Am Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken werden im Rahmen eines DZIF-Projekts Daten von Hepatitis-C-Patienten gesammelt, die mit neuen antiviralen Agenzien behandelt werden. Durch Sequenzierung, Analyse und Interpretation der Patienten- und Virusgene sowie weiterer Parameter soll der Therapieverlauf abgeschätzt werden. In Saarbrücken werden die Analyseergebnisse verwendet, um ein online-basiertes Tool stetig weiterzuentwickeln, das sogenannte Geno2pheno[HCV]. Die Ergebnisse der Analysen sind im Web frei zugänglich und unterstützen Entscheidungen für eine personalisierte Therapie.

Robert Koch-Institut, Berlin

(DZIF-Mitglied seit Juni 2015)

Eine Zusammenarbeit des DZIF mit dem Robert Koch-Institut (RKI) findet in vielen Bereichen statt. Einige Beispiele: Im Bereich „Neu auftretende Infektionskrankheiten“ unterstützt das RKI die strategischen Partnerschaften zwischen Forschungseinrichtungen, Kliniken und Pharmaunternehmen. Im Rahmen klinischer Studien werden gemeinsam klinische Leitlinien erarbeitet. In der HIV-Forschung kann das DZIF die neue Datenbank HIOBs des RKI nutzen; die Software ist optimiert und wird nach guten Erfahrungen in Köln und Hamburg an den Standorten implementiert.

RWTH Aachen

Das Universitätsklinikum der RWTH Aachen ist Partner und Studienzentrum in einem Projekt aus dem Bereich „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“. In zwei multizentrischen Studien wird die Wirksamkeit von Maßnahmen gegen multiresistente Enterobakterien geprüft, und zwar bei Patienten mit Krebserkrankungen. Während in der ersten Studie der Einfluss von Antibiotika auf die Besiedelung verfolgt wird, soll in einer zweiten Studie beobachtet werden, ob eine Isolierung der betroffenen Patienten eine Weiterverbreitung der Erreger stoppen kann.

Universitätsklinikum Freiburg

In einem Projekt mit dem Universitätsklinikum Freiburg zu Infektionen im immungeschwächten Wirt wollen Wissenschaftler genetische Faktoren finden, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen, insbesondere Pilzkrankungen, einhergehen. Es sollen Biomarker identifiziert werden, die eine bessere Infektionskontrolle ermöglichen. Ein zweites DZIF-Projekt beschäftigt sich mit dem gezielteren Einsatz von Antibiotika (siehe auch Charité). Das Universitätsklinikum Freiburg ist an der ATHOS-Studie beteiligt und erfasst die Kolonisierung von Patienten mit bestimmten multiresistenten Erregern. Es werden auch alle Fälle von *Clostridium difficile*-assoziierter Diarrhoe untersucht.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Die Universität Münster ist Partner in einem Projekt, das neue Behandlungsstrategien gegen gastrointestinale Infektionen zum Ziel hat. Die derzeit gebräuchlichen Antibiotika schädigen in vielen Fällen die normale Darmflora und können zu Komplikationen führen. In Münster arbeiten die Wissenschaftler daran, die mit EHEC assoziierten Komplikationen zu vermeiden. Sie haben Derivate aus kostengünstigen Pektinen gewonnen, die bakterielle Toxine hemmen könnten. In einem zweiten Projekt geht es um Krankenhauskeime, speziell um Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien im Nasenraum. Für eine gezielte Behandlung werden neue lytische Phagenproteine untersucht, die in Münster bezüglich ihrer Effizienz und Spezifität analysiert werden.

Kooperationen mit der Industrie

Hyglos GmbH, Bernried

Hyglos GmbH und ein vom DZIF gefördertes Konsortium kooperieren im Bereich der Herstellung und präklinischen Entwicklung des Phagenlysin-Proteins HY-133

(siehe auch Universität Münster). Eine gemeinsame frühe klinische Entwicklung für die nasale Dekolonisierung von *Staphylococcus aureus* wird angestrebt.

ImevaX GmbH, München

Das DZIF fördert die Gruppe um Prof. Markus Gerhard der Technischen Universität München im Bereich der präklinischen und frühen klinischen Entwicklung des *Helicobacter pylori*-Impfstoffkandidaten IMX-101. Die Gruppe hat mit weiteren Kapitalgebern eine Ausgründung aus der Universität vorgenommen, die ImevaX GmbH.

Juno Therapeutics GmbH, Göttingen

Juno Therapeutics, vormals Stage Cell Therapeutics, ist der Kooperations- und Verwertungspartner der Gruppe um Prof. Dirk Busch, Technische Universität München, im Bereich der GMP-qualitätsgesicherten Herstellung zentraler Gedächtnis-T-Zellen für die klinische Anwendung in Infektions- und Tumorthherapie. Das DZIF fördert die Gruppe um Prof. Busch.

MMV – Medicines for Malaria Venture, Genf (Schweiz)

Unter Einsatz des Belastungsinfektionsmodells der Tübinger DZIF-Kollegen wird eine Portfoliosubstanz der MMV im Hinblick auf Chemoprävention der *Malaria tropica* klinisch untersucht.

Myr GmbH, Burgwedel

Gemeinsam mit der Universität Heidelberg wird ein Wirkstoff (Myrcludex) entwickelt, der den Eintritt von Hepatitis-B-Viren in die Zelle verhindern kann und gegen Hepatitis B und D zum Einsatz kommen könnte. Die Myr GmbH koordiniert das Gesamtprojekt und überwacht die klinische Studie.

Sanaria Inc., Rockville (USA)

Am DZIF-Standort Tübingen entwickeln Wissenschaftler ein humanes Malaria-Infektionsmodell. Die Krankheit wird kontrolliert hervorgerufen, um neue Wirkstoffe und Vakzine zu testen. Sanaria Inc. in Rockville, USA, ist Hersteller der in GMP-Qualität zur Immunisierung verwendeten Malaria-Erreger, die allen Kriterien zur Zulassung als Arzneimittel entsprechen.

