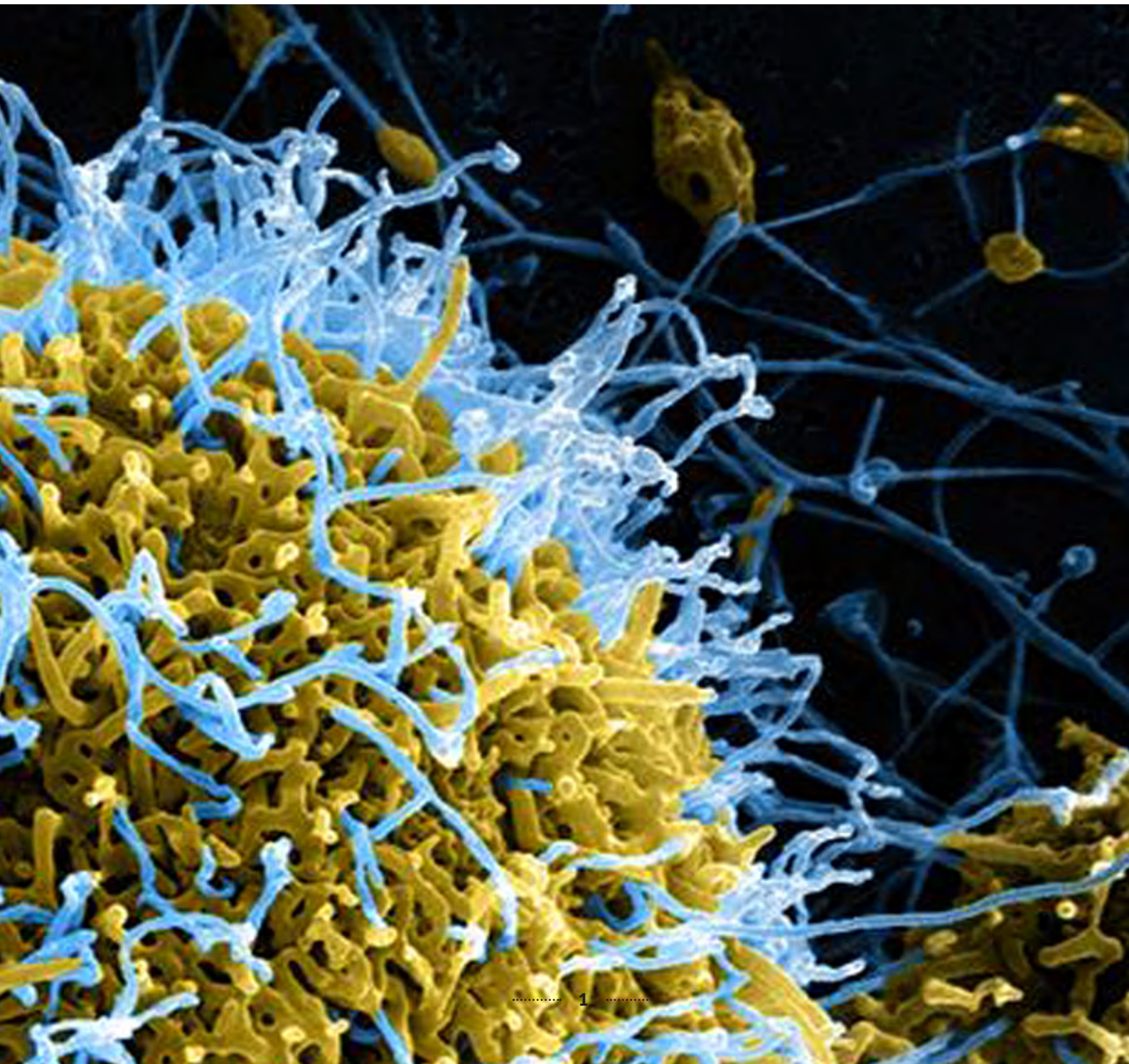
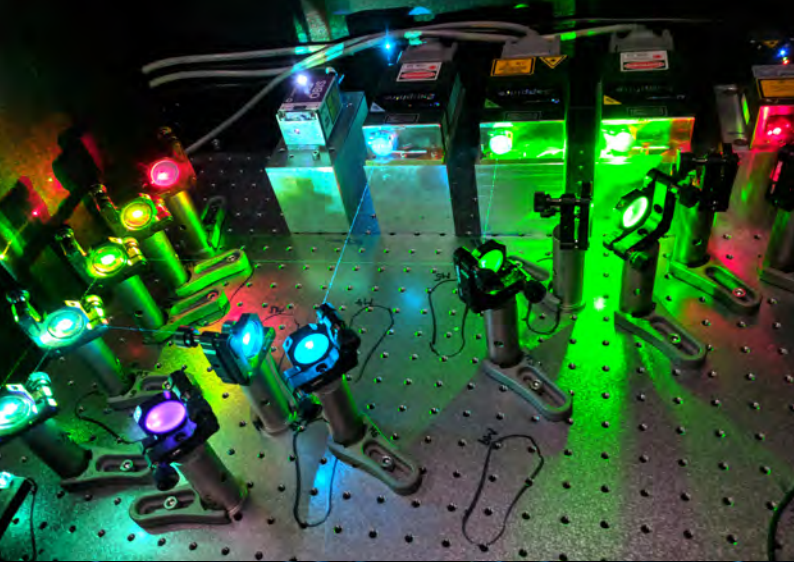


DEUTSCHES ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

Jahresbericht 2018



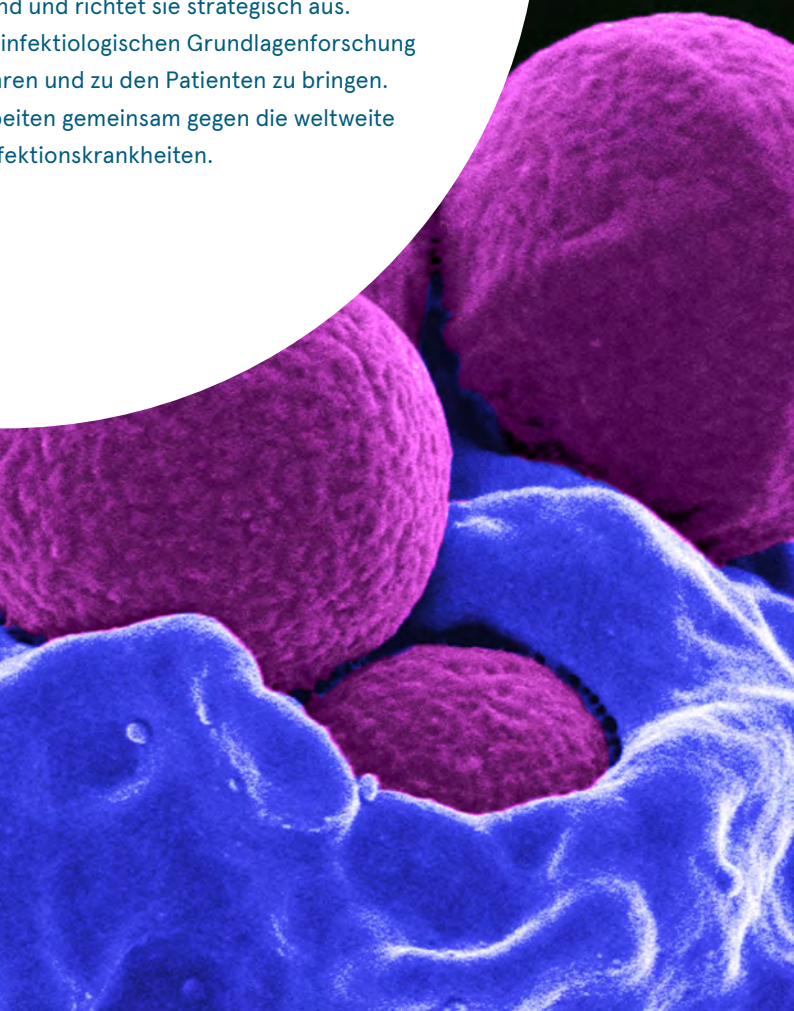
Titelbild: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme der fadenförmigen Ebolaviren (blau angefärbt) in einer befallenen Zelle.



DZIF-JAHRESBERICHT 2018

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
Neue Antibiotika	22

Forschungsinfrastrukturen

Produktentwicklung	24
Klinische Studienzentren	24
Afrikanische Partner-Institutionen	25
Neue antivirale Substanzen	25
Biobanken	26
Pathogenbank	26
Bioinformatik	27
Epidemiologie	27
DZIF-Academy	28
Erfolgreiche Translation	29
DZIF-Highlights 2018	30
Wissenschaft und Öffentlichkeit	32
Externe Kooperationen	34
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	37

Daten und Fakten

Organisation und Gremien	38
Standorte und Mitgliedseinrichtungen	40
Finanzen	44
Personal und Auszeichnungen	46
Indikatoren 2018	48
Publikationen	50
Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung	54
Impressum	55

Editorial

Infektionskrankheiten in Deutschland und weltweit sind eine Herausforderung für Wissenschaft, Medizin und Politik, der sich das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) in seiner translationalen Forschung stellt. Seit 2019 lenkt ein neuer, fünfköpfiger Vorstand die Geschicke des DZIF. Er übernimmt vom vorherigen „Gründervorstand“ ein erfolgreich aufgebautes Netzwerk, das bereits zahlreiche Erfolge vorweisen kann. Von seinem Scientific Advisory Board jüngst als „Key Player at International Global Level“ eingestuft, kann das DZIF und sein neuer Vorstand auf einer starken Basis aufbauen und die translationale Infektionsforschung strategisch weiter entwickeln. Besonderer Dank geht an dieser Stelle an die Vorgänger Martin Krönke, Ulrike Protzer und Dirk Heinz, deren Engagement ganz wesentlich zu diesem Fundament beigetragen hat.

Nun heißt es, die erfolgreichen Projekte gezielt weiterzuverfolgen, neue Themen und Projekte zu entwickeln und die Strategie immer wieder den Bedürfnissen anzupassen. 2018 wurde die Internationalisierung vorangetrieben, indem die Weichen für eine Zusammenarbeit mit den global agierenden Institutionen CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovation*) und CARB-X (*Combating Antibiotic Resistant Biopharmaceutical Accelerator*) gestellt wurden. Die Entwicklung neuer Impfstoffe sowie die Suche nach neuen Wegen gegen resistente Bakterien, Viren und Parasiten werden auch in Zukunft eine bedeutende Rolle spielen.

Prävention, Diagnostik und Therapie sind die zentralen Leitthemen im DZIF, die in seinen neun Forschungsbereichen

bearbeitet werden. Zwei Projekte aus der Impfstoff-Forschung werden im Heft ausführlicher beschrieben: Eine Strategie für eine therapeutische Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus wurde präklinisch entwickelt und soll jetzt in die klinische Prüfung kommen; auch gegen das Epstein-Barr-Virus wurde ein Impfstoff-Kandidat so weit entwickelt, dass er in die qualitätsgesicherte Herstellung für spätere präklinische und frühe klinische Studien gehen kann.

Der Jahresbericht zeigt erneut die thematische Breite des DZIF in der Infektionsforschung. Neue Antibiotika, der Kampf gegen multiresistente Bakterien, die global bedeutsamen Infektionen wie HIV, Malaria, Tuberkulose und gastrointestinale Infektionen ebenso wie neu auftretende Erreger und deren Bekämpfung haben ihren festen Platz im DZIF. Auch hier mögen einige Beispiele Ihr Interesse wecken: Ein neues Antibiotikum gegen Tuberkulose wird in Kürze in die klinische Phase II eintreten. Gegen HIV, ein Virus, das nach wie vor in vielen Ländern die Statistik an Todesfällen anführt, haben Forscher im DZIF neue Antikörper getestet, die sich als wirksam erwiesen haben. Das Ziel, HIV dauerhaft zu kontrollieren und letztlich zu heilen, bleibt auf der Agenda.

Wir haben in diesem Heft aus allen Bereichen Highlights für Sie ausgewählt, um Ihnen einen Eindruck von der Arbeit im DZIF zu vermitteln. Lesen Sie, was DZIF-Wissenschaftler 2018 in der translationalen Infektionsforschung bewegen und erreichen konnten. Wir wünschen Ihnen eine spannende Lektüre.

Ihr Vorstand des DZIF e.V.



Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich



Prof. Dr. Dirk Busch



Prof. Dr. Ingo Autenrieth



Prof. Dr. Maura Dandri



Prof. Dr. Dirk Heinz

Sich den großen Herausforderungen gemeinsam stellen

Tropische und neu auftretende Infektionen – Antibiotika-Resistenzen – Chronische Infektionen – Immunprävention und Therapie: Das sind die vier großen Herausforderungen, denen sich die Infektionsforscher im DZIF heute stellen. Schnelles Handeln ist gefragt, um neue Medikamente, Diagnostika und Therapiemöglichkeiten effektiv zum Patienten zu bringen. Dieses Ziel der Translation haben sich die Mitglieder im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) auf ihre Fahnen geschrieben. 35 Institutionen haben sich zusammengeschlossen, mehr als 500 Ärzte und Wissenschaftler arbeiten in Projekten eng zusammen, um die Infektionskrankheiten einzudämmen.

DAS ZIEL HEISST TRANSLATION

Wissenschaftler und Ärzte kooperieren im DZIF, Erfahrungen aus der Behandlung von Patienten gehen in die Grundlagenforschung ein, Ergebnisse aus dem Labor gelangen schneller zu den Menschen, die von einer schweren Krankheit betroffen sind. Damit dieser Prozess der Translation funktioniert, hat das DZIF seine Arbeit in institutionsübergreifenden Projekten organisiert und thematisch strukturiert: In neun Forschungsbereichen erforschen Wissenschaftler und Ärzte zum einen Infektionskrankheiten wie „Tuberkulose“,

„Malaria“, „HIV“, „Hepatitis“ oder „Gastrointestinale Infektionen“. Zum anderen beschäftigen sich DZIF-Forschungsbereiche mit bestimmten Problemfeldern wie „Neu auftretende Infektionskrankheiten“, „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ sowie „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ und „Neue Antibiotika“.

SERVICE-EINRICHTUNGEN FÜR DIE WISSENSCHAFTLER

Acht „Translationale Infrastrukturen“ stehen den Wissenschaftlern im DZIF zur Seite. Fragen zur Zulassung und zu klinischem

Bühnenreif: Für die Jahrestagung 2018 kamen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZIF im Kongresshaus Stadthalle Heidelberg zusammen.



Bedarf beantworten beispielsweise die Experten der „Produktentwicklung“. Die Einheit „Klinische Studienzentren“ koordiniert klinische Studien an Probanden für die Infektiologie. Probenmaterial aus Geweben, Körperflüssigkeiten oder Zellen können die Wissenschaftler über DZIF-eigene „Biobanken“ erhalten. Definierte Bakterien-Stämme werden von der „Pathogenbank“ gesammelt und analysiert. Auch international stehen Experten und Einrichtungen zur Verfügung: Mit den afrikanischen Partner-Institutionen können DZIF-Kollegen Infektionskrankheiten vor Ort erforschen, die es hierzulande seltener gibt.

STRATEGISCH VERNETZT

Die Stärke des DZIF liegt in seiner Vernetzung. Wissenschaftler und Kliniker arbeiten zusammen – über die Grenzen ihrer Einrichtungen und ihrer Berufe hinweg. Ein enger Austausch zwischen Universitäten, Forschungsinstituten, Kliniken sowie Behörden und Einrichtungen findet ebenso statt wie die enge Zusammenarbeit mit Praxen und Industrieunternehmen. In den DZIF-eigenen Strukturen, den Forschungsbereichen und Infrastrukturen, wird diese Expertise intern gebündelt und koordiniert. Darüber hinaus ist das DZIF Bestandteil eines übergeordneten nationalen Verbunds der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Nicht zuletzt hat es sich auch als renommierter Partner in europaweiten und internationalen Forschungsnetzwerken etabliert.

DAS DZIF: EIN STARKER KOOPERATIONSPARTNER FÜR DIE INDUSTRIE

Für die Pharmaindustrie ist die Entwicklung neuer Medikamente, insbesondere neuer Antibiotika, in vielen Fällen wirtschaftlich uninteressant, weil sie als Reserve-Präparate bei sehr schwer behandelbaren Patienten möglichst selten zum Einsatz kommen sollen. Dies führt dazu, dass die Entwicklungslücke insbesondere bei Antibiotika stetig größer wird. Forschende Unternehmen sind auf Partner angewiesen, die die ökonomischen Risiken mit ihnen teilen und ihren wissenschaftlichen Beitrag leisten. Genau an dieser Stelle setzt das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung an: Es hat sich in den letzten Jahren in Deutschland zu einem wichtigen Akteur in der Infektionsforschung und zu einem verlässlichen Kooperationspartner für die Biotechnologie- und Pharmaindustrie entwickelt.

NACHWUCHS FÜR DIE INFEKTIONSFORSCHUNG

Bisher gab es nur wenig Unterstützung für die Forschung an der Schnittstelle zwischen Labor und klinischer Infektiologie. Das DZIF schafft Anreize für junge Naturwissenschaftler, sich der Infektionsforschung zu widmen und vergibt Stipendien an Mediziner, um sich stärker in der Forschung engagieren zu können. So vergibt die Academy beispielsweise Clinical-Leave-Stipendien, die junge Ärzte unterstützen, wenn sie zeitweise den Klinikalltag zugunsten der Forschung ruhen lassen. Auch sehr erfolgreich sind die Maternity-Leave-Stipendien, die jungen Eltern den Wiedereinstieg in die Forschung ermöglichen.