4SC Discovery GmbH, Martinsried

Im DZIF-Forschungsbereich „Malaria“ geht ein möglicher Wirkstoff gegen Malaria in die präklinische Entwicklung: SC83288 wird als Inhibitor im Tiermodell getestet und in enger Kooperation mit der Firma 4SC weiterentwickelt, die auch den Wirkstoff produziert.

Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung



In den Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung heißt das Ziel „Translation“: Forschungsergebnisse sollen schneller zum Patienten gelangen.

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, die Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können. Mit dem Aufbau Deutscher Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) als langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Universitäten mit Universitätskliniken haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung bündeln vorhandene Kompetenzen und leisten so einen maßgeblichen Beitrag zur Schließung von Wissenslücken und zur Verbesserung von Prävention, Diagnose und Therapie der häufigen Krankheitsbilder. Forschungspolitisches Ziel ist die enge Zusammenarbeit der Grundlagenforschung mit der klinischen Forschung, die sich stets an den Indikationen und dem Bedarf der Patienten orientiert. Durch die enge Vernetzung und den damit verbundenen Ausbau vorhandener Forschungsstrukturen wird ein schnellerer Transfer von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag ermöglicht (Translation).

Die strategische Zusammenarbeit der führenden Wissen-

schaftler in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb nachhaltig und erhöht dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland deutlich.

Bereits im Jahr 2009 wurden das „Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen“ und das „Deutsche Zentrum für Diabetesforschung“ gegründet. 2012 gingen neben dem DZIF auch das „Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung“, das „Deutsche Konsortium für translationale Krebsforschung“ sowie das „Deutsche Zentrum für Lungenforschung“ an den Start.

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten von Beginn an zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen.

Organisation und Gremien

Struktur des DZIF



Zentrale Gremien

Vorstand

- > Prof. Dr. M. Krönke, Universität und Universitätsklinikum Köln (Vorsitzender)
- > Prof. Dr. U. Protzer, Technische Universität München und Helmholtz Zentrum München (Stellv. Vorsitzende)
- > Prof. Dr. D. Heinz, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Geschäftsführer

- > Dr. T. Jäger, DZIF e.V.

Wissenschaftlicher Beirat

- > Prof. Dr. P. Alonso, WHO Global Malaria Programme, Schweiz
- > Prof. Dr. R. Burger, Robert Koch-Institut, Deutschland
- > Prof. Dr. H. Feldmann, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA
- > Prof. Dr. B. B. Finlay, University of British Columbia, Kanada
- > Prof. Dr. A. Friedrich, Universitair Medisch Centrum Groningen, Niederlande
- > Prof. Dr. B. Kampmann (Vorsitzende), Imperial College London, Großbritannien
- > Prof. Dr. J.-M. Pawlotsky, Université de Paris XII, Frankreich
- > Prof. Dr. C. Rooney, Baylor College of Medicine, USA
- > Prof. Dr. H. J. Schmitt, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Deutschland, und Pfizer Vaccines, Frankreich
- > Prof. Dr. A. Telenti, The J. Craig Venter Institute, USA
- > Prof. Dr. S. Ward, Liverpool School of Tropical Medicine, Großbritannien
- > Prof. Dr. R. G. Werner, Universität Tübingen, Deutschland

Interner Beirat

- > Prof. Dr. I. Autenrieth, Universität und Universitätsklinikum Tübingen
- > Prof. Dr. K. Cichutek, Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- > Prof. Dr. C. Drosten, Universität und Universitätsklinikum Bonn
- > Prof. Dr. M. Hoelscher, Ludwigs-Maximilians-Universität München und Klinikum der Universität München
- > Prof. Dr. R. Horstmann, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg (Stellv. Vorsitzender)
- > Prof. Dr. H.-G. Kräusslich, Universität und Universitätsklinikum Heidelberg (Vorsitzender)
- > Prof. Dr. T. Schulz, Medizinische Hochschule Hannover
- > Prof. Dr. T. Welte, Medizinische Hochschule Hannover

Standorte und Mitgliedseinrichtungen



Standorte und Mitgliedseinrichtungen

Deutschlandweite Infektionsforschung

Baden-Württemberg

Heidelberg hat die Koordination der TTU *HIV* im DZIF übernommen. Um HIV-Infektionen zu kontrollieren, analysieren DZIF-Forscher an diesem Standort Faktoren des angeborenen Immunsystems und suchen nach Stellen im Erbmateriale, in die virale DNA integriert werden kann. Neben HIV werden von Heidelberg aus die TTUs *Hepatitis*, *Malaria* und *Infektionen im immungeschwächten Wirt* mit gelenkt. Darüber hinaus koordinieren Heidelberger Wissenschaftler die DZIF-weite Infrastrukturmaßnahme *Biobanken*, wobei der Schwerpunkt hier bei Gewebekbanken liegt.

Heidelberg

Sprecher: Prof. Dr. Klaus Heeg
(Universitätsklinikum Heidelberg)

Einrichtungen: Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft, Ruprecht-Karls-Universität, Universitätsklinikum Heidelberg

TTU-Koordination:

- Hepatitis (Co-Koordination)
- HIV (Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Co-Koordination)
- Malaria (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Biobanken (Koordination)

Bayern

Tübingen hat die koordinierende Rolle in den Schwerpunkten *Malaria* und *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien* innerhalb des DZIF übernommen, bei *Gastrointestinalen Infektionen* und *Neuartigen Antiinfektiva* sind Co-Koordinatoren am Standort tätig. Der Tübinger Fokus liegt auf der Translation von Forschungsergebnissen in die Medikamenten- und Impfstoffentwicklung sowie auf Infektionsmodellen und der Epidemiologie. Bei Infektionen, die durch Antibiotika-resistente, bakterielle Erreger ausgelöst werden, liegt der Schwerpunkt auf verbesserter Diagnostik und Therapie von multiresistenten Erregern wie z. B. Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und multiresistenten gramnegativen Erregern (z. B. den sogenannten ESBL).

Tübingen

Sprecher: Prof. Dr. Ingo Autenrieth (Universität Tübingen)

Einrichtungen: Eberhard Karls Universität Tübingen, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Universitätsklinikum Tübingen

TTU-Koordination:

- Gastrointestinale Infektionen (Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Koordination)
- Malaria (Koordination)
- Neuartige Antiinfektiva (Co-Koordination)

Die Wissenschaftler an den DZIF-Einrichtungen in **München** beschäftigen sich insbesondere mit der Immunkontrolle von Infektionen und der Entwicklung neuer Therapieverfahren. Erreger-spezifische Immuntherapien (prophylaktisch oder therapeutisch) sind darauf ausgerichtet, das körpereigene Abwehrsystem zu stärken, um Infektionserkrankungen gezielt besser zu kontrollieren oder gänzlich zu verhindern. Weitere Schwerpunkte am Standort München sind *Gastrointestinale Infektionen*, *HIV*, *Hepatitis* und *Tuberkulose*.

München

Sprecher: Prof. Dr. Dirk Busch (Technische Universität München)

Einrichtungen: Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, Klinikum der Universität München, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Technische Universität München

TTU-Koordination:

- Gastrointestinale Infektionen (Co-Koordination)
- Hepatitis (Co-Koordination)
- HIV (Co-Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Koordination)
- Tuberkulose (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Biobanken (Co-Koordination)
- DZIF-Academy (Koordination)

Hamburg/Schleswig-Holstein

Der Standort **Hamburg - Lübeck - Borstel** vereint eine einmalige Sammlung an Expertise und Infrastruktur, um Infektionskrankheiten und neu auftretende Erreger von nationaler und weltweiter Relevanz zu untersuchen. Der Standort ist an klinischen, entomologischen und virologischen Studien beteiligt; hier sind die medizinische Chemie für die Wirkstoffentdeckung ebenso beheimatet wie die Epidemiologie der *Malaria* oder translationale Studien zu *Tuberkulose* oder *Hepatitis*. Am Standort wird die TI *Afrikanische Partner-Institutionen* koordiniert.

Hamburg - Lübeck - Borstel

Sprecher: Prof. Dr. Rolf Horstmann (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin)

Einrichtungen: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in der Leibniz-Gemeinschaft, Forschungszentrum Borstel – Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften, Friedrich-Loeffler-Institut (Mitglied seit Juni 2015), Heinrich-Pette-Institut – Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie, Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität zu Lübeck

TTU-Koordination:

- Malaria (Co-Koordination)
- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Co-Koordination)
- Tuberkulose (Koordination)

TI-Koordination:

- Afrikanische Partner-Institutionen (Koordination)

Hessen

In **Gießen - Marburg - Langen** identifizieren DZIF-Forscher neue Wirk- und Impfstoffe und stellen diese in qualitätsgesicherten Produktionsabläufen für wissenschaftliche und industrielle Partner her. Die Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Entwicklung von Strategien zur Bekämpfung neuer oder verändert auftretender Infektionskrankheiten, um bei Ausbrüchen neuer Infektionserreger zum Beispiel durch die Entwicklung von Impfstoffen schnell und effektiv handeln zu können. Der Schwerpunkt in Marburg liegt dabei auf viralen Erregern, in Gießen auf Bakterien und Antibiotika-Resistenz.

Gießen - Marburg - Langen

Sprecher: Prof. Dr. Trinad Chakraborty

(Justus-Liebig-Universität Gießen)

Einrichtungen: Justus-Liebig-Universität Gießen, Paul-Ehrlich-Institut Langen, Philipps-Universität Marburg, Technische Hochschule Mittelhessen

TTU-Koordination:

- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Co-Koordination)
- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Koordination)

TI-Koordination:

- Produktentwicklung (Koordination)

Niedersachsen

Sieben Partnerinstitutionen arbeiten im DZIF am Standort **Hannover - Braunschweig** zusammen. Von hier aus werden die TTUs *Hepatitis* und *Gastronintestinale Infektionen* koordiniert. Die Wissenschaftler wollen unter anderem den Zugang zu Therapien gegen Hepatitis verbessern und forschen an neuen diagnostischen Markern für den Infektions- und Therapieverlauf. Auch neue erregerspezifische Medikamente gegen Pathogene wie *EHEC*, *Helicobacter pylori* oder Salmonellen sind im Visier der Forscher. Am Standort wird der Ausbau der *Natürlichen Wirkstoff-Bibliothek* koordiniert, die allen DZIF-Forschern bei der Suche nach neuen Medikamenten zur Verfügung steht.

Hannover - Braunschweig

Sprecher: Prof. Dr. Sebastian Suerbaum (Medizinische Hochschule Hannover)

Einrichtungen: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Medizinische Hochschule Hannover, Robert Koch-Institut (Mitglied seit Juni 2015), Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Technische Universität Braunschweig, TWIN-CORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

TTU-Koordination:

- Gastrointestinale Infektionen (Koordination)
- Hepatitis (Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Natürliche Wirkstoff-Bibliothek (Koordination)
- Bioinformatik (Koordination)

Nordrhein-Westfalen

Am Standort **Bonn - Köln** wird die TTU *Neuartige Antiinfektiva* koordiniert. Außerdem erforschen DZIF-Wissenschaftler schnellere und effizientere Methoden, um unbekannt virale Krankheitserreger zu charakterisieren. Deutschlandweit einzigartig sind die Patientenkohorten zu HIV- und HCV-Infektionen sowie HIV-/HCV-Doppelinfectionen. In der HIV-Forschung bringen die Forscher Gentherapie-basierte Strategien für die Kontrolle und Prophylaxe dieser Infektion in die Translation. Am Standort werden die klinischen Studienzentren des DZIF koordiniert.