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT

Dass Infektionsforscher international vernetzt denken und handeln sollten, wird durch stetig neu auftretende Krankheitserreger wie Zika-, Ebola- oder MERS-Viren deutlich: Erreger kennen keine Landesgrenzen. Mit Partner-Institutionen in Afrika und Europa arbeitet das DZIF schon von Beginn an zusammen. Mit dem französischen Institut INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) kooperiert das DZIF in der AIDS- und Hepatitis-Forschung. Außerdem ist es eine von neun Gründungsorganisationen der CARA-Initiative (*Conscience of Antimicrobial Resistance Accountability*) und engagiert sich in der Impfstoff-Initiative CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*). Auch an der Etablierung des neuen „Global Antimicrobial Resistance Research and Development Hub“ mit Sitz in Berlin ist das DZIF beteiligt. Seit Anfang 2019 ist es außerdem einer von zehn Partnern im Accelerator-Netzwerk von CARB-X. CARB-X beschleunigt weltweit Projekte zur Entwicklung neuer Medikamente im Kampf gegen Antibiotika-resistente Keime.

Das DZIF bündelt seine Aktivitäten in Forschungsbereichen und 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*
- *Neue Antibiotika*

Infrastrukturen

- *Afrikanische Partner-Institutionen*
- *Antivirale Substanzen*
- *Biobanken*
- *Bioinformatik*
- *Epidemiologie*
- *Klinische Studienzentren*
- *Pathogenbank*
- *Produktentwicklung*
- *DZIF-Academy*

Forschung dämmt Vormarsch hochinfektiöser Viren ein

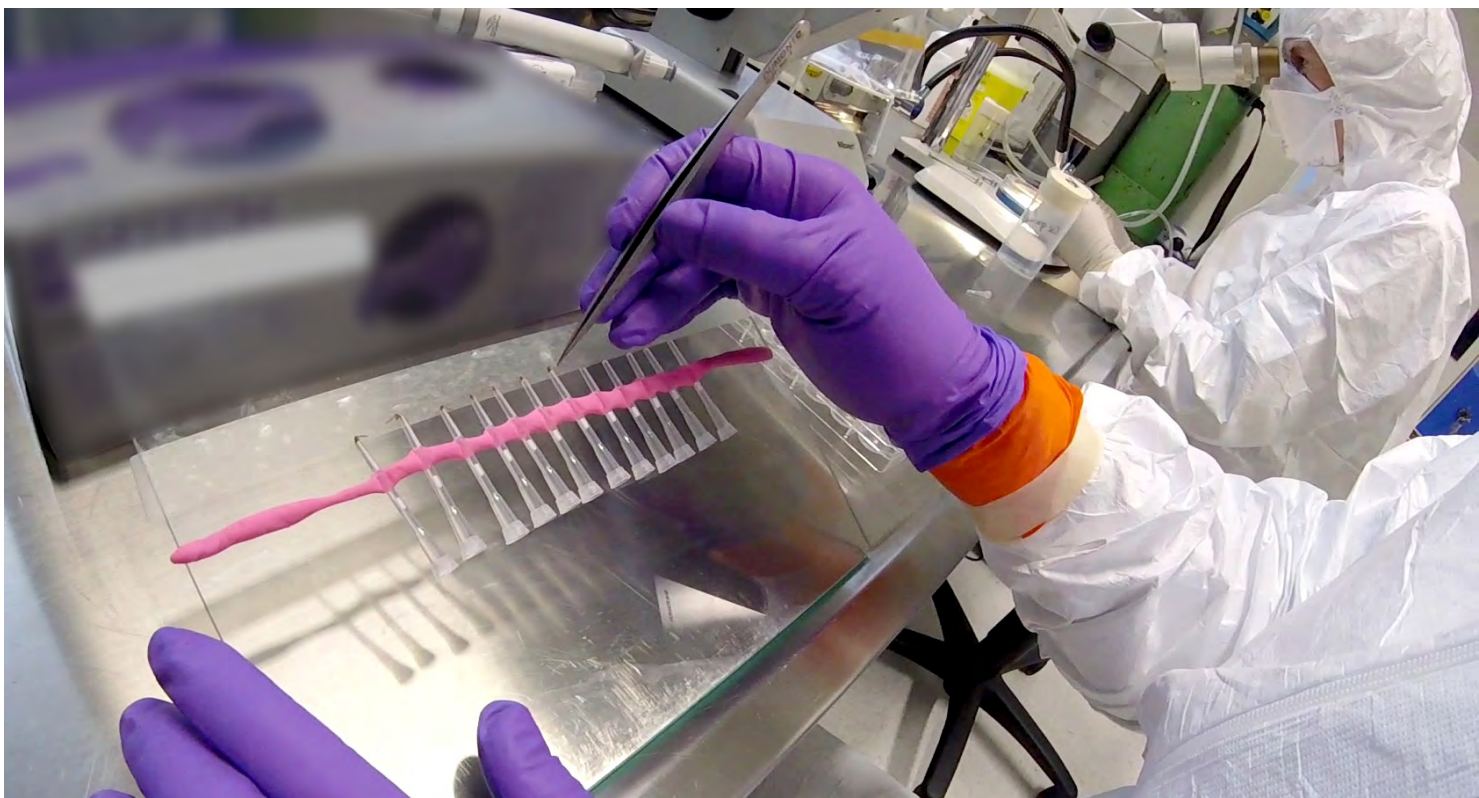
Gegen viral bedingte Tropenerkrankungen gibt es oft noch keine Hilfe. So forderte die größte bekannte Epidemie durch das hochinfektiöse Ebola-Virus in Afrika 2016 rund 11.000 Todesopfer. Das Chikungunya-Virus, das auch in Südostasien und Südindien verbreitet ist, führt zu Beschwerden wie Fieber, Hautblutungen und starken Gelenkschmerzen, macht nach überstandener Infektion dann aber immun. Gegen beide Viren wirkt bisher kein Medikament.

Viren verfügen über kluge Mechanismen, um sich massenhaft zu vermehren und zu verbreiten. Mehrere Teams des DZIF arbeiten daran, diesen oft lebensgefährlichen Vormarsch zu stoppen. Sie entwickeln beispielsweise einen künstlichen Hemmstoff, der die Vermehrung des Ebola-Virus in befallenen Zellen stoppt. Und sie erforschen, ob sich das tropische Chikungunya-Virus auch hierzulande verbreiten könnte.

GEMEINSAM IM KAMPF GEGEN EBOLA

Eine Ebola-Infektion führt meist innerhalb kürzester Zeit zum Tode. Forscher des DZIF haben zusammen mit Zellbiologen aus Dänemark und Irland einen künstlichen Hemmstoff entwickelt. Er verhindert, dass das Virus ein Enzym der befallenen Zelle „kidnappt“ und für seine Zwecke missbraucht. „Jedes Virus braucht zelluläre Proteine, um sich zu vermehren“, sagt Stephan Becker von der Philipps-Universität Marburg. Eines dieser

Um den Speichel weiblicher Stechmücken zu isolieren und auf Viren zu untersuchen, werden die Insekten auf einer Platte fixiert. Der Speichel wird in eine mit Flüssigkeit gefüllte Pipettenspitze abgegeben. (Hinten rechts im Bild: Wissenschaftler betäubt und sortiert Mücken)



Proteine ist die wirtseigene Phosphatase PP2A. „Nähern sich dieses Enzym und das viruseigene Protein VP30 an, wird VP30 aktiviert und das Virus vermehrt sich“, erklärt Becker. VP30 ist eines der Schlüsselproteine für die virale Vermehrung. Damit PP2A aktiv werden kann, braucht es eine Andockstelle, die es zu dem VP30 führt. Becker und sein Team haben nun einen molekularen Doppelgänger entwickelt, der die gleiche virale Andockstelle wie PP2A besetzt. „Die Phosphatase kann nicht mehr andocken, es entsteht keine räumliche Nähe zu VP30, die Virusvermehrung ist gebremst.“ Der Hemmstoff wirkt damit auf zelluläre Proteine und greift gezielt in zelluläre Prozesse ein. „Damit verfolgen wir eine neue Strategie im Kampf gegen Viren, die man bisher wegen möglicher Nebenwirkungen vermieden hat“, sagt Becker. „Heute wird zunehmend deutlich, dass der Eingriff in zelluläre Prozesse bei kurzen, akuten Virusinfektionen vertretbar ist.“ Die Wissenschaftler hoffen, mit dem Ansatz bald einen Wirkstoff zu finden, der wie eine Art Breitbandarznei gegen mehrere Viren gleichzeitig wirkt.

VERHINDERN, DASS TROPISCHE ERREGER HIERZULANDE HEIMISCH WERDEN

Bisher galten die klimatischen Bedingungen in unseren Breiten als wenig attraktiv für tropische Infektionserreger wie West-Nil-, Dengue- oder Zika-Viren. Sie verbreiten sich in der Regel nur in warmen Gefilden und es müssen entsprechende Überträgerinsekten vorkommen, wie etwa die sogenannten Tigermücken. „Bedingungen von durchschnittlich 25 bis 27 Grad über einen Zeitraum von 2 bis 3 Wochen finden wir in Deutschland im Allgemeinen nicht vor“, sagt Egbert Tannich, Leiter des Nationalen Referenzzentrums für Tropische Infektionserreger am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM). Doch es gibt Ausnahmen: Das Chikungunya-Virus widersetzt sich den Regeln. In den letzten Jahren traten wiederholt Ausbrüche in Italien und Frankreich auf – trotz gemäßigter Temperaturen. Forscher des BNITM konnten nun zeigen, dass solche Ausbrüche auch hierzulande möglich sind. Sie fütterten verschiedene heimische Stechmückenarten in einem speziellen Hochsicherheitsinsektarium mit virushaltigem Blut. Danach sperrten sie die Insekten 14 Tage in Klimakammern ein, die auf 18, 21 oder 24 Grad temperiert waren. „In Tigermücken aus Deutschland vermehrte sich das Virus auch bei 18 Grad sehr gut“, sagt Tannich. „Nach zwei Wochen hatten mehr als die Hälfte der Tiere infektiöse Viren im Speichel.“ Noch halten die Experten um Tannich einen baldigen Ausbruch in Deutschland für unwahrscheinlich: „Noch finden wir die Tigermücken nur vereinzelt und lokal begrenzt. Das geringe Vorkommen hat bisher verhindert, dass sich die tropischen Erreger hier verbreiten können.“ Potenziell betroffene Regionen sollten aber ein System etablieren, um die Überträgerinsekten überwachen und frühzeitig gezielt bekämpfen zu können.



Die Asiatische Tigermücke überträgt das tropische Chikungunya-Virus.



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Immunologische Follow-up-Experimente im Rahmen der klinischen Phase-I-Studie mit dem 2016 produzierten MVA-MERS-S-Prüfmedikament.
- Ausbau der DZIF-Virustest-Plattform durch die Einbeziehung physiologischer Primärzellkultursysteme.
- Verstärkung der Internationalisierung des DZIF durch eine intensive Zusammenarbeit mit der *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)* im Rahmen der Entwicklung der MVA-MERS-Vakzine.

- ① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Bekanntmachen der DZIF-Virustest-Plattform und Gewinnung von Industriepartnern.
- Weiterentwicklung einer auf selbst-replizierender RNA basierenden Impfstoff-Plattform in Zusammenarbeit mit Industriepartnern.
- Erweiterung des Monitoring-Systems zur Überwachung von bekannten und unbekanntem Virusinfektionen/Zoonosen bei Ratten und Wildvögeln.



Koordinator:
Prof. Dr. Stephan Becker
Marburg

Bessere Testung, neue Medikamente

Mit neun Millionen Neuinfektionen jährlich gehört die Tuberkulose zu den bedeutendsten Infektionskrankheiten weltweit. Ein Drittel der Menschheit – das sind etwa zwei Milliarden Betroffene – sind nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation mit dem Erreger infiziert. Jeder zehnte bis zwanzigste dieser Infizierten ist an aktiver Tuberkulose erkrankt und benötigt eine wirksame Therapie.

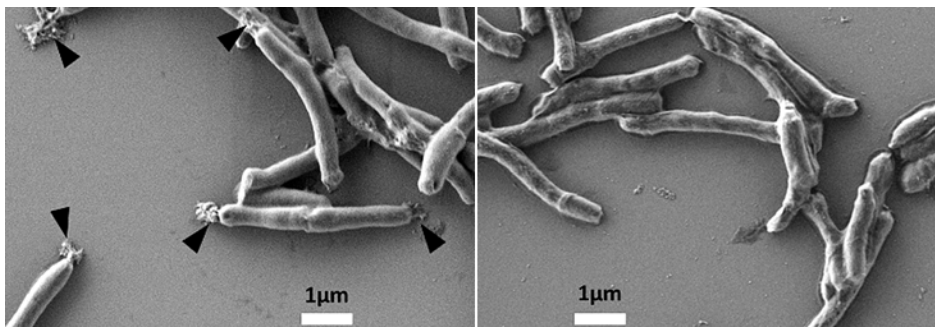
Ärzte behandeln eine Tuberkulose mit einem Cocktail aus vier bis acht Antibiotika. Der Medikamentenmix ist notwendig, weil die Wirkstoffe einzeln eingesetzt nicht gut genug wirken und die Tuberkulosebakterien schnell Resistenzen bilden. Vor Beginn der Therapie wird eine Resistenztestung durchgeführt, um wirkungslose Präparate von vornherein auszuschließen. DZIF-Forscher haben nun eine schnellere Möglichkeit der Resistenztestung gefunden. Außerdem ist es Wissenschaftlern mit Unterstützung des DZIF gelungen, ein neues Antibiotikum zu entwickeln.

NEUES MEDIKAMENT IN DER KLINISCHEN TESTUNG

In den kommenden Monaten soll in Kapstadt, Südafrika, eine Studie starten, bei der nach ersten Tests an gesunden Probanden nun erstmals Tuberkulose-Patienten das neue Antibiotikum BTZ043 erhalten. „Mit Hilfe der Studie wollen wir herausfinden, welche Dosis optimal wirkt und dabei noch gut verträglich ist“, erklärt DZIF-Wissenschaftler Michael Hoelscher, Direktor des Tropeninstituts der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München. „Drei vielversprechende Dosierungen wollen wir dann an größeren Patientengruppen weiter testen.“ In ersten Studien war BTZ043 gut verträglich. Das

Professor Stefan Niemann, Forschungszentrum Borstel, setzt für die Resistenztestung auf Genomsequenzierung.





Tuberkulosebakterien: Mit BTZ043 behandelt (links) laufen die Zellen aus; (rechts) unbehandelte Bakterienzellen.

Molekül bindet irreversibel an ein Enzym, welches das Mykobakterium für den Aufbau seiner Bakterienzellwand benötigt. Die Außenhülle und damit das Bakterium werden zerstört. „Da BTZ043 der erste Wirkstoff einer neuen Antibiotikaklasse ist, gibt es auch noch keine Resistenzen. Dies haben Untersuchungen an über 300 zum Teil hochresistenten Isolatens gezeigt“, sagt Hoelscher. Entdeckt wurde BTZ043 am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (HKI) in Jena. Seit 2014 entwickeln Forscher der LMU München und des HKI den Wirkstoff unter anderem im DZIF und im Konsortium InfectControl 2020 weiter. Zukünftig soll BTZ043 einen der Kombinationswirkstoffe bei Tuberkulose ersetzen. Mit welchen bisher verwendeten Wirkstoffen sich BTZ043 besonders effektiv kombinieren lässt, werden zukünftige Studien zeigen.

GENOMSEQUENZIERUNG ERSETZT KLASSISCHE RESISTENZTESTS

Eine wirksame Tuberkulose-Therapie ist das Hauptziel der Forschungsarbeiten von Stefan Niemann, Gruppenleiter am Forschungszentrum Borstel (FZB). Um Patienten effektiv zu behandeln, wird vor Beginn der Therapie in der Regel eine Resistenztestung durchgeführt. Bisher geschieht das mithilfe eines Antibiotika-haltigen Kulturmediums und dauert mehrere Wochen. „Die Testung ist aufwendig, erfordert recht viel Personal, bedarf einer großen Erfahrung und einer Laborinfrastruktur mit hohem Sicherheitsniveau“, so Niemann. Wissenschaftler suchen deshalb nach molekularen Alternativen. Ein internationales Konsortium mit Beteiligung der Borsteler Wissenschaftler konnte in der 2018 im NEJM publizierten CRYPTIC-Studie zeigen, dass sich mit der Genomsequenzierung der Tuberkulosebakterien Resistenzen direkt aus dem Erbgut vorhersagen lassen. Dafür hatten Wissenschaftler über 10.000 Erregerstämme aus 16 Ländern untersucht. Das FZB steuerte 600 Datensätze bei und beteiligte sich an der Auswertung der Daten. „Die herkömmliche Resistenztestung von Standardmedikamenten könnte bald durch genombasierte Verfahren ersetzt werden“, hofft Niemann. Derzeit läuft in Deutschland eine Pilotstudie, welche die Eignung des Verfahrens für Diagnostik und Surveillance evaluieren soll. „Erste Ergebnisse erwarten wir für Ende 2019“, so Niemann. In Großbritannien beispielsweise ist die molekulare Diagnostik seit einigen Jahren fest etabliert.



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Die individuelle Anpassung der Behandlung von TB-Patienten anhand des exakt bestimmten Erbguts der Tuberkuloseerreger wird in der Klinik evaluiert.
- Eine erste Auswahl von Biomarkern steht für die Beurteilung des Therapieverlaufs einer M/XDR-Therapie bereit.
- Die ersten Probanden werden in die Studie für ein potenzielles Tuberkulose-Medikament aufgenommen.

● Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Molekularbiologische Methoden zum Nachweis von Resistenz-vermittelnden Mutationen im Genom des TB-Erregers werden in einer Pilotstudie evaluiert.
- Evaluierung definierter Biomarker zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei TB-Patienten.
- Erste TB-Patienten werden das neue Tuberkulose-Antibiotikum BTZ043 erhalten.



Koordinator:

Prof. Dr. Stefan Niemann

Borstel

Den Tricks des Erregers auf der Spur

Malaria wird durch Parasiten, die sogenannten Plasmodien ausgelöst. Sie gelangen über einen Stich infizierter Mücken in den Organismus und zerstören die Blutzellen – mit lebensgefährlichen Folgen für die Betroffenen. Der WHO zufolge erkrankten 2017 weltweit 219 Millionen Menschen an der Tropenkrankheit. 435.000 Menschen starben, dreiviertel davon waren Kinder. Malaria ist in Afrika verbreitet, aber auch in tropischen Regionen Asiens und Südamerikas.

Malaria geht mit Fieberschüben, Blutarmut bis hin zu Organversagen einher. Doch nicht alle infizierten Menschen erkranken, einige sind gegen die Erreger immun. Wissenschaftler des DZIF entwickeln eine neue Methode, mit der sie den Schutz durch diese natürliche Immunität direkt am Menschen erforschen. Und sie gehen den Tricks nach, mit denen sich der Parasit während der Trockenzeit vor dem Immunsystem infizierter, aber nicht erkrankter Menschen schützt und so unerkant bleibt.

MIT NEUER METHODE PASSGENAU FORSCHEN

Menschen mit dem Sichelzellan haben einen angeborenen

Schutz und wer bereits seit der Kindheit öfter mit Plasmodien Kontakt hatte, erwirbt eine natürliche Immunität. Das heißt, diese Menschen erkranken trotz Infektion weniger häufig oder weniger schwer. Wissenschaftler des Instituts für Tropenmedizin der Universität Tübingen, des DZIF und der Sanaria Inc. haben die Mechanismen untersucht, die dahinterstecken. Sie entwickelten ein Verfahren, um Freiwillige kontrolliert mit den Parasiten zu infizieren – und später wirksam zu behandeln. „Wir haben die Methode nun erstmals in einer klinischen Studie eingesetzt, um das Zusammenspiel des Immunsystems mit den Genveränderungen der Parasiten zu verstehen“, sagt Professor Bertrand Lell, Direktor des Centre de Recherches Médicales

Für ihre Studien zu Malaria arbeitet die Universität Tübingen eng mit dem CERMEI in Lambaréné, Gabun, zusammen.





Im intensiven Austausch:
Professor Peter Kreamer
und Dr. Rella Manego.

de Lambaréné (CERMEL) in Gabun in Zentralafrika. Insgesamt wurden elf semi-immune Gabuner mit normalem rotem Blutfarbstoff, neun semi-immune mit Sichelzellen und fünf nicht-immune Europäer mit normalem Hämoglobin untersucht. Als semi-immun gelten Erwachsene, die ihr Leben lang dem Malariaerreger ausgesetzt sind, was in Gabun der Fall ist. „Wir wollten wissen, wer von ihnen wann erkrankt, wer die Infektion kontrolliert und wie das Immunsystem auf eine Infektion reagiert.“ Die Erreger traten bei natürlicher Immunität später im Blut auf und führten verzögert oder gar nicht zu Symptomen. Bei vier Infizierten war kein Erreger im Blut nachweisbar. „Die Parasiten sind wahrscheinlich bereits in der Leber durch die zelluläre Immunantwort eliminiert worden“, erklärt Lell. Die Studie belegt, dass die natürliche Immunisierung bereits in der Leber beginnt. „Es lohnt sich also, Impfungen weiterzuentwickeln, die sich auf die Leberstadien richten.“

VERSTECKSPIEL IN DER TROCKENZEIT

Der Malariaerreger braucht die Anophelesmücke, um in den Menschen zu gelangen. Die Mückenlarven wiederum benötigen Wasser, um sich zu entwickeln. Doch wie übersteht der Erreger die lange Trockenzeit? Das erforscht Dr. Silvia Portugal am Zentrum für Infektiologie an der Universität Heidelberg. „Möglicherweise verfügt der Parasit über sogenannte „Sensing“-Mechanismen, mit deren Hilfe er erkennt, dass es zurzeit keine Mücken gibt“, mutmaßt Portugal. „Wahrscheinlich passt er daraufhin auch sein Wachstum an.“ Fest steht: Die Parasiten „überwintern“ in der Trockenzeit in infizierten, aber nicht erkrankten Menschen. Währenddessen gelingt es dem Parasiten sich so zu verändern, dass die Infektion keine Beschwerden verursacht. „Vor allem Kinder scheinen ein effizientes stilles Überträgerreservoir zu sein“, sagt Portugal. „Ihr Immunrepertoire ist noch nicht so gut ausgebildet wie das Erwachsener, sie können die Parasiten weniger gut vollständig beseitigen.“ Das Team der Parasitologin erforscht auch, wie stark das menschliche Immunsystem die Erreger kontrolliert und ob diese ein Programm verfolgen, das sie unsichtbar macht. „Uns interessiert, was die Genexpressionsunterschiede auslöst zwischen den Parasiten, die in der Trockenzeit Infektionen ohne Symptome verursachen und denen, die in der Regenzeit zu Malaria führen.“ Portugals Arbeit wird mit 1,5 Millionen Euro mit einem ERC Starting Grant der EU unterstützt.



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Das Tübinger Impfschema für Malaria sollte optimiert und für die weitere klinische Entwicklung festgelegt werden, eine Erstanwendung in Afrika wurde umgesetzt.
- Der Wirk- bzw. Resistenzmechanismus des experimentellen Malaria-Wirkstoffes wurde weiter erforscht.
- Es wurden eindeutig definierte Referenzproben gesammelt, um die Vorhersageleistung der identifizierten diagnostischen Biomarker zu evaluieren.

🕒 Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Die klinische Entwicklung des in Tübingen entwickelten Malariaimpfstoffes wird fortgeführt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei Kindern wird in einer Phase-II-Studie in Gabun getestet.
- Wir wollen verstehen, wie die Malariaerreger ihr Überleben während der Trockenzeit und ihre Übertragung auf die Mücken zur Regenzeit sichern; und wir wollen neue experimentelle Konzepte für Impfungen gegen Malaria entwickeln.
- Die Immunitätsentwicklung gegen Malariaparasiten in den ersten zwölf Lebensmonaten soll erforscht werden. Dafür wird eine Geburtskohorte in Ghana aufgebaut.



Koordinator:

Prof. Dr. Benjamin Mordmüller

Tübingen

Das Virus verstehen, das Virus besiegen

Patienten, die mit dem Humanen Immundefizienz-Virus-1 (HIV-1) infiziert sind, erhalten in der Regel eine antiretrovirale Therapie (ART). Der Wirkstoffmix verhindert, dass sich das Virus vermehrt und die Krankheit ausbricht. Doch trotz der wirksamen Therapie sterben weiter Menschen an den Folgen der HIV-Infektion, in vielen Fällen, weil sie keinen regelmäßigen Zugriff auf die Medikamente haben. Alternativen zu den klassischen antiretroviralen Medikamenten sind gefragt.

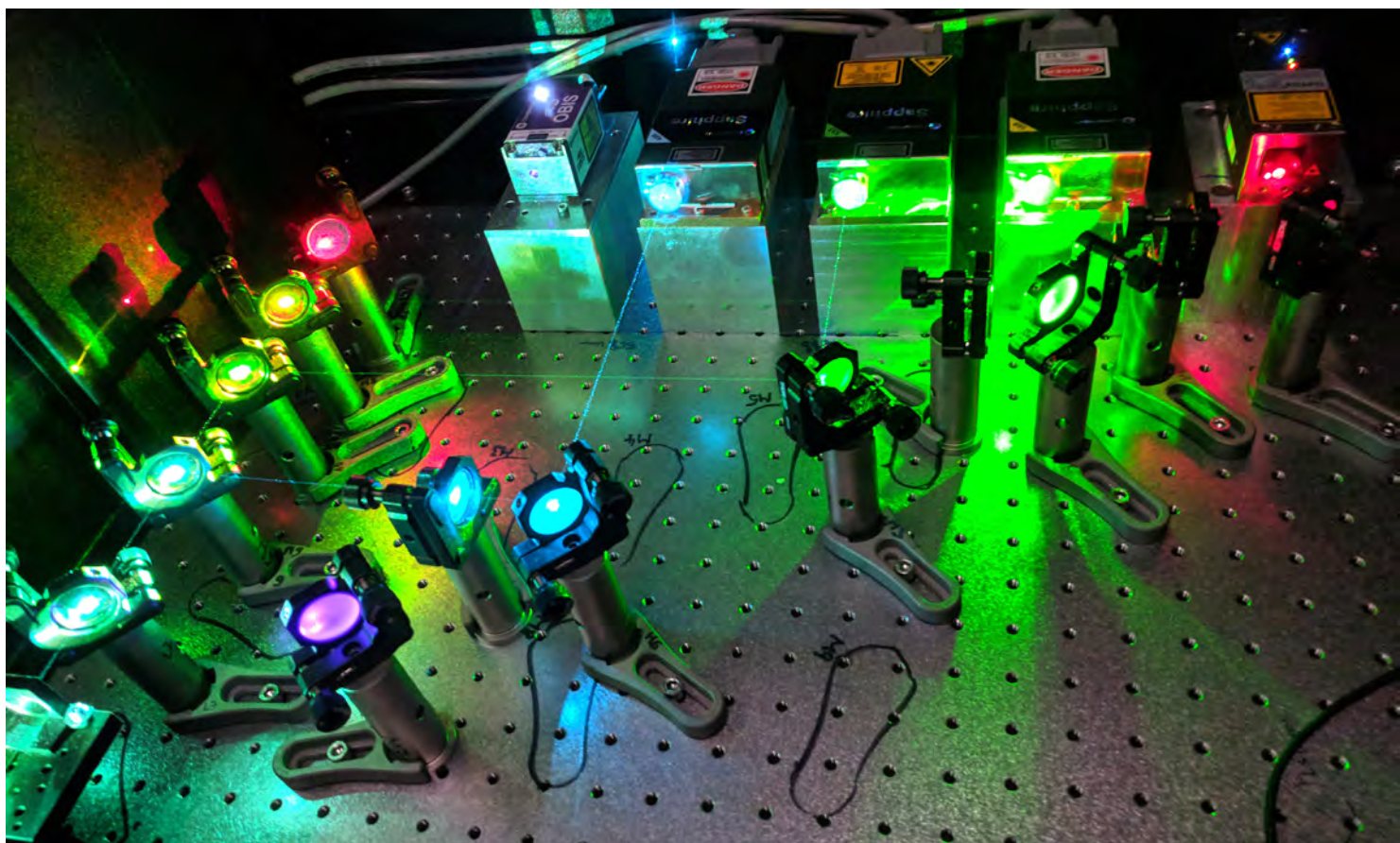
Die ART-Behandlung versetzt HI-Viren in eine Art Schlummerzustand. Sobald die Patienten jedoch ihre Therapie absetzen, beginnt sich das Virus wieder zu vermehren. In ersten Studien gelang es DZIF-Forschern in Köln mit einem neuen Behandlungsansatz, die Therapiefrequenz drastisch zu reduzieren: Statt täglicher Tabletteneinnahme reicht möglicherweise eine gelegentliche Infusion. An der Uni Heidelberg bietet eine Imaging-Plattform eine neue

Sicht auf die Krankheit: Sie stellt pathobiologische Prozesse von Infektionskrankheiten mit Hilfe der Mikroskopie detailgetreu dar.

MIT BREITNEUTRALISIERENDEN ANTIKÖRPERN GEGEN HIV-1

Seit wenigen Jahren werden sogenannte breitneutralisierende Antikörper bei HIV-1 als ein möglicher neuer Thera-

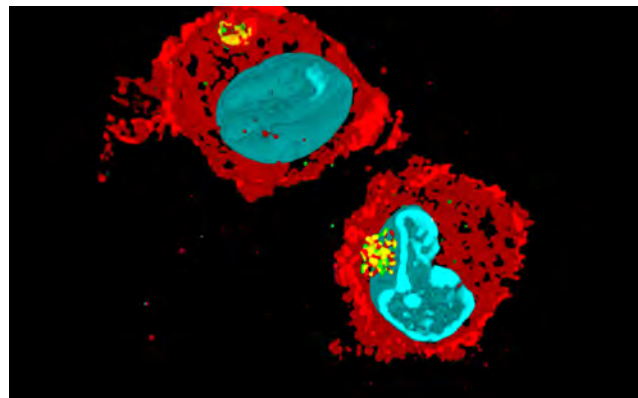
Eine Imaging-Plattform für Infektionskrankheiten in Heidelberg erlaubt den realistischen Blick in lebende Systeme.



pieansatz klinisch getestet. Die Antikörper neutralisieren die Viren und senken so die Viruslast. Mitentwickelt wurde dieser Ansatz von DZIF-Forscher Prof. Florian Klein von der Uniklinik Köln. In einer Studie konnte sein Team mit Kooperationspartnern zeigen, dass sich bei HIV-Patienten mit der kombinierten Gabe zweier breitneutralisierender Antikörper eine monatelange Virusfreiheit erreichen lässt. „Die Antikörperkombination konnte die Vermehrung der HI-Viren langanhaltend kontrollieren.“ Die Antikörper waren ursprünglich aus dem Blut sogenannter *elite neutralizer* isoliert und kloniert worden. *Elite neutralizer* sind Menschen, deren Immunsystem sehr potent Antikörper gegen HIV-1 bildet. Der Ansatz, breitneutralisierende Antikörper gegen HI-Viren einzusetzen, ist mittlerweile in der klinischen Forschung angekommen. „In mehr als 60 Studien analysieren Kollegen weltweit heute die Wirksamkeit und Sicherheit von etwa einem Dutzend breitneutralisierenden Antikörpern“, so Klein. Die Antikörper hindern dabei nicht nur das Virus daran, sich zu vermehren, sondern unterstützen auch das Immunsystem, infizierte Zellen abzutöten.

GENAUER BLICK AUF DIE PATHOBIOLOGIE

In Deutschland ist es in der Vergangenheit noch nicht ausreichend gelungen, HIV-Grundlagenforschung und klinische Forschung miteinander zu verbinden. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien könnte das zukünftig unter anderem die Infectious Diseases Imaging Platform (IDIP) ändern. „Viele Ergebnisse aus der Grundlagenforschung lassen sich bisher nicht auf den Menschen übertragen, weil sie eine vereinfachte und dadurch möglicherweise verzerrte Sicht auf wichtige pathobiologische Prozesse zeigen“, sagt Dr. Vibor Laketa, der die IDIP für HIV-Forschung leitet. „Gelänge es, die Erforschung von Infektionskrankheiten in komplexere biologische Systeme wie den menschlichen Organismus zu verlagern, ließen sich Pathogenität von Erregern oder auch eine immunologische oder medikamentenvermittelte Pathogenkontrolle im infizierten Wirt besser vorhersagen.“ Die einzige Methode, die bisher molekulare Ereignisse in einem komplexen biologischen System erfassen und quantitativ untersuchen kann, ist die mikroskopische Bildgebung – wie sie IDIP in diesem Umfang erstmals unter den für die Analyse mit HIV-infizierten Zellen notwendigen Sicherheitsbedingungen anbietet. „Mit Hilfe der Mikroskopie wird es uns möglich sein, ein lebendes System realistisch darzustellen“, sagt Laketa. Zukünftig könnte die neu etablierte Mikroskopie-Infrastruktur offene Fragen in der HIV-Pathophysiologie klären. Seltene, für die HIV-Forschung relevante Zellen, ließen sich identifizieren und isolieren. Und neben Studien zur Wirkungsweise neuer therapeutischer Strategien lassen sich unter dem Mikroskop auch mikroskopische Screening-Ansätze entwickeln, die neue Therapeutika oder Therapieziele identifizieren.



In humanen dendritischen Zellen ist HIV meist in einer Plasmamembran-Einstülpung lokalisiert. (blau: Zellkern, rot: Plasmamembran, grün: HIV)



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Kombinationstherapie mit zwei breitneutralisierenden Antikörpern in HIV-Patienten.
- Vorbereitung einer ersten klinischen anti-HIV-Gentherapiestudie in Hamburg.
- Die DZIF-Imaging-Plattform nimmt ihren Betrieb auf.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Einreichung eines Manuskriptes zur TopHIV-Kohorte, in der Immunmechanismen untersucht werden, die für die Bildung des sogenannten Reservoirs von HIV maßgeblich sind, sowie die Nutzung dieser Kohorten-Proben an den verschiedenen Standorten für weitere Studien.
- Start der klinischen Studie “Long Term Impact on Infant Health” (LIFE) in Tansania und Mosambik, in der der Einfluss des Diagnosezeitpunktes von HIV bei Neugeborenen auf den späteren Gesundheitsstatus untersucht wird.
- Die Arbeitsgruppe von Prof. Marina Lusic strebt an, die Rolle von spezifischen Elementen im Wirtszellgenom, sogenannten *Super Enhancern*, zu definieren, die dafür verantwortlich sind, dass HIV-1 innerhalb dieser Elemente gehäuft in das Genom integriert wird.