Bonn - Köln

Sprecher: Prof. Dr. Achim Hörauf (Universität Bonn)

Einrichtungen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Mitglied seit Juni 2015), Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Universitätsklinikum Bonn, Universität Köln, Universitätsklinikum Köln

TTU-Koordination:

- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Co-Koordination)
- HIV (Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Co-Koordination)
- Neuartige Antiinfektiva (Koordination)

TI-Koordination:

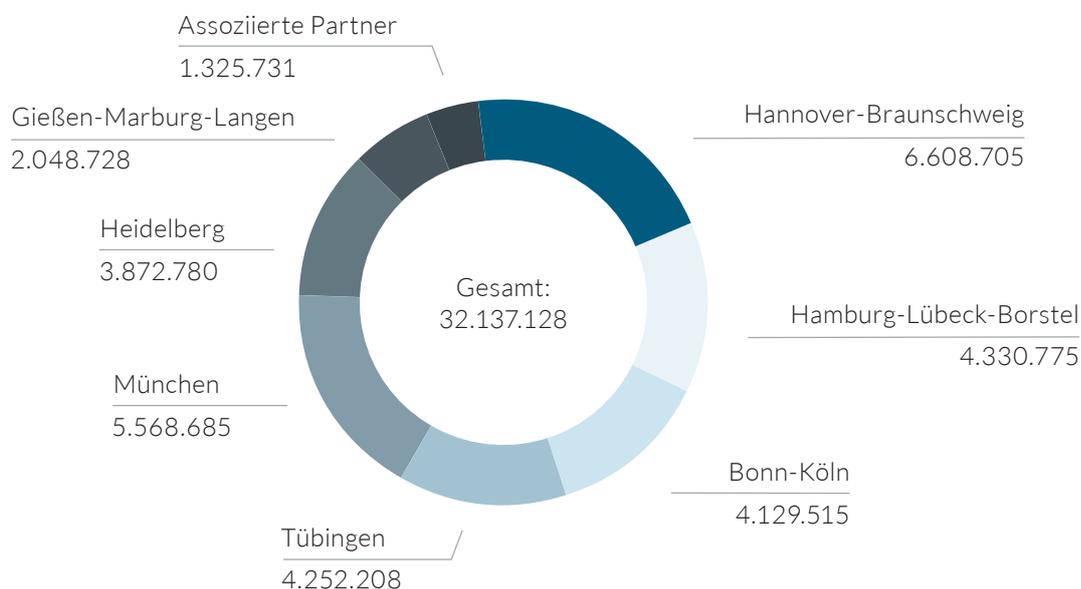
- Klinische Studienzentren (Koordination)

Finanzen

DZIF-Finanzdaten 2015

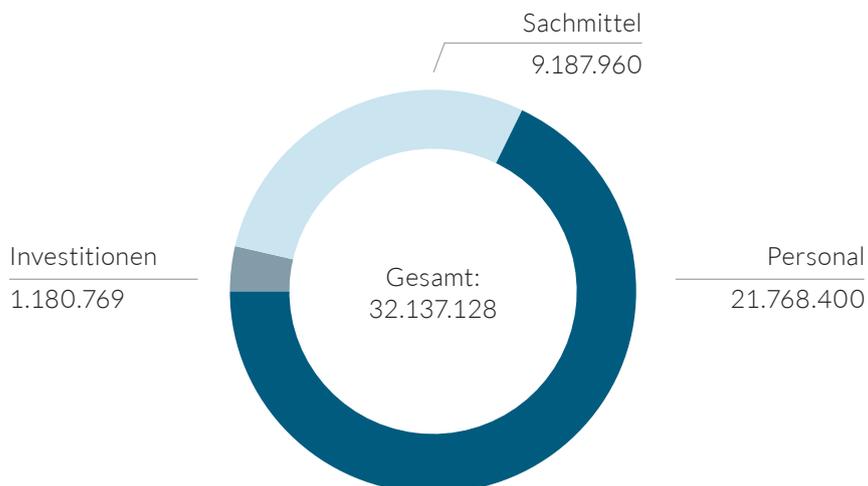
Nachgewiesene Ausgaben 2015 in Euro

Nach Standorten



46

Nach Ausgabenart



Investitionen
1.180.769

Nach Arbeitsfeldern

Neu auftretende Infektionskrankheiten	3.184.771
Tuberkulose	2.006.193
Malaria	2.771.930
HIV	2.571.939
Hepatitis	2.416.503
Gastrointestinale Infektionen	1.676.355
Infektionen im immungeschwächten Wirt	3.786.779
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	2.007.752
Neuartige Antiinfektiva	3.620.723
Produktentwicklung	798.009
Klinische Studienzentren	525.680
Afrikanische Partner-Institutionen	535.305
Biobanken	814.883
Natürliche Wirkstoff-Bibliothek	889.107
Bioinformatik	631.488
DZIF-Academy	2.071.441
Administration	1.828.270
Gesamtsumme	32.137.128

Nach Zuwendungsgebern

Zuwendungsgeber	Euro
Baden-Württemberg	812.499
Bayern	551.184
Hamburg	261.221
Hessen	145.676
Niedersachsen	660.871
Nordrhein-Westfalen	412.952
Schleswig-Holstein	171.856
Finanzierungsanteile assoziierter Partner	116.109
Bund	29.004.762
Gesamtsumme	32.137.128

Die nachgewiesenen Ausgaben des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung betragen 2015 insgesamt rund 32,1 Millionen Euro. 144 Vorhaben und 87 Stipendien sind 2015 im DZIF gelaufen. Die Finanzierung erfolgt zu 90 % aus Bundes- und zu 10 % aus Landesmitteln.

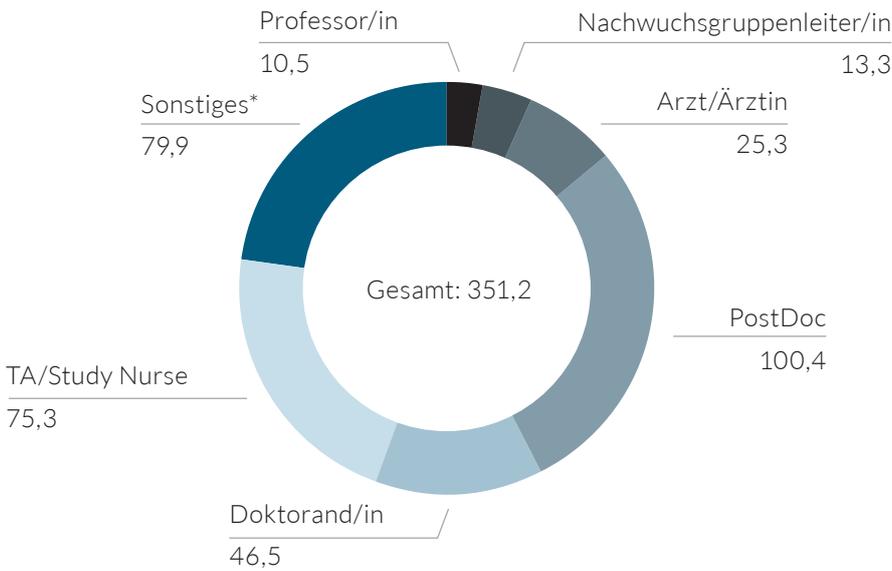
Lediglich die Vorhaben der beteiligten Ressortforschungseinrichtungen werden vollständig aus Bundesmitteln finanziert. Das Fördermittelmanagement am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig leitet die Bundesmittel im Rahmen der Projektförderung an die DZIF-Partnereinrichtungen weiter. Die Ausgaben in Höhe des Bundesanteils wurden von den Partnern im Rahmen der Zwischen- bzw. Verwendungsnachweise für 2015 nachgewiesen und werden vom Fördermittelmanagement geprüft.

Die Anteile der Länder und der assoziierten Partner wurden auf Grundlage dieser Zwischen- und Verwendungsnachweise berechnet.

Personal und Auszeichnungen

Mitarbeiter im DZIF

Vollzeitäquivalent nach Berufsgruppen



48

Anzahl der Mitarbeiter nach Berufsgruppen und Geschlecht

Berufsgruppe	Männlich	Weiblich	Gesamt
Professor/in	8	4	12
Nachwuchsgruppenleiter/in	13	4	17
Arzt/Ärztin	20	26	46
PostDoc	66	125	191
Doktorand/in	56	63	119
TA/Study Nurse	30	93	123
Sonstiges*	41	84	125
Gesamtsumme	234	399	633

Das DZIF rekrutierte 2015 sechs Mitarbeiter aus dem Ausland und verhalf 20 Müttern zum Wiedereinstieg nach Elternzeit.

* Wissenschaftliche Projektmanager, Datenmanager u.a.

Preise und Auszeichnungen

Preisträger	Auszeichnung
Prof. Dr. Ralf Bartenschlager Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Robert-Koch-Preis
Prof. Dr. Petra Gastmeier Charité – Universitätsmedizin Berlin	Robert-Koch-Preis für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention
Prof. Dr. Markus Gerhard Technische Universität München	DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung
Dr. Dr. Stephan Göttig Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt	DGHM-Förderpreis
Prof. Dr. Rolf W. Hartmann Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung	Carl-Mannich-Medaille und PHOENIX Pharmazie Wissenschaftspreis für Pharmazeutische Chemie
Prof. Dr. Achim Hörauf und sein Team Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Memento-Forschungspreis und Innovationspreis der Bioregionen in Deutschland
Dr. Sandra Junglen Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	Richard M. Elliot Memorial Award
Dr. Benno Kreuels Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Dr. Martini-Preis
Dr. Marina Lusic Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Hector Research Award
Dr. Julia Pagel Universität zu Lübeck	Heinrich-Finkelstein-Preis
PD Dr. Dr. Angelika Riemer Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	Ingrid zu Solms-Wissenschaftspreis für Medizin
Dr. Julian Schulze zur Wiesch Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Robert-Koch-Förderpreis

Indikatoren 2015

DZIF in Zahlen



INDIKATOREN

50



FLEXFUNDS*

Zahl der neuen FlexFunds-Projekte im Jahr 2015

35

mit einem Budget von

6.086.624 Euro

dies entspricht

19 %

des jährlichen DZIF-Budgets

*Flexible Mittel, die für kurzfristige translationale Projekte zur Verfügung stehen



PROGRAMME DER DZIF-ACADEMY

Clinical Leave Stipendiaten

16

MD/PhD Stipendiaten

7

Maternity Leave Stipendiaten

6

MD Stipendiaten

58

Lab Rotations

4



WORKSHOPS UND SYMPOSIEN

22



PUBLIKATIONEN 2015 MIT DZIF-AFFILIATION

276

PUBLIKATIONEN MIT IMPACT FACTOR >10

42



KONFERENZBEITRÄGE

647



BIOBANKEN

31



PRESSE-
MITTEILUNGEN

43



PATENTE UND
SCHUTZRECHTE

21



KLINISCHE
STUDIEN

25

KONFIRMATORISCHE
PRÄKLINISCHE
STUDIEN

18



ZAHL DER
WEBSITE-BESUCHER

39.515



INDUSTRIE-
KOOPERATIONEN

7



KOHORTEN

21



DZIF-INFOSTAND
BEI KONGRESSEN

4

Publikationen

Wissenschaftliche Erfolge 2015

Im Folgenden finden Sie ausgewählte Publikationen aus dem Jahr 2015 (Impact Factor über 10*). Die vollständige Liste der DZIF-Publikationen kann auf der DZIF-Website eingesehen werden.