Koordinator:

Prof. Dr. Marcus Altfeld

Hamburg

Hepatitis B und C für immer verhindern

Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten sterben immer mehr Menschen an den Folgen einer Virushepatitis, die dadurch trauriger Sieger der Todesfallstatistik der wichtigsten Infektionserkrankungen geworden ist. Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat sich zum Ziel gesetzt, bis 2030 die Zahlen für Neuerkrankungen und Todesfälle durch Hepatitis-Viren drastisch zu senken. Die DZIF-Forscher des Bereichs „Hepatitis“ wollen mit neuen Impfstoffen dazu beitragen.

Fünf Hepatitiserreger – von A bis E gekennzeichnet – sind bekannt. Besonders gefährlich: Hepatitis-B- und C-Viren. Sie sind für 96 Prozent der weltweit jährlich 1,34 Millionen Todesfälle verantwortlich. Deshalb suchen Wissenschaftler des DZIF nach neuen Strategien, um vor allem diese beiden Virus-Typen zu bekämpfen. Sie entwickeln spezielle Impfungen gegen Hepatitis B und C, welche die Therapie verbessern oder einer Infektion zuvorkommen sollen.

HEPATITIS C ENDLICH VERMEIDEN

Seit wenigen Jahren ist die Hepatitis C heilbar. Besser als jede Therapie wäre jedoch eine Impfung, die die Infektion verhindert. Forscher von TWINCORE, einer Einrichtung der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI), arbeiten intensiv an einem vorbeugenden Impfstoff. „Zunächst haben wir nach einem geeigneten Angriffspunkt am Hüllprotein

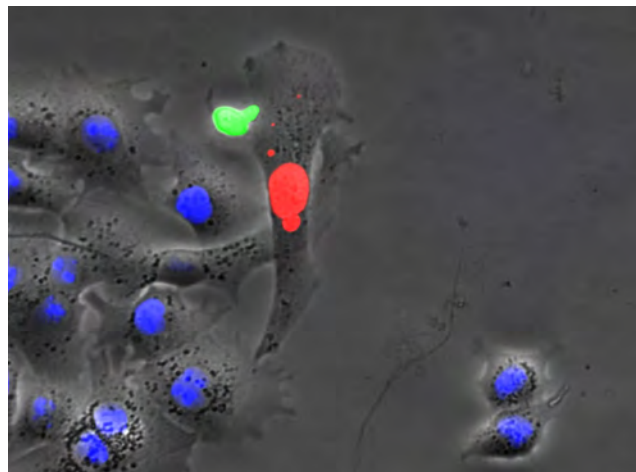
In der Hepatitis-Forschung gelten strenge Sicherheitsvorkehrungen.



des Virus gesucht, der eine Immunantwort auslöst“, sagt Prof. Thomas Pietschmann, Leiter des Arbeitsbereiches für Experimentelle Virologie am HZI. Keine leichte Aufgabe: Ähnlich wie das Grippe-Virus verändert sich das Hepatitis-C-Virus kontinuierlich und entzieht sich dadurch dem Immunsystem. Die Forscher wählten ein Protein, das das Virus braucht, um in die Leberzellen einzudringen. „Dieses Protein enthält wichtige Rezeptor-Bindestellen, die das sonst hochvariable Virus nicht verändern kann. Deshalb ist dieses Protein als Zielmolekül für die Immunantwort gut geeignet“, erklärt Pietschmann. Aber warum bildet das Immunsystem trotz der potenten Angriffsstelle noch nicht ausreichend neutralisierende Antikörper? „Wir wissen mittlerweile, dass das gewählte Oberflächenprotein sehr beweglich ist“, sagt Pietschmann. „Bildlich gesprochen weht es ständig im Wind. Für eine gute Immunantwort brauchen wir aber absolute Windstille.“ Aktuell suchen die Forscher nach einem Weg, um die entscheidende Region so zu fixieren, dass das Immunsystem sie erkennt und darauf anspricht. Wenn das gelingt, da ist sich Pietschmann sicher, bildet das Immunsystem auch genug Antikörper gegen Hepatitis C und der Impfstoff kann die Erkrankung verhindern.

PER IMPFTHERAPIE HEILEN

Die experimentelle Phase bei der Entwicklung einer therapeutischen Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus hat Prof. Ulrike Protzer vom Institut für Virologie der Technischen Universität München (TUM) hinter sich: Spätestens 2020 soll ihr Wirkstoff an ersten Probanden getestet werden. Statt eine Infektion zu verhindern, soll Protzers Vakzine infizierte Menschen kurieren. Bislang ist die Hepatitis B unheilbar: Sobald die Einnahme von antiviralen Wirkstoffen abgesetzt wird, bilden sich erneut Viren. Der Grund: Das Virus deponiert DNA im Zellkern infizierter Leberzellen und entzieht sich damit der Kontrolle des Immunsystems. Die neue Immuntherapie wirkt doppelt: Zunächst bildet das Immunsystem wie bei einer herkömmlichen Impfung neutralisierende Antikörper gegen spezifische Hepatitis-B-Proteine, gleichzeitig alarmiert sie die T-Zellen. Im zweiten Schritt aktiviert die Impfung mit Hilfe eines viralen Vektors dann zytotoxische T-Zellen, die die infizierten Leberzellen abtöten. Mit dem DZIF-Impfstoff gelingt es weltweit erstmals, beide Reaktionsschritte erfolgreich miteinander zu verbinden: In vorklinischen Studien bildeten sich nach der Impfung genügend neutralisierende Antikörper und T-Zellen, um auch die versteckten Viren zu vernichten – und eine Heilung herbeizuführen. Für die klinische Studie an gesunden Probanden läuft aktuell unter strengen Vorgaben die Impfstoffproduktion. Virologin Ulrike Protzer ist zuversichtlich: „Wenn alles gut läuft, könnte die therapeutische Impfung innerhalb der nächsten zehn Jahre Realität werden.“



Das Bild zeigt eine HBV-spezifische T-Zelle (grün), die eine Zielzelle angreift, in der Virusproteine gebildet werden (rot) und HBV-negative Zellen (blau).



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Zur Identifikation von viralen Resistenzen sollten moderne Sequenzierungsverfahren in die online-basierte Plattform Geno2pheno eingeführt werden.
- ① Entwicklung eines Standardprotokolls für die PCR von cccDNA bei Hepatitis-B-Viren: Vergleich von verschiedenen DNA-Präparations- und -Detektionsverfahren in einem internationalen Konsortium.
- Erstellung eines Sets von Hepatitis-C-Virus-Iso-laten, das die volle Bandbreite der Antikörper-Antwort gegen HCV repräsentiert – als Grundlage für die Entwicklung eines prophylaktischen Impfstoffs.

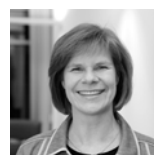
① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Etablierung eines Genotypen-Panels für das Hepatitis-Delta-Virus.
- Evaluierung von HBV-spezifischen T-Zellen, die einen chimären Antigen-Rezeptor tragen (S-CAR T-Zellen), in Mausmodellen.
- Klinische Überprüfung der Wirksamkeit von Sofosbuvir bei der chronischen Hepatitis E.



Koordinatorin:
Prof. Dr. Ulrike Protzer
München

Dem Gastritis-Erreger *Helicobacter pylori* auf der Spur

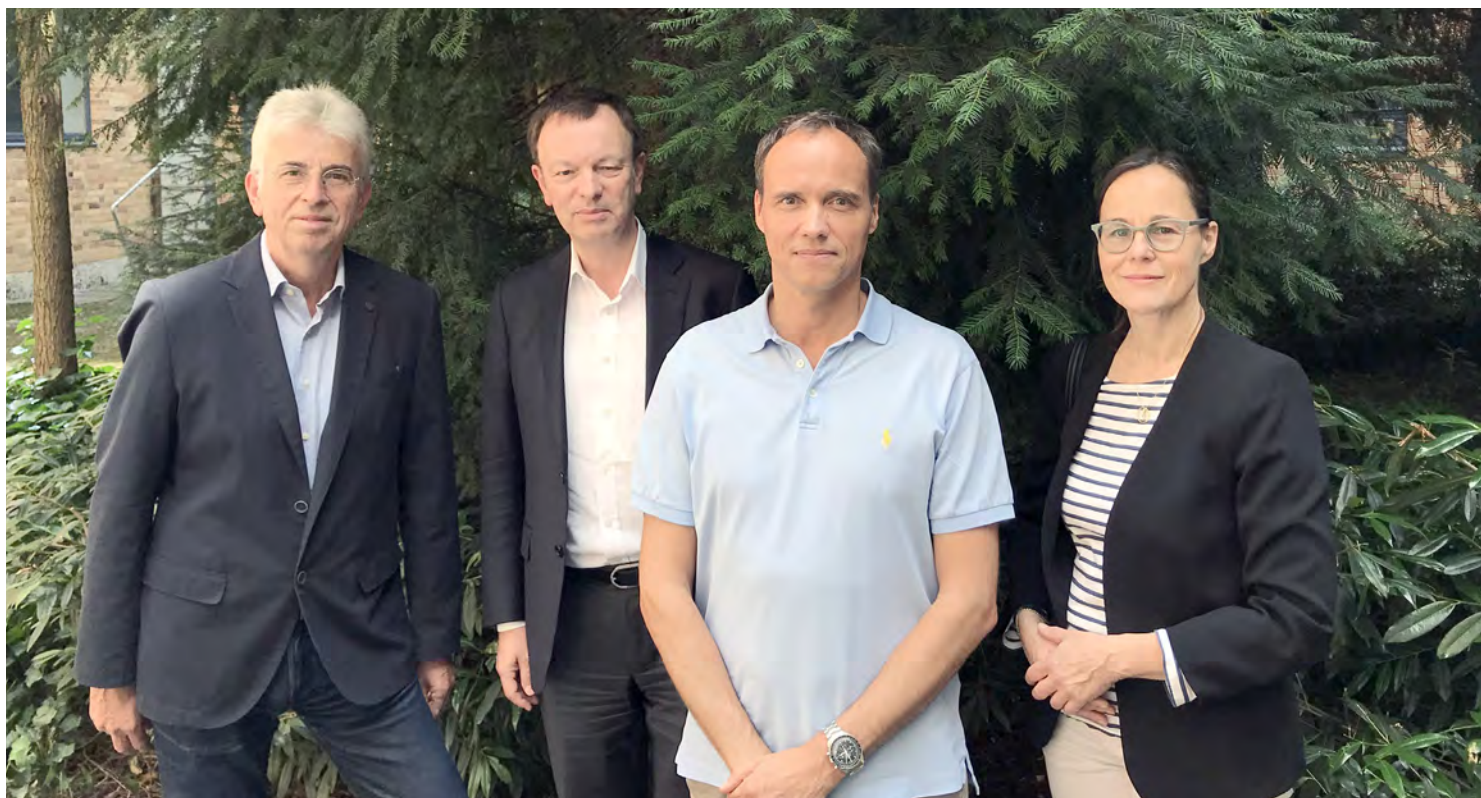
Helicobacter pylori ist weltweit verbreitet und Auslöser einer der häufigsten chronischen bakteriellen Infektionen des Menschen. Meist erfolgt die Infektion bereits im Kindesalter, sie trifft etwa jeden zweiten Menschen weltweit. Bei nahezu allen Infizierten löst *H. pylori* eine Entzündung der Magenschleimhaut aus, bei knapp einem Fünftel müssen die Beschwerden behandelt werden. Seit 1994 gilt das Bakterium zudem offiziell als Auslöser von Magenkrebs, etwa ein Prozent der Infizierten erkrankt daran.

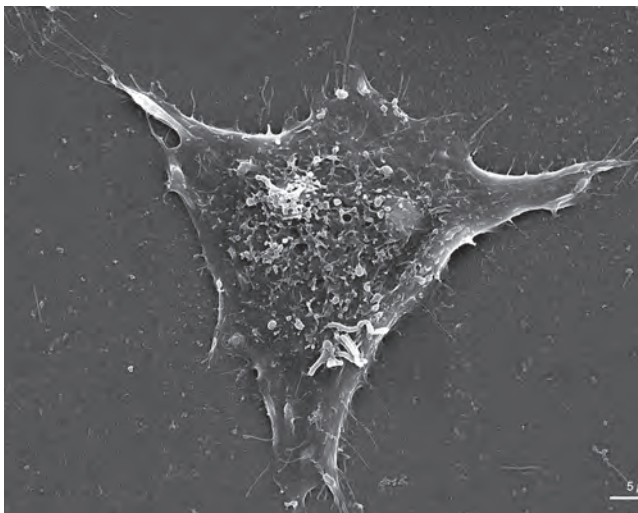
Die meisten Infizierten wissen lange nichts von ihrer bakteriellen Besiedelung. DZIF-Forscher suchen nach Lösungen, um die Vorgänge der Infektion besser zu verstehen – und sie so verhindern oder eher behandeln zu können. Zwei Teams der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) haben gemeinsam analysiert, mit welchen genetischen Mechanismen das Bakterium sich weltweit verbreitet. Zwei andere Arbeitsgruppen der LMU und der Technischen Universität München (TUM) konnten zeigen, wie es an die Schleimhautzellen im menschlichen Magen gelangt und wie man das Bakterium vielleicht stoppen kann.

ENZYM STEUERT EPIGENETISCHE ANPASSUNG

Typisch für *Helicobacter pylori* ist seine genetische Vielfalt. Er passt sich genetisch unterschiedlichsten Umgebungen an – und hat sich so weltweit verbreiten können. Mikrobiologen der LMU untersuchen, welche Rolle genau die flexible Genexpression des Bakteriums bei der Infektion im menschlichen Magen spielt: Gemeinsam gelang es den Professoren Sebastian Suerbaum und Christine Josenhans und ihren Teams vom Max von Pettenkofer-Institut der LMU nun, ein Enzym zu identifizieren, das dabei eine tragende Rolle übernimmt: Die sogenannte Methyltransferase JHP 1050 steuert die gesamte Genexpression des Bakteriums,

Gemeinsam gegen *Helicobacter pylori*: (von links) Rainer Haas, Sebastian Suerbaum, Markus Gerhard, Christine Josenhans.





Helicobacter pylori unter dem Elektronenmikroskop.

indem sie Methylgruppen auf bestimmte DNA-Abschnitte überträgt. Je nachdem, ob das Enzym die DNA-Sequenzen methyliert oder nicht, werden Gene aktiv oder inaktiv geschaltet. Methyltransferasen sind bei fast allen Lebewesen entscheidend für epigenetische Prozesse, mit denen sich Organismen ihrer Umwelt anpassen. Die epigenetische Kontrolle durch Methyltransferasen wurde erstmals beim Menschen entdeckt. „Die Epigenetik von Bakterien hingegen ist bislang wenig erforscht“, sagt Sebastian Suerbaum. „Unsere Arbeit zeigt, dass praktisch alle wichtigen Eigenschaften für die Bakterium-Mensch-Interaktion wie bakterieller Stoffwechsel, Wechselwirkungen mit menschlichen Zellen, Beweglichkeit und Stressresistenz der Bakterien durch die globale Genmethylierung gesteuert wird“, sagt Josenhans. „Sie ermöglicht den Bakterien eine große Flexibilität, diese Eigenschaften dauernd den wechselnden Umgebungsbedingungen anzupassen.“

NEUE ZIELSTRUKTUREN FÜR DAS ANDOCKEN DER GIFTSPRITZE VON *H. PYLORI*

Bei ein bis zwei Prozent aller Infizierten weltweit entsteht Magenkrebs. „Die hieran beteiligten, besonders pathogenen Stämme verfügen über das komplex aufgebaute sogenannte cag-TypIV-Sekretionssystem, einen wichtigen Virulenzfaktor des pathogenen Bakteriums“, erklärt Prof. Rainer Haas vom Max von Pettenkofer-Institut der LMU. Mithilfe dieser molekularen Injektionsnadeln spritzt das Bakterium das Signalmolekül CagA in die Schleimhautzellen und stört damit molekulare Signalwege, was letztendlich zur Tumorentstehung führen kann. Um CagA zu injizieren, bindet das T4SS, so die bisherige Lehrmeinung, an das Protein Integrin auf der Zelloberfläche. „Unsere neuen Ergebnisse zeigen, dass nicht die Bindung an Integrine, sondern die Interaktion von *H. pylori* mit sogenannten CEACAM-Rezeptoren auf der menschlichen Magenepithelzelle für die Funktion des cag-TypIV-Sekretionssystems entscheidend ist“, sagt der Mikrobiologe. Langfristiges Ziel der Forschung im Rahmen des DZIF ist es, die molekulare Spritze zu blockieren, oder das Bakterium selbst mittels neuer therapeutischer Wirkstoffe selektiv zu

inaktivieren. Dazu entwickelte sein Team ein Hochdurchsatzverfahren zum Screening von potenziellen Wirkstoffen. Die Gruppe von Prof. Markus Gerhard konnte darüber hinaus zeigen, dass es möglich ist, die Injektion von CagA in die Schleimhautzellen des Magens zu verhindern, indem man die Bindung des Bakteriums an die Rezeptoren stört. Dies funktioniert beispielsweise über Antikörper oder kleine Peptide. „Diese Erkenntnisse können ein wichtiger Startpunkt für die Entwicklung neuer Impfstoffe oder Therapeutika sein“, sagt Prof. Gerhard.