Grundlagenforschung

- Amort M, Nachbauer B, Tuzlak S, Kieser A, Schepers A, Villunger A, Polacek N (2015) *Expression of the vault RNA protects cells from undergoing apoptosis.* **Nat Commun**, 6:7030
- Boyle EC, Dombrowsky H, Sarau J, Braun J, Aepfelbacher M, Lautenschläger I, Grassl GA (2015) *Ex vivo perfusion of the isolated rat small intestine as a novel model of Salmonella enteritis.* **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, 310(2):G55-63
- Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, Niederstraßer O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E, Lutter C, Abendroth B, Teifke JP, Cadar D, Schmidt-Chanasit J, Ulrich RG, Beer M (2015) *A Variegated Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human Encephalitis.* **N Engl J Med**, 373(2):154-62
- Keller L, Plaza A, Dubiella C, Groll M, Kaiser M, Müller R (2015) *Macyranones: Structure, Biosynthesis, and Binding Mode of an Unprecedented Epoxyketone that Targets the 20S Proteasome.* **J Am Chem Soc**, 137(25):8121-30
- Kling A, Lukat P, Almeida DV, Bauer A, Fontaine E, Sordello S, Zaburannyi N, Herrmann J, Wenzel SC, König C, Ammerman NC, Barrio MB, Borchers K, Bordon-Pallier F, Brönstrup M, Courtemanche G, Gerlitz M, Geslin M, Hammann P, Heinz DW, Hoffmann H, Klieber S, Kohlmann M, Kurz M, Lair C, Matter H, Nuernberger E, Tyagi S, Fraisse L, Grosset JH, Lagrange S, Müller R (2015) *Antibiotics. Targeting DnaN for tuberculosis therapy using novel griselimycins.* **Science**, 348(6239):1106-12
- Koutsoudakis G, Romero-Brey I, Berger C, Perez-Vilaro G, Monteiro Perin P, Vondran FW, Kalesse M, Harmrolfs K, Muller R, Martinez JP, Pietschmann T, Bartenschlager R, Bronstrup M, Meyerhans A, Diez J (2015) *Soraphen A: A broad-spectrum antiviral natural product with potent anti-hepatitis C virus activity.* **J Hepatol**, 63(4):813-21
- Langhans B, Alwan AW, Kramer B, Glassner A, Lutz P, Strassburg CP, Nattermann J, Spengler U (2015) *Regulatory CD4+ T cells modulate the interaction between NK cells and hepatic stellate cells by acting on either cell type.* **J Hepatol**, 62(2):398-404
- Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, Mueller A, Schäberle TF, Hughes DE, Epstein S, Jones M, Lazarides L, Steadman VA, Cohen DR, Felix CR, Fetterman KA, Millett WP, Nitti AG, Zullo AM, Chen C, Lewis K (2015) *A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance.* **Nature**, 517(7535):455-9
- Pache L, Dutra MS, Spivak AM, Marlett JM, Murry JP, Hwang Y, Maestre AM, Manganaro L, Vamos M, Teriete P, Martins LJ, König R, Simon V, Bosque A, Fernandez-Sesma A, Cosford ND, Bushman FD, Young JA, Planelles V, Chanda SK (2015) *BIRC2/cIAP1 Is a Negative Regulator of HIV-1 Transcription and Can Be Targeted by Smac Mimetics to Promote Reversal of Viral Latency.* **Cell Host Microbe**, 18(3):345-53
- Peiffer KH, Akhras S, Himmelsbach K, Hassemer M, Finkernagel M, Carra G, Nuebling M, Chudy M, Niekamp H, Glebe D, Sarrazin C, Zeuzem S, Hildt E (2015) *Intracellular accumulation of subviral HBsAg particles and diminished Nrf2 activation in HBV genotype G expressing cells lead to an increased ROI level.* **J Hepatol**, 62(4):791-8
- Stöhr S, Costa R, Sandmann L, Westhaus S, Pfaender S, Anggakusuma, Dazert E, Meuleman P, Vondran FW, Manns MP, Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S (2015) *Host cell mTORC1 is required for HCV RNA replication.* **Gut**, 14. August

* Impact Factor Stand 2014

2015. doi:10.1136/gutjnl-2014-308971 [Epub ahead of print]

12. Tripathi S, Pohl MO, Zhou Y, Rodriguez-Frandsen A, Wang G, Stein DA, Moulton HM, DeJesus P, Che J, Mulder LC, Yáñez E, Andenmatten D, Pache L, Manicassamy B, Albrecht RA, Gonzalez MG, Nguyen Q, Brass A, Elledge S, White M, Shapira S, Hacohen N, Karlas A, Meyer TF, Shales M, Gatorano A, Johnson JR, Jang G, Johnson T, Verschueren E, Sanders D, Krogan N, Shaw M, König R, Stertz S, García-Sastre A, Chanda SK (2015) *Meta- and Orthogonal Integration of Influenza „OMICs“ Data Defines a Role for UBR4 in Virus Budding.* **Cell Host Microbe**, 18(6):723-35

13. Van ND, Falk CS, Sandmann L, Vondran FW, Helfritz F, Wedemeyer H, Manns MP, Ciesek S, von Hahn T (2015) *Modulation of HCV reinfection after orthotopic liver transplantation by fibroblast growth factor-2 and other non-interferon mediators.* **Gut**, 65(6):1015-23

14. Wolter F, Glassner A, Kramer B, Kokordelis P, Finnemann C, Kaczmarek DJ, Goeser F, Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP, Spengler U, Nattermann J (2015) *Hypoxia impairs anti-viral activity of natural killer (NK) cells but has little effect on anti-fibrotic NK cell functions in hepatitis C virus infection.* **J Hepatol**, 63(6):1334-44

15. Xia Y, Stadler D, Lucifora J, Reisinger F, Webb D, Hösel M, Michler T, Wisskirchen K, Cheng X, Zhang K, Chou WM, Wettengel JM, Malo A, Bohne F, Hoffmann D, Eyer F, Thimme R, Falk CS, Thasler WE, Heikenwalder M, Protzer U (2015) *Interferon- γ and Tumor Necrosis Factor- α Produced by T Cells Reduce the HB Persistence Form, cccDNA, Without Cytolysis.* **Gastroenterology**, 150(1):194-205

16. Yoh SM, Schneider M, Seifried J, Soonthornvacharin S, Akleh RE, Olivieri

KC, De Jesus PD, Ruan C, de Castro E, Ruiz PA, Germanaud D, des Portes V, García-Sastre A, König R, Chanda SK (2015) *PQBP1 Is a Proximal Sensor of the cGAS-Dependent Innate Response to HIV-1.* **Cell**, 161(6):1293-305

Präklinische Forschung

1. Dargel C, Bassani-Sternberg M, Hasreiter J, Zani F, Bockmann JH, Thiele F, Bohne F, Wisskirchen K, Wilde S, Sprinzl MF, Schendel DJ, Krackhardt AM, Uckert W, Wohlleber D, Schiemann M, Stemmer K, Heikenwälder M, Busch DH, Richter G, Mann M, Protzer U (2015) *T Cells Engineered to Express a T-Cell Receptor Specific for Glypican-3 to Recognize and Kill Hepatoma Cells In Vitro and in Mice.* **Gastroenterology**, 149(4):1042-52

2. Giersch K, Allweiss L, Volz T, Helbig M, Bierwolf J, Lohse AW, Pollok JM, Petersen J, Dandri M, Lütgehetmann M (2015) *Hepatitis Delta co-infection in humanized mice leads to pronounced induction of innate immune responses in comparison to HBV mono-infection.* **J Hepatol** 63(2):346-53

3. Haagsmans BL, van den Brand JM, Raj VS, Volz A, Wohlsein P, Smits SL, Schipper D, Bestebroer TM, Okba N, Fux R, Bensaid A, Solanes Foz D, Kuiken T, Baumgärtner W, Segalés J, Sutter G, Osterhaus AD (2015) *An orthopoxvirus-based vaccine reduces virus excretion after MERS-CoV infection in dromedary camels.* **Science**, 351(6268):77-81

4. Vercauteren K, Brown RJ, Mesalam AA, Doerrbecker J, Bhuju S, Geffers R, Van Den Eede N, McClure CP, Troise F, Verhoye L, Baumert T, Farhoudi A, Cortese R, Ball JK, Leroux-Roels G, Pietschmann T, Nicosia A, Meuleman P (2015) *Targeting a host-cell entry factor barricades antiviral-resistant HCV variants from on-therapy breakthrough in human-liver mice.* **Gut**, 25. August 2015. doi:

10.1136/gutjnl-2014-309045 [Epub ahead of print]

Klinische Forschung

1. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, Yerly S, Dayer JA, Kraehling V, Kasonta R, Adegnik AA, Altfeld M, Auderset F, Bache EB, Biedenkopf N, Borregaard S, Brosnahan JS, Burrow R, Combescure C, Desmeules J, Eickmann M, Fehling SK, Finckh A, Goncalves AR, Grobusch MP, Hooper J, Jambrecina A, Kabwende AL, Kaya G, Kimani D, Lell B, Lemaitre B, Lohse AW, Massinga-Loembe M, Matthey A, Mordmüller B, Nolting A, Ogwang C, Ramharter M, Schmidt-Chanasit J, Schmiedel S, Silvera P, Stahl FR, Staines HM, Strecker T, Stubbe HC, Tsofa B, Zaki S, Fast P, Moorthy V, Kaiser L, Krishna S, Becker S, Kieny MP, Bejon P, Kreamsner PG, Addo MM, Siegrist CA (2015) *Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe – Preliminary Report.* **N Engl J Med**, 374(17):1647-60

2. Carroll MW, Matthews DA, Hiscox JA, Elmore MJ, Pollakis G, Rambaut A, Hewson R, García-Dorival I, Bore JA, Koundouno R, Abdellati S, Afrough B, Aiyepada J, Akhilomen P, Asogun D, Atkinson B, Badusche M, Bah A, Bate S, Baumann J, Becker D, Becker-Ziaja B, Bocquin A, Borremans B, Bosworth A, Boettcher JP, Cannas A, Carletti F, Castilletti C, Clark S, Colavita F, Diederich S, Donatus A, Duraffour S, Ehichioya D, Ellerbrok H, Fernandez-Garcia MD, Fizez A, Fleischmann E, Gryseels S, Hermelink A, Hinzmann J, Hopf-Guevara U, Ighodalo Y, Jameson L, Kelterbaum A, Kis Z, Kloth S, Kohl C, Korva M, Kraus A, Kuisma E, Kurth A, Liedigk B, Logue CH, Lüdtke A, Maes P, McCowen J, Mély S, Mertens M, Meschi S, Meyer B, Michel J, Molkenhuth P, Muñoz-Fontela C, Muth D, Newman EN, Ngabo D, Oestereich L, Okosun J, Olorok T, Omiunu R, Omomoh E, Pallasch