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- ① Revalidierung des erfolgreich abgeschlossenen Hochdurchsatz-Screens mit Hilfe von Struktur-Wirkungsbeziehungen und Start des Hit-to-Lead-Programms.
- Identifikation neuer Impfstoff-Antigene für einen prophylaktischen Impfstoff gegen *Helicobacter pylori* im Infektionsmodell.
- ① Abschluss der Rekrutierungsphase von CROSS-DIFF, einer multizentrischen Querschnittsstudie zur Assoziation von klinischen und mikrobiellen Risikofaktoren für eine *C. difficile*-Infektion und Korrelation mit den komplementären Daten der prospektiven SPEKTRUM-Studie.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Statusanalyse für alle Pathblocker-Projekte im Hinblick auf Patentierbarkeit und Zeitplan für die Patentierung, die Identifizierung der Targets für identifizierte „Actives“ und die Einwerbung von komplementären Mitteln für die Hit-to-Lead-Entwicklung.
- Priorisierung der Antigene für die prophylaktische Vakzine gegen *H. pylori*.
- Identifizierung von Mikrobiom-Biomarkern für die Empfindlichkeit gegenüber EHEC-Infektionen und das Risiko eines hämolytisch-urämischen Syndroms (HUS).



Koordinator:

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

München

Besserer Schutz für immungeschwächte Patienten

Das menschliche Immunsystem wehrt Erreger ab – und verhindert so schwere Infektionen. Ist die Abwehr zum Beispiel durch Erkrankungen wie AIDS, nach Operationen oder Tumorthérapien geschwächt, übernehmen schnell selbst „harmlose“ Viren und Bakterien die Regie. Infektionen bei immungeschwächten Menschen spielen im Klinikalltag eine immer größere Rolle.

Wissenschaftler tüfteln an neuen Lösungen, damit Ärzte diese gefährdeten Patienten rechtzeitig wirksam behandeln können. DZIF-Forscher am Helmholtz Zentrum München haben ein Analyseverfahren entwickelt, das Infektionen mit dem Cytomegalievirus anhand der Immun-

reaktion erkennt. Wissenschaftler vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) entdeckten neue Inhibitoren für virale Zielstrukturen, die, wenn sie blockiert sind, verhindern, dass sich das HHV-8 als Auslöser von Hautkrebs latent vermehrt.

Es ist noch viel Laborforschung notwendig, um immungeschwächte Patienten letztlich besser vor Infektionen zu schützen.



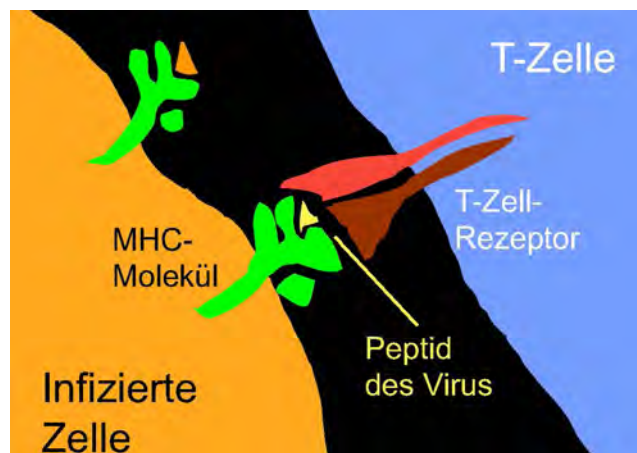
KILLERZELLEN SPÜREN VIRUSFRAGMENTE AUF

Das Cytomegalievirus (CMV) ist ein häufig vorkommendes Herpesvirus. Nach einer Infektion versteckt es sich lebenslang im Körper. „Im gesunden Menschen wird die Vermehrung der Viren durch T-Zellen eingedämmt“, sagt DZIF-Gruppenleiter Dr. Andreas Moosmann vom Helmholtz Zentrum München. „Die T-Zellantwort bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem reicht nicht aus, sie haben ein hohes Risiko für bleibende Schäden in verschiedenen Organen, unter anderem dem Nervensystem.“ Das betrifft vor allem Patienten nach einer Transplantation oder ungeborene Kinder im Mutterleib. Moosmanns Team hat nun ein Analyseverfahren entwickelt, das zeigt, ob das menschliche T-Zell-Repertoire gegen das Virus mobilmacht – und welche T-Zellen das genau sind. „Dazu analysieren wir die Ribonukleinsäure (RNA) von Millionen von T-Zellen“, erklärt der studierte Chemiker. Die verschiedenen T-Zell-Rezeptoren werden sichtbar – jeder spezifisch für je ein Fragment des CMV. „In dem ersten Schritt haben wir 1.052 CMV-spezifische T-Zell-Rezeptoren aus acht gesunden Virus-trägern analysiert“, sagt Moosmann. „Daraufhin konnten wir bei 352 Spendern genau vorhersagen, wer infiziert ist.“ Im nächsten Schritt wird diese RNA-Sequenzierung bei Stammzellpatienten angewendet. Mittelfristig will das Team einen Biomarker entwickeln. „Wir vermuten, dass bestimmte T-Zellen klarer vorhersagen als andere, ob der Patient krank wird oder nicht“, sagt Moosmann. Langfristig sollen Patienten, denen effektive T-Zellen fehlen, diese gezielt verabreicht werden.

NEUE ZIELSTRUKTUREN FÜR THERAPIE DES KAPOSI-SARKOMS

Das Kaposi-Sarkom ist ein Hautkrebs, der von einem Virus ausgelöst wird. Für immungeschwächte Patienten kann er schnell lebensbedrohlich werden – bei ihnen streut er in diverse Organe. DZIF-Forscher vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) haben nun neue Moleküle entdeckt, mit denen sich der verantwortliche Erreger HHV8 eindämmen lässt. „Wir haben sehr kleine, synthetische Verbindungen identifiziert und optimiert, die einen wichtigen viralen Mechanismus im Lebenszyklus von HHV8 blockieren“, sagt Dr. Martin Empting vom HIPS. „Konkret geht es hier um eine Interaktion zwischen dem sogenannten Latenz-assoziierten nuclear Antigen (LANA) und der DNA, die sich bisher nur schwer pharmakologisch beeinflussen ließ.“

LANA ist dafür verantwortlich, dass das Virus über lange Zeit im menschlichen Körper verbleibt und sich vermehrt. „Mit biophysikalischen Methoden haben wir erste LANA-Inhibitoren aus kleinen, strukturell vielfältigen Molekülbibliotheken identifiziert“, sagt Empting. „Diese Fragmente eignen sich hervorragend, um daraus zukünftige Wirkstoffmoleküle zu generieren.“ Langfristiges Ziel ist es, basierend auf den Fragmenten neue Wirkstoffe zur Therapie von Infektionen mit HHV8 zu entwickeln.



Der T-Zell-Rezeptor erkennt ein kleines Stück eines bestimmten Krankheitserregers.

✓ ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- ① Erste Biomarker-Projekte mit Nutzung der Tx-Kohorte.
- Weiterentwicklung einer prophylaktischen EBV-Vakzine.
- PACT-Trial. Erweiterung auf zusätzliche Standorte.

- ① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔄 ZIELE FÜR 2019

- Entwicklung eines Verfahrens zur Vorhersage der „Graft-versus-Host“-Erkrankung in Empfängern von Stammzelltransplantaten, die mit dem humanen Cytomegalievirus infiziert sind.
- Identifizierung des Angriffspunkts von neuen, in Entwicklung befindlichen antiviralen Verbindungen mit Aktivität gegen das humane Cytomegalievirus, das Herpes Simplex-Virus, das Kaposi-Sarkom-Herpesvirus und das BK-Virus.
- Wirksamkeitsnachweis einer neuen, im DZIF entwickelten antiviralen Substanz.



Koordinator:
Prof. Dr. Thomas Schulz
Hannover

Zielsicher Resistenzen entdecken und vermeiden

Bakterien entwickeln immer neue Strategien, um gegen Antibiotika unempfindlich zu werden. Sie überleben die Behandlung mit den Medikamenten und vererben die Widerstandsfähigkeit weiter. Diese zunehmende Resistenz der Bakterien bereitet Infektionsforschern große Sorge, denn selbst sogenannte Reserveantibiotika für Notfälle sind immer öfter wirkungslos. Vor allem Menschen mit einem geschwächten Immunsystem sind gefährdet, an multiresistenten Erregern zu sterben.

Mit welchen Strukturen schützen sich Bakterien vor Antibiotika? Welche Mechanismen machen sie resistent? Bonner Infektionsforscher des DZIF widerlegten – auf der Suche nach neuen Zielstrukturen, die Antibiotika wirksamer machen sollen – eine seit Jahren gängige These. DZIF-Wissenschaftler an der Uniklinik Köln entwickelten neue Verfahren, um Resistenzen multiresistenter Bakterien schneller auf die Spur zu kommen.

SULFID SCHÜTZT BAKTERIEN NUR VOR AMINOGLYKOSIDEN

2011 postulierten Forscher im Fachmagazin Science, dass Bakterien Sulfid ausscheiden, das sie vor Antibiotika schützt. Der Schwefelwasserstoff reduziere oxidativen Stress, der bei jeder Antibiotikatherapie entsteht. Fabian Grein hat diese These

widerlegt. Seine Arbeitsgruppe an der Universität Bonn sucht Zielstrukturen beim Krankenhauskeim *Staphylococcus aureus*, die die Wirksamkeit von Antibiotika unterstützen könnten. Um zu überprüfen, ob sich durch eine Hemmung der Sulfidproduktion die Antibiotikawirkung verbessert, nahmen sie das „Sulfid-Postulat“ unter die Lupe. Dazu nutzten sie einen modifizierten Agardiffusionstest. Dieser konfrontiert Staphylokokken systematisch und vergleichend mit den wichtigsten Antibiotika bei kontinuierlicher Inkubation mit Sulfid. Grein fand Erstaunliches: Sulfid schützt Bakterien ausschließlich vor Aminoglykosiden und nicht vor anderen Antibiotika. Als einzige Antibiotikaklasse durchqueren Aminoglykoside die Bakterienmembran energieabhängig. „Schwefelwasserstoff vergiftet die Zelle partiell, so dass nur noch unzureichend Energie zur Aufnahme des Antibiotikums bereitsteht“, sagt Grein. Aminoglykoside gelangen so gar nicht in

Die schnelle Diagnose von Resistenzen ermöglicht eine individuelle Behandlung von Patienten und kann Leben retten.



die Zelle. „Für andere Antibiotika, die energieunabhängig in die Bakterienzelle gelangen, oder auf der Außenseite der Bakterienzelle wirken, gilt das Sulfid-Postulat nicht.“ Außerdem fanden Grein und Kollegen heraus, dass *S. aureus* viel weniger Sulfid produziert, als für einen Schutzmechanismus notwendig wäre. Grein sucht nun nach anderen Zielstrukturen für neue Antibiotika gegen Staphylokokken.



Multiresistente Enterobakterien in einer Petrischale nachgewiesen.

SCHNELLE DIAGNOSE MULTIRESISTENTER BAKTERIEN

Bei einer Sepsis durch multiresistente Bakterien schweben Patienten in Lebensgefahr. Selbst Reserveantibiotika aus der Gruppe der Carbapeneme wirken dann oft nicht mehr. Bisher dauerte es 16 bis 72 Stunden, um eine solche verminderte Empfindlichkeit der Keime nachzuweisen. „Mit dem Verfahren, das wir jetzt entwickelt haben, wissen wir innerhalb von 20 bis 45 Minuten, ob die Bakterien über ein Protein verfügen, das die Resistenz verursacht, eine sogenannte Carbapenemase“, sagt Axel Hamprecht vom Institut für medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene am Universitätsklinikum Köln. „Der Test detektiert 99 Prozent aller bei uns auftretenden Carbapenemasen“, erklärt Hamprecht. Früher musste das Isolat auf einem festen Nährboden (Agar) angezüchtet werden. „Mit dem neuen Verfahren bestimmen wir die Carbapenemase direkt aus der Blutkultur und sparen so einen ganzen Tag.“ Eine zweite Arbeitsgruppe um Dr. Alexander Klimka geht speziell der Carbapenemase OXA-23 mithilfe von Antikörpern nach. Diese Carbapenemase OXA-23 wird weltweit von 80 Prozent aller multiresistenten *A. baumannii*-Stämme gebildet. Der Antikörpertest funktioniert ähnlich wie ein Schwangerschaftstest: Das Isolat eines Bakterienstammes wird in einer Lösung auf einen Teststreifen aufgetropft. Die Lösung läuft an zwei spezifischen Antikörpern im Filmstreifen vorbei, die beide an OXA-23 binden. Erfolgt eine doppelte Bindung, wird eine Bande auf dem Teststreifen sichtbar. Damit weiß der behandelnde Arzt sofort, dass er eine Alternative zu Carbapenem einsetzen muss. Der Diagnose-Kit, für den sich DZIF-Wissenschaftler der Mikrobiologie, Immunologie, Molekularbiologie und die belgische Firma Coris BioConcept zusammengetan haben, ist schnell und einfach anzuwenden und kann in jedem klinisch-mikrobiologischen Labor benutzt werden.



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Weiterentwicklung vielversprechender Eradikations- und Anti-Virulenz-Wirkstoffe gegen *Staphylococcus aureus*.
- Veröffentlichung einer multizentrischen Analyse zum Einfluss von Kontaktisolation im Einzelzimmer auf den Neuerwerb einer Kolonisierung mit Vancomycin-resistenten Enterokokken in Hochrisikopatienten.
- Etablierung eines Netzwerks mit interaktiver Datenbank, einer Sammlung wichtiger Erreger, unter anderem aus Blutkulturen, und einer innovativen Sequenzier-Technologie (Whole Genome Sequencing), um ein Frühwarnsystem zur Erkennung neuer resistenter Bakterienstämme (sog. „High Risk Clones“) zu entwickeln.

- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Nutzung und Ausbau etablierter Infrastrukturen (R-NET, CONTROL-Studie, SurvCARE) zur Darstellung der aktuellen nationalen Resistenzdynamik und deren Mechanismen mit einem Fokus auf Vancomycin-resistenten Enterokokken (VRE).
- Etablierung und Validierung eines Scoring-Systems zur schnellen Identifizierung von Patienten, die ein besonderes Risiko für Blutstrominfektionen aufweisen.
- Entwicklung neuer Strategien zur Eradikation kolonisierender Antibiotika-resistenter Erreger in Risikopatienten.



Koordinatorin:

Prof. Dr. Maria Vehreschild

Köln

Mit neuen Strategien gegen Resistenzen

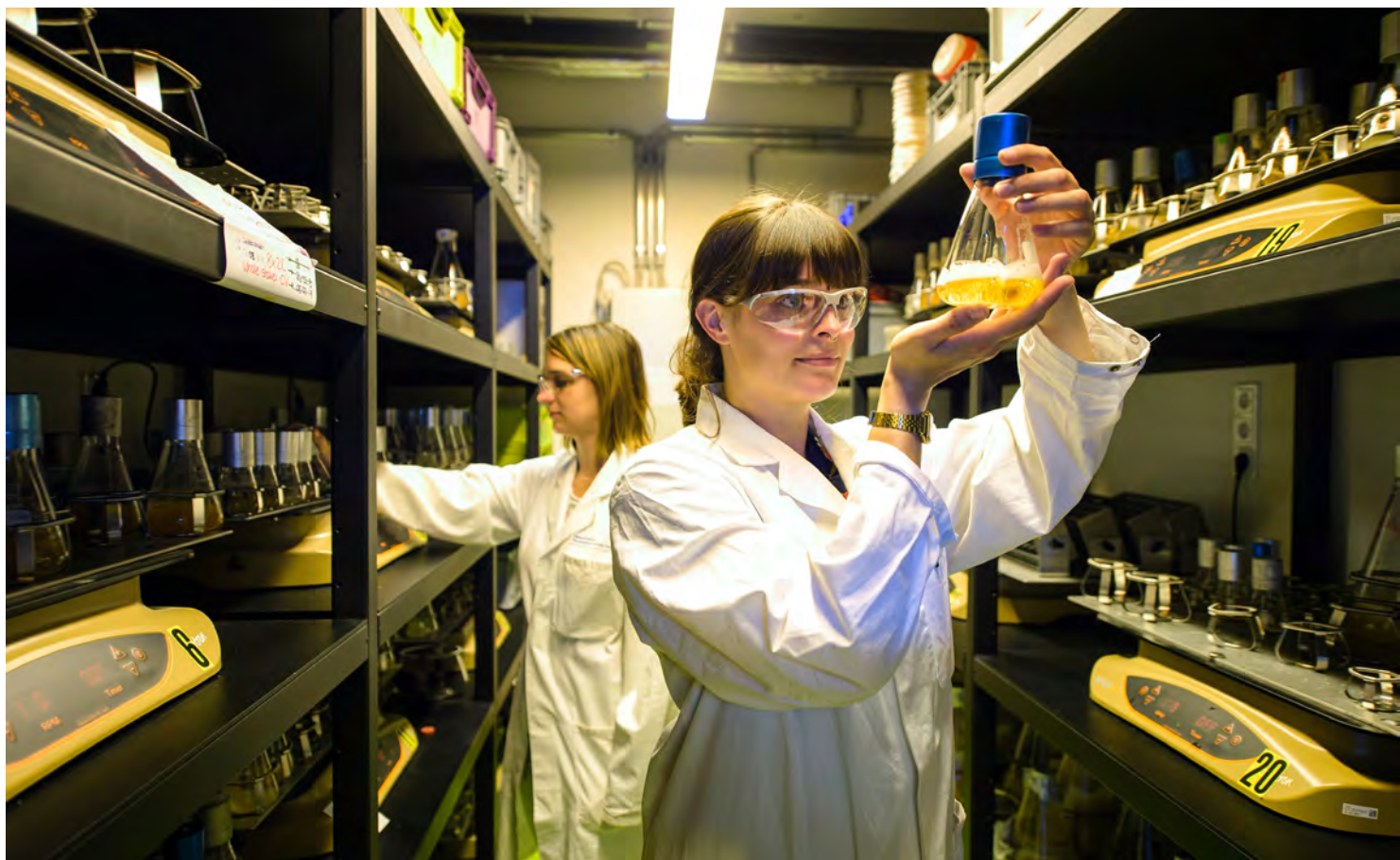
Jährlich sterben der WHO zufolge 25.000 Patienten weltweit durch eine Infektion mit resistenten Keimen. Der unsachgemäße Einsatz von Antibiotika macht immer mehr Bakterien unempfindlich gegenüber herkömmlichen Wirkstoffen. Denn die Bakterien können nicht nur alle Organe des geschwächten Organismus besiedeln. Geschützt durch einen selbst produzierten Biofilm schirmen die wachsenden Kolonien vieler Bakterienarten sich auch erfolgreich gegen Medikamente und das Immunsystem ab.

Am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) suchen mehrere Forschergruppen nach neuen Strategien, um die resistenten Erreger und deren Biofilmbildung einzudämmen. Ein Team entwickelt ein Mini-Molekül zum Schlucken, das die Bildung des bakteriellen Schutzfilms verhindert. Eine zweite Gruppe sucht in Naturstoffen nach neuen potenziellen Wirkstoffen für neue Antibiotika.

NEUER HEMMSTOFF GEGEN HARTNÄCKIGE BAKTERIELLE BIOFILME

Haben Bakterien wie *Pseudomonas aeruginosa* erst einen Biofilm im menschlichen Körper gebildet, ist der Kampf gegen sie häufig aussichtslos. Versteckt in dickem Schleim schirmt sich der hartnäckige Krankenhauskeim gegen Antibiotika und Zellen des Immunsystems ab. Infektionen in Geweben und an Implantaten werden unbehandelbar. Forscher des

Am HIPS werden neue Antibiotika aus Bodenproben isoliert; im Bild Kathrin Andres (vorn) und Viktoria Schmitt.





Bakterien der Art *Pseudomonas aeruginosa* verstecken sich in zähem Schleim und sind daher äußerst widerstandsfähig.

HIPS haben kürzlich ein neues Molekül entwickelt, das die Bildung des bakteriellen Biofilms erfolgreich verhindert. Es hemmt LecB, ein Protein, das die Bakterien freisetzen, um an Zuckermoleküle des Wirts zu binden. Dadurch fehlt den Bakterien eine Matrix, um sich im Gewebe anzuheften und geschützt zu vermehren. „Dafür haben wir das Zuckermolekül Mannose als einen natürlichen Bindungspartner von LecB chemisch so modifiziert, dass es biologisch genauso stabil und aktiv ist wie der Originalzucker“, sagt Dr. Alexander Titz, Leiter der Nachwuchsgruppe Medizinische Chemie von Naturstoffen des DZIF. „Das Molekül bindet hochspezifisch an LecB und blockiert es.“ Zahlreiche Arbeitsgruppen weltweit arbeiten mit einem ähnlichen Ziel wie Titz. „Bisher waren aber alle Hemmstoffe zu groß, um sie zu schlucken“, sagt der Chemiker. „Wir sind die ersten, die ein kleines, oral verfügbares Molekül entwickelt haben.“ Das Molekül bekämpft nur den Biofilm. „Der Stoff wirkt nicht antibiotisch, so bleibt eine Resistenzbildung aus“, hofft Titz. Vor einer klinischen Anwendung werden jedoch noch zahlreiche Studien erfolgen.

VON BAKTERIELLER ZU CHEMISCHER DIVERSITÄT

Eine vielversprechende Quelle für neue Antibiotika sind Naturstoffe, wie zum Beispiel in der Erde lebende Myxobakterien. „Myxobakterien produzieren eine außerordentlich große strukturelle Vielfalt an natürlichen, biologisch aktiven Wirkstoffen“, sagt Rolf Müller, Geschäftsführender Direktor des Helmholtz-Instituts für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS). Es ist allerdings eine Herausforderung, die Hoffnungsträger aus dem Rohextrakt einer typischen Myxobakterien-Kultur zu isolieren. Eine Studie untersuchte 2.300 myxobakterielle Extrakte auf neue und auch bisher noch nicht identifizierte Naturstoffe mit Hilfe der Massenspektrometrie und statistischen Methoden. Sie zeigt: „Die Wahrscheinlichkeit, bisher unentdeckte chemische Wirkstoffklassen zu finden, steigt deutlich, wenn man eher neue phylogenetische Gruppen anschaut als Vertreter bereits bekannter Spezies“, sagt Daniel Krug, der am HIPS Naturstoffe mittels Massenspektrometrie erforscht. „Je weniger die untersuchten Bakterienstämme miteinander verwandt sind, desto größer ist das Potenzial für chemische Überraschungen.“ Die Wissenschaftler sprechen auch vom Phylogenie-Paradigma. Die Ergebnisse liefern wertvolle Hinweise, wie man zukünftig möglichst effektiv neue Bakterienarten aus Bodenproben isoliert.



Julian Thimm vom HIPS begutachtet das Wachstum auf Petrischalen.



ZIELE FÜR 2018: BILANZ

- Entwicklung einer Produktionsplattform für die biotechnologische Herstellung von *Pseudomonas*-wirksamen Mureidomycinen, um nachfolgende präklinische Studien zu ermöglichen.
- Generierung neuer synthetischer Derivate von Cystobactamiden mit optimierten Eigenschaften.
- Festlegung einer Roadmap für das Antibiotikum Corallopyronin A bis zur klinischen Prüfung in Phase I.

🕒 Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2019

- Toxikologische Evaluierung bezüglich potenzieller Nierentoxizität von Chelocardin und Amidoche-locardin im Rahmen der laufenden präklinischen Entwicklung.
- Genom-basierte Reaktivitätssonden zur spezifischen Identifizierung neuer Antibiotika.
- Etablierung eines biotechnologischen Produktionsprozesses für qualitativ hochwertiges Corallopyronin A für den Transfer zu einem externen Hersteller.



Koordinator:

Prof. Dr. Rolf Müller

Braunschweig/Saarbrücken

Entwicklungshilfe für innovative Wirkstoffe

Auf Infektionskrankheiten spezialisiert



Auf dem langen Weg zu neuen Medikamenten und Impfstoffen stehen die „Produktentwickler“ den Wissenschaftlern stets zur Seite.



Klinische Studien am Menschen werden in der Clinical Trial Unit des DZIF systematisch geplant.

Experten der Infrastruktur „Produktentwicklung“ (PDU) begleiten DZIF-Wissenschaftler von der Projektidee bis zu ersten klinischen Prüfungen potenzieller Arzneimittel. Ohne diese professionelle Unterstützung scheitern neue Arzneimittel-Kandidaten häufig bereits vor der ersten klinischen Erprobung. Um geeignete Ansätze für neue Impfstoffe, Therapeutika und Diagnostika zu identifizieren, arbeitet die PDU eng mit den Forschungsbereichen im DZIF zusammen. Ziel ist es, die Entwicklung innovativer Wirkstoffe bis zur Übernahme durch die pharmazeutische Industrie oder andere geeignete Dritte zu unterstützen, die dann die späten Entwicklungsschritte bis zur Zulassung und Vermarktung übernehmen. Zur PDU gehört das Office for Scientific and Regulatory Advice (OSRA) am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). OSRA unterstützt bei der Klärung regulatorischer und fachlicher Fragen im Rahmen wissenschaftlicher Diskussions- und Beratungsveranstaltungen. Unterstützung zu operativen und kommerziellen Aspekten der Arzneimittelentwicklung leistet das Translational Project Management Office (TPMO) am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig.

2018 wurden insgesamt fünf PDU-Workshops für DZIF-Wissenschaftler durchgeführt. Die PDU wurde als einer von zehn globalen Unterstützern des CARB-X-Netzwerks ausgewählt.

Neue Impfstoffe und Medikamente müssen vor einer Einführung auch am Menschen getestet werden. Im DZIF gibt es auf Infektionskrankheiten spezialisierte klinische Studienzentren, die in der Infrastruktur „Clinical Trial Unit“ (CTU) organisiert sind. Unter dem Dach dieses Netzwerks arbeiten zwölf Einrichtungen zusammen. Bisher hat die CTU 111 klinische Studien durchgeführt. Zentrale Koordinierungsstelle der Infrastruktur ist das „Coordinating Office“ in Köln. Seine Mitarbeiter beraten die DZIF-Wissenschaftler bei der Planung klinischer Studienprojekte. Sie beantworten Fragen rund um Studiendesign und -planung, Budgetkalkulation, Genehmigungsverfahren und die Auswahl von Studienzentren. Des Weiteren können gemeinsam Rekrutierungsstrategien entwickelt werden. Im Rahmen des DZIF-FlexFunds-Verfahrens berät die CTU bei der Antragstellung für klinische Studien.

Die CTU führt seit Dezember 2017 eine eigene multizentrische Beobachtungsstudie durch: Bei dem Projekt namens DOPPIO geht es um die Schutzwirkung von Pneumokokken-Impfungen bei Dialysepatienten. Aktuelle Impfpfehlungen des Robert-Koch-Institutes sehen für diese Patienten eine Pneumokokken-Impfung alle sechs Jahre vor. Einige Studien stellen diese Empfehlung jedoch in Frage. Bis Ende 2018 wurden insgesamt 654 der geplanten 884 Patienten eingeschlossen. Die zwölf klinischen Studienzentren kooperieren mit Dialysepraxen des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V.



Koordinator:

Prof. Dr. Klaus Cichutek *Langen*



Koordinator:

Prof. Dr. Oliver Cornely *Köln*

Globale Kooperationen



Im Mittelpunkt der Kooperationen steht immer der Mensch.

Im Bild: Kinder in Lambaréné.

Die DZIF-Infrastruktur „Afrikanische Partner-Institutionen“ stärkt die lang bestehenden Partnerschaften zwischen den deutschen DZIF-Einrichtungen und ihren afrikanischen Partnern für gemeinsame Projekte in der Infektionsforschung. Die Projekte werden in den Kliniken und Forschungszentren in Kumasi (Ghana), Lambaréné (Gabun), Nouna (Burkina Faso) und Mbeya (Tansania) durchgeführt. Diese Länder sind durch eine hohe Prävalenz vieler Infektionskrankheiten und zunehmende Arzneimittelresistenzen gekennzeichnet.

Im bestehenden Netzwerk wurde nachhaltig in Personal und Labore investiert. Mehrere der Labore dienen bereits den lokalen Krankenhäusern als Referenzzentren für die Diagnostik. Die im Jahr 2018 durchgeführten Vergleiche von diagnostischen Tests haben bereits eindrucksvoll den Nutzen multizentrischer Studien belegt. Es wurde außerdem im DZIF eine neue Arbeitsgruppe zu vernachlässigten Tropenkrankheiten (Neglected Tropical Diseases) ins Leben gerufen.

Für die Verbesserung der Qualität der Labore wurden 2018 interne Audits durchgeführt und die Ausstattung der bakteriologischen Labore sowie ihre Methoden zur Erkennung von Antibiotikassuszeptibilität verbessert. So werden nun aktuelle Biosicherheitsstandards erfüllt und der Start eines Krankenhaus-basierten Surveillancesystems für die Erkennung von Antibiotikaresistenzen vorbereitet.



Koordinator:

Prof. Dr. Jürgen May *Hamburg*

Aussichtsreiche Kandidaten optimieren



DZIF-Wissenschaftler suchen nach Substanzen mit antiviraler Wirkung.

Für die Behandlung von neu auftretenden Viren wie Ebola oder Zika fehlen ebenso die Erfolgsrezepte wie für viele altbekannte virale Erkrankungen wie beispielsweise Hepatitis B oder Grippe. Speziell zur Erforschung von neuen Substanzen mit antiviraler Wirkung hat das DZIF seit Ende 2017 eine übergreifende Infrastruktur eingerichtet. Für die Wirkstoffsuche werden verstärkt Biobanken mit kleinmolekularen Substanzen auf mögliche Wirkstoffkandidaten durchsucht. Alle DZIF-Standorte haben Zugang zu entsprechenden Screening-Plattformen sowie Substanzbanken; auf Wunsch werden sie bei der Durchführung von Screening-Experimenten unterstützt. Screening-Plattformen finden sich in München, Heidelberg, Hannover und Braunschweig.

2018 wurde insbesondere die Zusammenarbeit mit Medizinalchemikern intensiviert. Sie stehen den DZIF-Wissenschaftlern in der Infrastruktur „Neue antivirale Substanzen“ beratend zur Seite. Schon in frühen Projektphasen geben sie ihre Einschätzung, ob in Screenings identifizierte aktive Substanzen, sogenannte „hits“, aus chemischer Sicht aussichtsreiche Wirkstoffkandidaten wären. 2018 wurden von Medizinalchemikern bereits die ersten Derivate von „hits“ der verschiedenen Screens synthetisiert und erfolgreich von DZIF-Wissenschaftlern auf ihre antivirale Wirkung getestet, sodass einer Weiterentwicklung der Substanzen nichts im Wege steht.



Koordinator:

Prof. Dr. Thomas Schulz *Hannover*

BIOBANKEN

Qualitätsmanagement für Bioproben



Gewebeproben in den Biobanken stehen für Forschungsprojekte im DZIF zur Verfügung.

Humanes Probenmaterial wie Gewebe oder Körperflüssigkeiten sind für die Infektionsforscher unentbehrlich. Eigens dafür steht im DZIF eine zentral koordinierte Biobanken-Infrastruktur bereit: Sie bietet den Wissenschaftlern Unterstützung bei der Gewinnung qualitativ hochwertiger, gut charakterisierter und systematisch erfasster Biomaterialien sowie zugehöriger klinischer Informationen. Ein zentrales Bioprobenregister (ZBR) am Helmholtz Zentrum München erleichtert die Suche nach Probenmaterial für die Infektionsforschung.

Insbesondere für multizentrische Studien ist eine vergleichbare und hohe Qualität bei der Sammlung von Bioproben von hoher Relevanz. Das von der Biobanken-Infrastruktur eingeführte 3-stufige Qualitätsmanagement-System (QM-System) für die DZIF-Transplantationskohorte ist genau auf diese Herausforderungen abgestimmt. In 2018 wurden mittels Qualitätskontrollen Bioproben überprüft hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit für State-of-the-art-Technologien, wie Metabolomics und microRNA-Analysen. Andere multizentrische Studien im DZIF haben die Möglichkeit, auf diese Erfahrungen zurückzugreifen, um ihre eigenen Sammlungen zu optimieren.

Im Rahmen einer gemeinsamen Initiative zum Thema Biobanking und Datenmanagement, die die DZIF-Biobanken-Infrastruktur gemeinsam mit dem DZHK leitet, wurde in 2018 die Kooperation mit den anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ausgebaut.



Koordinator:

Prof. Dr. Peter Schirmacher Heidelberg

PATHOGENBANK

Krankheitserreger für die Forschung



Mehr als 2.000 Stämme von Krankheitserregern werden in der DSMZ aufbewahrt.

Wie wirken Antibiotika auf verschiedene Bakterienstämme? Sind neu auftretende Bakterien mit altbekannten verwandt? Welche Rolle spielen Mikroorganismen für den Menschen? Um diese und weitere Fragen zu beantworten, benötigen Infektionsforscher Isolate von Krankheitserregern, so genannten Pathogenen. Ein breites Spektrum an Erregern wird bei der Pathogenbank des DZIF im Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen in Braunschweig aufbewahrt. Bakterien, Pilze oder Bakteriophagen werden qualitätskontrolliert und gut dokumentiert für die Anwendung in der Forschung bereitgestellt. Für den professionellen Umgang mit den Pathogenen finden Trainingskurse statt.

Die DZIF-Bestände sind in den letzten Jahren auf mehr als 2.000 Stämme mikrobieller Krankheitserreger und Wirkstoffproduzenten angestiegen. Wichtig geworden sind hier multi-resistente Bakterien und Antibiotika-empfindliche „negative Kontrollstämme“. In Kooperationen mit den Forschungsbereichen „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ und „Gastrointestinale Infektionen“ wurden bereits mehr als 200 Genomsequenzierungen durchgeführt. Dank der Kooperation mit dem Forschungsbereich „Gastrointestinale Infektionen“ am Standort München gibt es eine Bakteriensammlung aus dem Darmtrakt der Maus, ein so genanntes Mausmikrobiom. Aktuell werden Sammlungen von Stämmen aus dem Darmtrakt des Schweins und des Huhns aufgebaut.



Koordinator:

Prof. Dr. Jörg Overmann Braunschweig

Riesige Datenmengen verstehen



In Workshops geben die Bioinformatiker ihr Wissen weiter und helfen bei der Analyse riesiger Datenmengen.

Die Bioinformatik spielt in der medizinischen Forschung eine immens wichtige Rolle. Durch neue Methoden werden Genome und Patientenproben in immer kürzerer Zeit sequenziert, in funktionellen Analysen (Genomik, Metagenomik, Proteomik) entstehen riesige Datenmengen. Diese Daten vernünftig zu sammeln und auszuwerten, erfordert die Expertise von Bioinformatikern sowie spezialisierte Soft- und Hardware.

Die Infrastruktur „Bioinformatik“ unterstützt DZIF-Wissenschaftler bei der Auswertung und Interpretation ihrer gewonnenen Daten aus der Infektionsforschung. Dazu gehört die Entwicklung und Bereitstellung von Software, Hardware und Analyse-Pipelines, die die DZIF-Forscher auch selbständig nutzen können. Automatisiert und reproduzierbar können nun „auf Knopfdruck“ auch komplexe Analysen, wie z.B. die Genom-basierte Vorhersage von einigen bakteriellen Phänotypen und Antibiotika-Resistenzen, für tausende von Isolaten gleichzeitig durchgeführt werden. Auch Struktur- und Funktionsanalysen von Daten mikrobieller Gemeinschaften sind automatisiert möglich.