- E, Pályi B, Portmann J, Pottage T, Pratt C, Priesnitz S, Quartu S, Rappe J, Repits J, Richter M, Rudolf M, Sachse A, Schmidt KM, Schudt G, Strecker T, Thom R, Thomas S, Tobin E, Tolley H, Trautner J, Vermoesen T, Vitoriano I, Wagner M, Wolff S, Yue C, Capobianchi MR, Kretschmer B, Hall Y, Kenny JG, Rickett NY, Dudas G, Coltart CE, Kerber R, Steer D, Wright C, Senyah F, Keita S, Drury P, Diallo B, de Clerck H, Van Herp M, Sprecher A, Traore A, Diakite M, Konde MK, Koivogui L, Magassouba N, Avšič-Županc T, Nitsche A, Strasser M, Ippolito G, Becker S, Stoecker K, Gabriel M, Raoul H, Di Caro A, Wölfel R, Formenty P, Günther S (2015) *Temporal and spatial analysis of the 2014-2015 Ebola virus outbreak in West Africa*. **Nature**, 524(7563):97-101
3. Caskey M, Klein F, Lorenzi JC, Seaman MS, West AP Jr, Buckley N, Kremer G, Nogueira L, Braunschweig M, Scheid JF, Horwitz JA, Shimeliovich I, Ben-Avraham S, Witmer-Pack M, Platten M, Lehmann C, Burke LA, Hawthorne T, Gorelick RJ, Walker BD, Keler T, Gulick RM, Fätkenheuer G, Schlesinger SJ, Nussen-zweig MC (2015) *Viraemia suppressed in HIV-1-infected humans by broadly neutralizing antibody 3BNC117*. **Nature**, 522(7557):487-91
4. Mader J, Gallo A, Schommartz T, Handke W, Nagel CH, Günther P, Brune W, Reich K (2015) *Calcium spirulan derived from *Spirulina platensis* inhibits herpes simple virus 1 attachment to human keratinocytes and protects against herpes labialis*. **J Allergy Clin Immunol**, 137(1):197-203
5. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ (2015) *Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial*. **Lancet**, 387(10020):760-9
6. Sagara I, Beavogui AH, Zongo I, Soulama I, Borghini-Fuhrer I, Fofana B, Camara D, Somé AF, Coulibaly AS, Traore OB, Dara N, Kabore MJ, Thera I, Compaore YD, Sylla MM, Nikiema F, Diallo MS, Dicko A, Gil JP, Borrmann S, Duparc S, Miller RM, Doumbo OK, Shin J, Bjorkman A, Ouedraogo JB, Sirima SB, Djimdé AA (2015) *Safety and efficacy of re-treatments with pyronaridine-artesunate in African patients with malaria: a substudy of the WANECAM randomised trial*. **Lancet Infect Dis**, 16(2):189-98
7. Wolf T, Kann G, Becker S, Stephan C, Brodt HR, de Leuw P, Grünewald T, Vogl T, Kempf VA, Keppler OT, Zacharowski K (2015) *Severe Ebola virus disease with vascular leakage and multiorgan failure: treatment of a patient in intensive care*. **Lancet**, 385(9976):1428-35

Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte*	Technische Hochschule Mittelhessen
Deutsches Krebsforschungszentrum	Technische Universität Braunschweig
Eberhard Karls Universität Tübingen	Technische Universität München
Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften	TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung
Friedrich-Loeffler-Institut*	Uniklinik Köln
Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie	Universität Hamburg
Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt	Universität zu Köln
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung	Universität zu Lübeck
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr	Universitätsklinikum Bonn
Justus-Liebig-Universität Gießen	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinikum der Universität München	Universitätsklinikum Heidelberg
Klinikum rechts der Isar der TU München	Universitätsklinikum Tübingen
Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen	
Ludwig-Maximilians-Universität München	
Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie	
Medizinische Hochschule Hannover	
Paul-Ehrlich-Institut	
Philipps-Universität Marburg	
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	
Robert Koch-Institut*	
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	

* Mitgliedseinrichtung seit Juni 2015

Impressum

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF)

Geschäftsstelle
 Inhoffenstraße 7
 D-38124 Braunschweig

T +49 (0)531-61 81-11 52
 F +49 (0)531-61 81-11 53
 info@dzif.de
 www.dzif.de

Projektkoordination: DZIF-Pressestelle

Text: Dr. Heidrun Riehl-Halen, Medizinkontext, und DZIF-Pressestelle

Layout: www.freisedesign.de

Fotos: Titel: HZI/Peer Lukat | S. 3/4: DZIF/Kurt Bauer | S.6: EmLab | S. 7 (oben): NIAID | S. 7 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 8: Forschungszentrum Borstel | S. 9 (oben): DZIF/Christoph Lange | S. 9 (unten): Forschungszentrum Borstel | S.10: Schwäbisches Tagblatt Tübingen | S. 11 (oben): BNITM/Ralf Krumkamp | S. 11 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 12: Michael Hölscher | S. 13 (oben): MMRC/Sabi | S. 13 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 14: DZIF/scienceRELATIONS | S. 15 (oben): TWINCORE/Pietschmann, Gentzsch | S. 15 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 16: HZI/Manfred Rohde | S. 17 (oben): HZI/F. Bierstedt | S. 17 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 18: Helmholtz Zentrum München | S. 19 (oben) Helmholtz Zentrum München | S. 19 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 20: JLU Pressestelle/Katrina Friese | S. 21 (oben): IMMIH, Köln/Axel Hamprecht | S. 21 (unten): Evelina Tacconelli | S. 22: Achim Hörauf | S. 23 (oben): HZI/Peer Lukat | S. 23 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 24 (oben): DZIF/scienceRELATIONS | S. 24 (unten): Paul-Ehrlich-Institut | S. 25: MedizinFotoKöln | S. 26 (oben): Uni Tübingen/Peter Kremsner | S. 26 (unten): Bernhard-Nocht-Institut | S. 27 (oben): HIPS/Bellhäuser | S. 27 (unten): Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland/Universität des Saarlandes | S. 28: Universitätsklinikum Heidelberg | S. 29 (oben): Andreas Bremges | S. 29 (unten): Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung | S. 30 (oben): TU München | S. 30 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 31: Daelin - Fotolia.com | S. 32 (oben): Graphik/Sophia Halamoda | S. 32 (unten): cdc/F.A. Murphy | S. 33 (oben links): Michael Hölscher | S. 33 (oben mittig): Forschungszentrum Borstel | S. 33 (rechts mittig): MHH | S. 34: DZIF/Kurt Bauer | S. 35 (oben): Factum | S. 35 (unten): DZIF/Sascha Gramann | S. 36: DZIF/Kurt Bauer | S. 39: DLR Projektträger/BMBF

Gefördert von:





Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF)

Geschäftsstelle

Inhoffenstraße 7

D-38124 Braunschweig

T +49 (0)531-61 81-11 52

F +49 (0)531-61 81-11 53

info@dzif.de

www.dzif.de

© August 2016