In Workshops geben die Bioinformatiker ihr Wissen und ihre Erfahrungen weiter. Der Bedarf an diesen Schulungen steigt. Besonders gefragt waren spezifische Workshops zum Thema der Mikrobiom-Datenanalytik und virale Sequenzanalytik, aber auch Grundlagen zum Einstieg in Linux-Pipelines und die statistische Datenanalyse in freien Programmen wie „R“.



Koordinatorin:

Prof. Dr. Alice McHardy Braunschweig



Die Epidemiologen im DZIF helfen bei der schnellen Erkennung und Eindämmung von Infektionskrankheiten.

Die Epidemiologie beschäftigt sich mit dem Vorkommen, der Verbreitung und der Verteilung von Krankheiten in der Bevölkerung. Infektionskrankheiten kommen in verschiedenen Regionen unterschiedlich häufig vor. Sie verbreiten sich je nach Erreger und Infektionsweg anders und treffen manche Bevölkerungsgruppen eher als andere. Mit dem Wissen um diese Faktoren können Epidemiologen Infektionskrankheiten schneller erkennen, ihre Ausbreitung eindämmen und weiteren Erkrankungen vorbeugen. Die DZIF-Infrastruktur „Epidemiologie“ unterstützt die verschiedenen Forschungsbereiche des DZIF bei epidemiologischen Fragenstellungen und schlägt eine methodische Brücke zwischen den einzelnen Forschungsbereichen und Infrastrukturen. Sie bietet zudem verschiedene methodische Workshops an, erstellt Reviews und entwickelt neue Instrumente für Studien in der klinischen und epidemiologischen Forschung. Dazu gehört beispielsweise die Entwicklung von Mobilfunk-Apps, mit denen Erreger-Ausbrüche in Echtzeit erfasst und kontrolliert werden können (SORMAS).

In einem weiteren Projekt nutzen die Epidemiologen eine von ihnen neu entwickelte Mobilfunk-App (PIA) zur Erfassung und Überwachung von wiederkehrenden Infektionen in Echtzeit in Kombination mit der Selbstentnahme von Nasenabstrichen. Diese Studie ist als DZIF-Infektionskohorte in die NAKO-Gesundheitsstudie integriert, der größten Langzeit-Bevölkerungsstudie zu den Ursachen von Volkskrankheiten in Deutschland.



Koordinator:

Prof. Dr. Gérard Krause Braunschweig

In junge Talente investieren

Eine intensive Nachwuchsförderung ist ein wichtiger Teil im DZIF-Programm. Die eigens dafür aufgebaute DZIF-Academy fördert gezielt junge Mediziner und Naturwissenschaftler, die in der Infektionsforschung tätig sein wollen. Von der Technischen Universität München aus koordiniert sie die Auswahl und Betreuung der Stipendiaten, die an den Standorten forschen. Dass die Programme erfolgreich sind, zeigt sich nach einigen Jahren: Der Nachwuchs von einst hat Karriere gemacht.



In den von der Academy angebotenen Herbstschulen geht es neben der Wissensvermittlung auch um die Vernetzung der Nachwuchswissenschaftler.

KINDER UND KARRIERE UNTER EINEN HUT GEBRACHT

Ein außergewöhnliches Stipendium, das das DZIF vergibt, ist das Maternity-Leave-Stipendium. Es erleichtert Müttern – im Bedarfsfall auch Vätern – den Wiedereinstieg in die Forschung nach der Elternzeit, indem es die Hälfte ihres Gehaltes finanziert. Wie wichtig diese Maßnahme für die Karriere von Wissenschaftlerinnen ist, machen Maria Vehreschild und Sandra Ciesek deutlich. Beide haben heute eine Professur inne und leiten seit 2018 bzw. 2019 eine Abteilung oder ein Institut in einer großen Universitätsklinik. Mit Kind oder gar mit Kindern. „Zwei Maternity-Leave-Stipendien des DZIF haben es mir ermöglicht, nach den Geburten wieder einzusteigen – als Ärztin und als Wissenschaftlerin. Das war ganz entscheidend für mich“, betont Maria Vehreschild. Und auch Sandra Ciesek erklärt: „Ich hätte ohne dieses Stipendium niemals so kurz nach der Geburt meiner Tochter wieder angefangen.“ „Das Stipendium hilft nicht nur finanziell, es gibt einem auch den Mut und das Selbstbewusstsein, weiter zu forschen und sich dafür zeitweise aus dem Klinikalltag auszuklinken“, ergänzt sie. Denn man habe ja quasi sein eigenes Geld mitgebracht.

FORTBILDUNG UND VERNETZUNG VON ANFANG AN

Neben den Mutterschaftsstipendien, die den Wiedereinstieg in die Forschung und Klinik für Frauen erleichtern, vergibt die

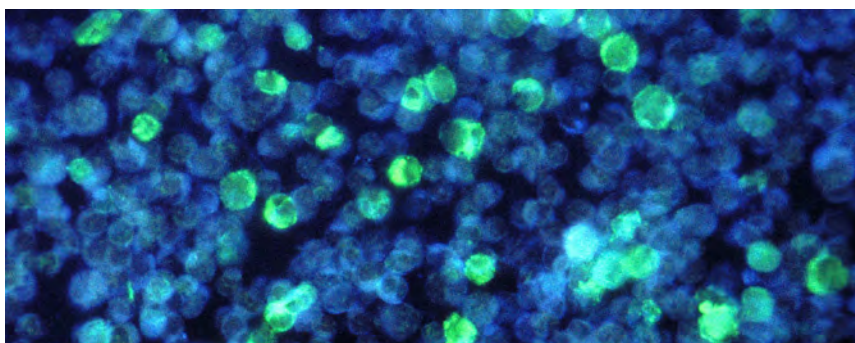
Academy sog. „Clinical-Leave-Stipendien“. Sie unterstützen die jungen Ärzte durch Freistellung von klinischen Routineaufgaben: So haben sie Zeit für Forschung und können sich für eine wissenschaftliche Karriere in der Infektionsforschung qualifizieren. Im Jahr 2018 wurde dieses Stipendium von 19 jungen Ärzten und Ärztinnen genutzt. Doktoranden-Stipendien – 2018 insgesamt 59 – vergibt die Academy an Medizinstudenten und Ärzte, die den medizinischen Dokortitel oder den international anerkannten PhD-Abschluss erlangen möchten. Daneben gibt es noch die „DZIF-Sommer-, und -Herbstschulen“, in denen die Nachwuchsforscher sich nicht nur fortbilden, sondern vor allem auch die Chance zur Vernetzung mit anderen interessierten Infektionsforschern wahrnehmen können. Der rege Austausch zwischen Wissenschaftlern und der Blick in andere Labore wird außerdem durch Labor-Rotationen unterstützt und durch Reisestipendien für Veranstaltungen erleichtert. 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. Die Bilanz für 2018 spricht für sich: Insgesamt 87 Stipendiaten wurden von der DZIF-Academy gefördert.

Koordinatorin:

Prof. Dr. Ulrike Protzer München

Epstein-Barr-Virus: Ein Impfstoffkandidat auf dem Weg zum Produkt

Das Epstein-Barr-Virus, kurz EBV, ist weit verbreitet: Mehr als 90 Prozent der Menschen tragen dieses Herpesvirus lebenslang in sich. Die Infektion bleibt meist ohne Folgen. Doch die Ruhe ist trügerisch, denn EBV kann insbesondere bei späterer Infektion verschiedene Krankheiten auslösen. Ein Beispiel ist das Pfeiffer'sche Drüsenfieber sowie einige Formen von Krebs. Für Patienten mit einer Immunschwäche stellt das Virus eine besondere Gefahr dar. Im DZIF wird EBV seit Jahren erforscht, nun geht ein erfolversprechender Impfstoffkandidat in die Produktentwicklung.



Das Bild zeigt Leukämie-Zellen, die von Epstein-Barr-Viren befallen sind.

Die befallenen Zellen sind grün markiert.

Der Ruf nach einem Impfstoff gegen EBV wird lauter, da man die krebstreibende Wirkung des Virus immer besser versteht. Rund 200.000 Krebsfälle gehen weltweit jährlich auf EBV-Infektionen zurück. Auch die Gefahr, durch EBV am Pfeiffer'schen Drüsenfieber (infektiöse Mononukleose) zu erkranken, wird sehr ernst genommen. Denn diese Erkrankung, die vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen auftritt, erhöht das Risiko, in der Folge an Multipler Sklerose oder dem Hodgkin-Lymphom zu erkranken. „Ein Impfstoff gegen EBV wäre von großer Bedeutung im Hinblick auf diese Krankheiten“, erklärt Prof. Wolfgang Hammerschmidt vom Helmholtz-Zentrum München (HMGU). Es wäre auch eine Rettung für Transplantationspatienten, für die das Virus aufgrund ihrer Immunschwäche lebensbedrohlich werden kann.

VIRUS-ÄHNLICHE PARTIKEL TÄUSCHEN EINE INFektion VOR

„Wir haben jetzt einen Impfstoffkandidaten, der vom Labor in die Herstellung gehen kann“, erklärt der Projekt-Koordinator Hammerschmidt. Dem vorausgegangen ist eine Entwicklung, die vor etwa 20 Jahren am HMGU mit der Entdeckung von Virus-ähnlichen Partikeln (VLPs) begann und parallel dort und am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg fortgeführt wurde. Diese VLPs sind quasi leere Hüllen aus Viruspro-

teinen, die kein Erbgut des Virus enthalten, dem Immunsystem aber eine EBV-Infektion vorgaukeln und so Abwehrreaktionen auslösen. Sie sind ein sicherer und vielversprechender Vakzine-Kandidat, da sie humorale und zelluläre Immunantworten effizient induzieren können. Jetzt übernimmt eine Firma die Prozessentwicklung zu einer GMP-gerechten Herstellung und geht damit den ersten entscheidenden Schritt des Technologietransfers auf dem Weg zur Vakzine.

„Wir haben 2018 im DZIF die Entwicklung einer Zelllinie abschließen können, die diese VLPs in erheblicher Menge produzieren kann“, fasst Hammerschmidt den Stand der Forschung zusammen. Das sei entscheidend für eine Weiterentwicklung und den Schritt in die Produktion, da würden alle Register gezogen. „Produktsicherheit, Stabilität, Skalierbarkeit ... alles wichtige Eigenschaften, die eine solche Zelllinie für den weiteren Einsatz benötigt, sind vorhanden. „Einer Produktion nach GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice) steht jetzt nichts mehr im Wege“, freut sich Hammerschmidt. Etwa zwei Jahre wird die Entwicklung wohl dauern, dann kann ein Impfstoff in die präklinische Prüfung und in frühe klinische Studien gehen.

Projekt-Koordinator:

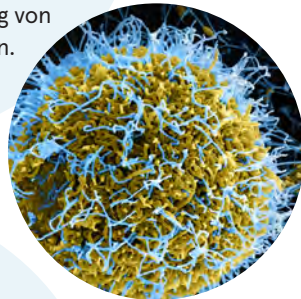
Prof. Dr. Wolfgang Hammerschmidt München

Nachrichten im Fokus

JANUAR

Im DZIF geht die erste gemeinsame Studie aller zwölf klinischen Studienzentren an den Start. Ihr Ziel ist ein verbesserter Impfschutz bei Dialysepatienten.

Ein europäisches Forscherteam kann die Ebolavermehrung im Experiment gezielt hemmen. Ein neues Bildgebungsverfahren ermöglicht die Testung von potenziellen Arzneimitteln.



FEBRUAR

In niedersächsischen Gewässern konnten Wissenschaftler des DZIF und der TU Dresden multiresistente Bakterien nachweisen. In der Folge spricht sich das Bundesumweltministerium für systematische Untersuchungen von Resistenzen in der Umwelt aus.

MÄRZ

Die Tübinger DZIF-Forscher Bernhard Krismer, Andreas Peschel und Alexander Zipperer erhalten den renommierten, mit 15.000 Euro dotierten Hygiene-Preis der Rudolf-Schülke-Stiftung. Mit Lugdunin haben sie einen neuen aussichtsreichen antibiotischen Wirkstoff entdeckt.

1,5 Millionen Euro erhält die DZIF-Nachwuchswissenschaftlerin Silvia Portugal vom Europäischen Forschungsrat – um damit den Malaria-Erreger in der Trockenzeit aufzuspüren.



JUNI

Das erste in Deutschland entwickelte Antibiotikum gegen Tuberkulose wird klinisch erprobt. Die neu entwickelte Prüfsubstanz BTZ043 ist auch gegen multiresistente Erreger wirksam. Das Projekt wird von DZIF-Wissenschaftlern der LMU München und dem Hans-Knöll-Institut in Jena geleitet.

Die Zecke kämpft sich durch den Blätterwald. DZIF-Wissenschaftler in München prognostizieren anhand eines neuen Modells ein reiches „Zeckenjahr“.

MAI

Mit einer neuen Initiative will das BMBF die Forschung zu Resistenzen gegen antimikrobielle Wirkstoffe vorantreiben. Am 22. Mai 2018 fällt der Startschuss für den „Global Antimicrobial Resistance Research and Development Hub“ – kurz Global AMR R&D Hub. Das Sekretariat des Global AMR R&D Hub hat seinen Sitz in Berlin – unter dem Dach des DZIF.



APRIL

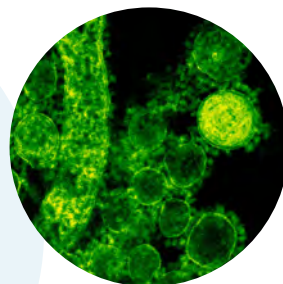
Am Forschungszentrum Borstel ist es gelungen, ein neues und schnelles Verfahren für die Diagnose von Lungentuberkulose zu entwickeln. In nur drei Tagen haben die Ärzte ein korrektes Ergebnis.

JULI

Mit einem neuen Forschungskonsortium nimmt das DZIF die vernachlässigten tropischen Krankheiten in den Blick. Es sind vor allem Krankheiten, die durch Würmer verursacht werden, aber auch virale und bakterielle Infektionen.

AUGUST

Die Entwicklung eines MERS-Impfstoffes im DZIF wird von der Impfstoff-Initiative CEPI nun über fünf Jahre gefördert. CEPI steht für *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* und für internationales Engagement.



SEPTEMBER

Große Fortschritte sind in der Zika-Forschung zu verzeichnen: DZIF-Wissenschaftler können zeigen, wie das Zika-Virus die schweren Fehlbildungen im Gehirn von Neugeborenen auslösen kann. Auch andere Langzeitschäden nach einer Infektion während der Schwangerschaft werden für die Nachkommen postuliert.

An der Uniklinik Köln erreichen die Forscher mit einer Antikörperkombination langanhaltende Viruskontrolle in HIV-Patienten.

OKTOBER

DZIF-Forscher am PEI haben gezeigt, wie schützende Antikörper gegen neu auftretende Viren bei Bedarf schnell und in großer Menge im Tier produziert werden können.

NOVEMBER

Eine aktuelle Studie am Forschungszentrum Borstel zeigt, wie multiresistente Bakterien sich in Zentralasien ausbreiten. Die ersten multiresistenten TB-Bakterien in Zentralasien entstanden wahrscheinlich bereits zu Zeiten der ehemaligen Sowjetunion und wurden durch unwirksame Therapien, Eigenbehandlung und mangelhafte Diagnostik selektioniert.

DEZEMBER

Volker Lohmann und Marylyn Addo stehen bei der Jahrestagung des DZIF im Rampenlicht: Für ihre wissenschaftlichen Verdienste erhalten sie jeweils einen DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung.



Transparenz für die breite Öffentlichkeit

Wissenschaft allen Interessierten zugänglich zu machen, liegt in der Verantwortung großer Forschungseinrichtungen. Mit den sozialen Medien haben sich die Möglichkeiten der Kommunikation verändert und die Rolle der Journalisten als alleinige Gatekeeper und Multiplikatoren überlebt. Auf allen Kanälen wird informiert, nicht alles ist verlässlich. Umso wichtiger wird es für uns als Kommunikationsstellen, glaubwürdige und verständliche Informationen aus der Infektionsforschung zeitnah und ansprechend zu liefern. Dieses Ziel verfolgt die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit mit digitalen, aber auch nach wie vor mit analogen Mitteln.

Seit Kurzem hat das DZIF eine neue Website. Mit einem aufwendigen Relaunch war es nicht nur ein Facelifting, das den neuen Sehgewohnheiten entgegenkommt, sondern auch eine inhaltliche Aufwertung der Website. Erstmals wird das breite Spektrum an Themen, das im DZIF erforscht wird, nach außen getragen.

AKTUELL IM NETZ: VON A WIE ACINETOBACTER BIS Z WIE ZIKAVIRUS

Die Vielfalt an Themen im DZIF zeigt auch das Glossar der neuen Website. Fachausdrücke werden „übersetzt“, sodass die Forschungsseiten allgemeinverständliche Informationen für den interessierten Laien bieten. Wer mehr wissen will,

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung stellten sich auf der GAIN-Jahrestagung 2018 in Boston vor. Im Gespräch (von links): Staatssekretär Dr. Georg Schütte, DZG-Vertreter Dr. Astrid Glaser und Dr. Timo Jäger.





Oben: Dr. Benjamin Stottmeier und Dr. Andrea Kühn, DZIF-Projektmanager, stellen auf der Jahrestagung die DZIF-Biobanken vor.

Unten: In einem Video wird Translation auf besondere Weise erklärt.

kann sich in die Projekte und Arbeitsgruppen einklicken und dort fachliche Informationen über die Forschung erhalten. Über Twitter und LinkedIn vernetzt sich das DZIF mit anderen und bietet schnellen Austausch an.

MEDIENWIRKSAM: TÜCKISCHE VIREN UND RESISTENTE BAKTERIEN

Die klassische Pressemitteilung, heute oft als Medienmitteilung bezeichnet, spielt in der Wissenschaft nach wie vor eine Rolle, wenn es darum geht, Ergebnisse aus Veröffentlichungen bekannt zu machen. Rund 40 Pressemitteilungen gingen 2018 über die Website des DZIF sowie über Presseverteiler nach außen. Dabei beherrschen multiresistente Bakterien und neu auftretende Viren die Medien. Sei es Zika, Ebola oder auch Hepatitis – die viralen Krankheitserreger nehmen breiten Raum in der Forschung und der Berichterstattung ein. Wie im vergangenen Jahr machte sich auch 2018 erneut die Zecke im Blätterwald breit. Ein Modell zur Vorhersage der Zeckendichte war verständlicherweise für die Öffentlichkeit von besonders großem Interesse.

TRANSLATION: WAS IST DAS EIGENTLICH?

Mehr als 500 Wissenschaftler und Ärzte, Technische Assistenten und Projektmanager, Doktoranden und Studierende betreiben im DZIF translationale Forschung. Was ist darunter zu verstehen? In einem Video wird dieser zentrale Begriff auf der Website anschaulich erklärt und damit deutlich, was die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ausmacht. Derzeit sind es insgesamt sechs Zentren, die sich mit Volkskrankheiten befassen und sich die Translation als ein Ziel auf ihre Fahnen geschrieben haben. Gemeinsam haben die Zentren ihr erstes Forschungsmagazin „SYNERGIE“ herausgegeben. Neon-orange hat sich die Printausgabe von anderen Magazinen

abgehoben. Eine Online-Ausgabe sorgt für hohe Reichweite. Das Magazin erfreute sich großer Resonanz, ein zweites Heft ist in Vorbereitung: das Titelthema heißt Prävention. Ebenfalls gemeinsam mit den anderen Zentren wird Forschung über den BMBF-Newsletter „Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung“ vermittelt, der sich an ca. 1.500 Redaktionen bzw. Journalisten richtet. Das DZIF konnte darin 2018 Beiträge über die vernachlässigten tropischen Krankheiten und die Entwicklung eines neuen MERS-Impfstoffs präsentieren.

INTERN UND EXTERN VERNETZT

Um translationale Forschung zu betreiben und damit Forschungsergebnisse schneller in der Klinik umsetzen zu können, müssen Wissenschaftler und Kliniker kooperieren. Diese Vernetzung setzt auch eine interne Kommunikation voraus, die im DZIF einen großen Stellenwert hat. Einen regelmäßigen Informationsaustausch unterstützt die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit über einen Newsletter und über das Intranet, das allen als Plattform zur Verfügung steht. Bei der Jahrestagung, 2018 in Heidelberg, kamen die DZIFler aus allen Standorten zusammen und diskutierten über den Fortgang ihrer Projekte. Ein Treffen, bei dem immer wieder auch neue Kooperationen und Projektideen entstehen.

ANSPRECHBAR SEIN: DAS DZIF AUF MESSEN

Um national und international wahrgenommen zu werden, war das DZIF auch 2018 auf wissenschaftlichen Kongressen mit einem Messestand vertreten. Auf dem Europäischen Kongress für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten (ECCMID) in Madrid ebenso wie auf der Jahrestagung von GAIN, einem Netzwerk von deutschen Wissenschaftlern in Nordamerika, wo die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung gemeinsam vor allem über ihre Nachwuchsprogramme informierten.

PRINTPRODUKTE BLEIBEN AKTUELL

Twitter, LinkedIn, Youtube & Co – ein hoher Prozentsatz an Kommunikation läuft vor dem Bildschirm oder am Handy. Und dennoch: Auch der Nachwuchs greift immer wieder zu klassischen Printprodukten. Insbesondere hochwertige Broschüren und Informationsflyer sowie Magazine werden nach wie vor in Papierform genutzt. Auch weiterhin finden Sie daher alles Wissenswerte neben der DZIF-Website in bewährter Form auch in diesem gedruckten Jahresbericht, den Sie wahrscheinlich gerade in der Hand halten. Seine Entstehung verdanken wir der Unterstützung durch die Mitarbeiter im DZIF.



Presse- und Öffentlichkeitsarbeit:

Karola Neubert

Janna Schmidt

Braunschweig

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

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité ist einer von sechs Partnern im DZIF-Netzwerk „Multiresistente Bakterien“ (MDRO Network: R-Net). Untersucht wird die Epidemiologie multiresistenter Bakterien sowie die Epidemiologie von Blutstrominfektionen und *Clostridium-difficile*-Infektionen über einen Zeitraum von vier Jahren.

Das Institut für Virologie der Charité (Campus Charité Mitte) beherbergt die Arbeitsgruppe „Virusnachweis und Pandemieprävention“, eine wesentliche infrastrukturelle Komponente des DZIF-Forschungsbereichs „Neu auftretende Infektionen“. Die von Professor Christian Drosten geleitete Gruppe ist verantwortlich für die Erkennung neu auftretender Viren und die Entwicklung von Diagnostiktests für neuartige und epidemische Erreger. Am Institut für Virologie ist außerdem die Arbeitsgruppe „Angeborene Immunität und Virale Evasion“ von Professor Christine Goffinet ange-

siedelt, die im DZIF-Forschungsbereich „HIV“ Mechanismen der zell-intrinsischen Abwehr und HIV-1-vermittelte Antagonisierungsstrategien charakterisiert. Die Arbeitsgruppe „Virusepidemiologie“ koordiniert unter Leitung von Prof. Jan Felix Drexler die Arbeiten mehrerer DZIF-Standorte zum Zika-Ausbruch in Lateinamerika und arbeitet eng mit dem Forschungsbereich „Hepatitis“ zu neuartigen Hepatitis-Viren aus tierischen Reservoirs zusammen.

Deutsche Leberstiftung/HepNet Study-House, Hannover

Das HepNet Study-House vernetzt seit nunmehr zehn Jahren Studienzentren und baut eine deutschlandweite Vernetzung zu Praxen und Ärzten aus, die Interesse an einer Studienteilnahme zur Hepatitis-Forschung haben. Als zentrale Anlaufstelle für Wissenschaftler und Kooperationspartner schafft es eine Plattform, um klinische Studien durchzuführen. Das DZIF kann Infrastrukturen und Kohorten für seine Projekte nutzen.

Zusätzlich zu den beiden Schwerpunktthemen akute Hepatitis C und Hepatitis D, konnte 2018 die weltweit erste Studie zur

Auf der DZIF-Jahrestagung informierten einige Firmen in den Vortragspausen über Ihr Angebot.



Behandlung der chronischen Hepatitis E durchgeführt werden. Aus dieser Studie gewonnene Proben werden von verschiedenen Arbeitsgruppen im Forschungsbereich Hepatitis genutzt.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

An der Universität Frankfurt a. M. findet ein Projekt im Forschungsbereich Hepatitis statt, das die Behandlung von Hepatitis-C-Patienten mit neuartigen Wirkstoffen (Directly Acting Antivirals DAA) optimieren soll. Dazu werden Behandlungsalgorithmen definiert, die den größtmöglichen klinischen Erfolg bei gleichzeitig minimierten Kosten für das Gesundheitssystem nach sich ziehen.

Neu in 2018 ist die sog. Cosima Studie (zusammen mit der Universität zu Köln), in der so genannte Carbapenem-resistente Bakterien analysiert werden.

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Leukämiepatienten nach einer Knochenmarktransplantation erhalten in einer klinischen Studie im DZIF erstmals speziell aufgereinigte Zellen des Immunsystems, sogenannte T-Gedächtniszellen. Die besonderen Immunzellen sollen die Patienten vor Infektionen schützen, bis deren eigene Abwehr funktioniert. Ein Teil der Studienpatienten wird in Würzburg behandelt.

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

Das Hans-Knöll-Institut (HKI) stellt dem DZIF Naturstoffe insbesondere aus Pilzen zur Verfügung. Wissenschaftler des HKI sowie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) leiten ein Projekt zur klinischen Erprobung eines neu entwickelten Antibiotikums gegen Tuberkulose. Die neu entwickelte Prüfsubstanz mit der Bezeichnung BTZ043 ist auch gegen multiresistente Erreger wirksam.

Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken

Im Rahmen eines DZIF-Projekts werden am Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken Daten von Hepatitis-C-Patienten gesammelt, die mit neuen antiviralen Wirkstoffen behandelt werden. Durch Sequenzierung, Analyse und Interpretation der Patienten- und Virusgene sowie weiterer Parameter soll der Therapieverlauf abgeschätzt werden. Die Analyseergebnisse werden verwendet, um ein Web-basiertes Tool namens geno2pheno[hcv] stetig weiterzuentwickeln: Ein Update wurde erarbeitet, um das Tool zukunftsfähiger zu gestalten und um auf dessen Basis neue Anwendungen zu erschließen. Auf diese Weise konnte geno2pheno[ngs-freq] entwickelt werden. Ein Programm, das in Sekundenschnelle Resistenzen in viralen Populationen aufdecken kann.

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

2016 entdeckten Wissenschaftler das von Myxobakterium *Sorangium cellulosum* hergestellte Neosorangicin. Es ähnelt dem zuvor entwickelten Sorangicin A, einem RNA-Polymerase-Hemmer. Im Vergleich dazu zeigte die Neuentdeckung im Reagenzglas und *in vivo* eine deutlich höhere antibakterielle Aktivität ge-

genüber grampositiven sowie gramnegativen Bakterien inklusive *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter baumannii*. Folglich könnte Neosorangicin ein neuer Wirkstoffkandidat werden. An der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg wurde der Produktionsprozess optimiert.

Universität Bayreuth

Der Erreger *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) steht im Fokus eines großen Tuberkulose-Screening-Projekts, an dem die Universität Bayreuth beteiligt ist. Ziel ist ein präklinisches Modell, auf dessen Grundlage neue Wirkstoffe gegen Tuberkulose identifiziert und bekannte und neu entdeckte Wirkstoffe auf Wirksamkeit getestet werden können. Auch der neue Wirkstoff BTZ043 wird im Mausmodell auf Wirkstoffkonzentrationen im Gewebe untersucht.

Universität Erfurt

Eine Impfung gegen das Influenza-Virus ist sinnvoll, um sich vor Grippe zu schützen. Insbesondere bei Krankenhauspersonal sollte eine Durchimpftrate von 100 Prozent angestrebt werden. Die Wirklichkeit sieht anders aus: Teilweise ist bisher nur jeder fünfte Klinikmitarbeiter gegen Grippe geimpft. Die Universität Erfurt ist an einem Feldexperiment am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf beteiligt, bei dem sich Krankenschwestern, -pfleger und Ärzte zu ihrem eigenen Schutz und zum Schutz der Patienten und Kollegen zu einer Impfung entscheiden sollen. Um die Argumente zu erforschen, die das Personal von einer Impfung abhalten, wurden in der Grippe-Saison 2017/18 strukturierte Interviews mit den Studienteilnehmern geführt.

Universitätsklinikum Essen

Dem behandelnden Arzt Therapieoptionen aufzuzeigen, die auf den individuellen Bedarf des Patienten zugeschnitten sind, ist das Ziel des Hepatitis-C-Projekts (siehe auch Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt), in dem auch Wissenschaftler des Universitätsklinikums Essen mitarbeiten. Dabei fließen sowohl die Genomsequenzen der Hepatitis-C-Viren als auch die Patientendaten in die Therapieempfehlung mit ein. Wissenschaftler des Universitätsklinikums Essen erforschen auch die Infektion mit dem Hepatitis-Delta-Virus (HDV), das die schwerste Form der viralen Hepatitis auslöst. Ziel ist das bessere Verständnis des Lebenszyklus von HDV sowie dessen Interaktion mit menschlichen Zellen. Außerdem wird die Effizienz eines therapeutischen Impfstoff gegen HIV untersucht, der eine Immunantwort zur Reduzierung des latenten Virus hervorruft.

Universitätsklinikum Freiburg

Das Universitätsklinikum Freiburg ist Partner in mehreren DZIF-Projekten. Wissenschaftler versuchen genetische Faktoren und andere Risikofaktoren zu finden, die insbesondere mit einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsinfektionen und Pilzinfektionen einhergehen. Es sollen Biomarker identifiziert werden, die eine bessere Infektionskontrolle ermöglichen. Das Klinikum arbeitet

an zwei Studien mit, die das Ziel haben, Krankenhaus-assoziierte Infektionen zu reduzieren. Dazu werden z. B. Antibiotika gezielter eingesetzt und die Hygienemaßnahmen verbessert.

Freiburg ist einer von sechs Standorten, an denen die Epidemiologie multiresistenter Bakterien sowie die Epidemiologie von Blutstrominfektionen und *Clostridium difficile*-Infektionen über einen Zeitraum von vier Jahren longitudinal untersucht werden.

Infektionen mit dem humanen Cytomegalie-Virus (HCMV) stellen ein Risiko für Menschen mit geschwächtem Immunsystem – etwa AIDS- oder Transplantations-Patienten – dar. Die Forscher sind auf der Suche nach neuen Wirkstoffen gegen HCMV.

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Am Universitätsklinikum Halle wird an einem DZIF-Projekt mitgearbeitet, das im Forschungsschwerpunkt „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ angesiedelt ist. Die Wissenschaftler bestimmen Immunparameter bei Transplantationspatienten und entwickeln die statistischen Werkzeuge für die Analyse der Daten. Ziel ist es, aus den Daten klinische Verläufe zu prognostizieren.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Die Universität Münster ist Partner in einem Projekt, das nach neuen Behandlungsmöglichkeiten für das hämolytisch-urämische Syndrom sucht, das durch enterohämorrhagische *Escherichia coli*-(EHEC)-Bakterien ausgelöst wird und die häufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen ist.

In einem weiteren Projekt an der Wilhelms-Universität erwies sich das lytische Phagenprotein HY-133 als sehr wirksam gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien im Nasenraum. Derzeit wird der vielversprechende Wirkstoff in präklinischen Studien untersucht, um die Sicherheit in daran anschließenden klinischen Studien im Menschen zu gewährleisten.

KOOPERATIONEN MIT DER INDUSTRIE

BioNTech AG, Mainz

In Zusammenarbeit mit der BioNTech und dem TrON Forschungsinstitut erforscht das DZIF RNA-basierte Impfstoffe für ausgewählte Virusfamilien mit humanpathogenem Potenzial und bringt sie anschließend in die präklinische und frühe klinische Entwicklung.

BIRD-C GmbH & Co KG, Wien (Österreich)

DZIF-Wissenschaftler der Technischen Universität München arbeiten mit der Firma BIRD-C GmbH zusammen, um einen Impfstoff gegen das Norovirus zu entwickeln. Hierbei werden sogenannte *bacterial ghosts* eingesetzt, die als Adjuvans (Verstärker) zusammen mit minicircle-Plasmiden, die als Träger des Norovirus Capsid Gens dienen, verabreicht werden.

Coris BioConcept, Gembloux (Belgien)

DZIF-Wissenschaftler des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln haben Antikörper gegen die Carbapenemasen OXA-23, -40 und -58 generiert, die in Zusammenarbeit mit der belgischen Firma Coris BioConcept in einem Schnelltest zur Detektion von Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* eingesetzt werden. Die Forschungsgruppe „Antibakterielle Vakzineentwicklung“ von Dr. Alexander Klimka wird vom DZIF gefördert.

Evotec, Hamburg

Die am Heinrich-Pette-Institut gefundenen antiviralen Substanzen gegen eine BK-Virusinfektion werden von der Firma Evotec auf klinische Wirksamkeit und Sicherheit getestet. Eine solche Infektion ist besonders nach einer Nierentransplantation für die immungeschwächten Patienten ein hohes Risiko.

HYpharm GmbH, Bernried

HYpharm 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.

IDT Biologika GmbH, Dessau-Rosslau

Die Herstellung eines Impfstoffes gegen das gefährliche MERS-Coronavirus wird von der internationalen Impfstoff-Initiative CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) gefördert. Der aussichtsreiche Kandidat wird gemeinsam mit dem Unternehmen IDT Biologika in einem Konsortium aus Wissenschaft und Klinik weiterentwickelt.

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.

MSD Sharp & Dohme GmbH, Haar

Zur Durchführung einer nicht-interventionellen Studie im Bereich der Hepatitis-C-Forschung haben DZIF-Wissenschaftler der Johann-Goethe-Universität Frankfurt mit diesem Unternehmen zusammengearbeitet.

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.

Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

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, wie beispielsweise Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten, und Universitäten mit Universitätskliniken haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen.



Mit einem gemeinsamen Forschungsmagazin „SYNERGIE“ stellen die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung ihr Ziel der Translation publikumswirksam dar.

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 Vernetzung und den damit verbundenen Ausbau vorhandener Forschungsstrukturen wird ein schnellerer Transfer von Forschungsergebnissen in den klinischen Alltag ermöglicht. Diese Translation ist das Ziel aller Deutschen Zentren.

Die strategische Zusammenarbeit der führenden Wissenschaftler in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb nachhaltig und erhöht dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland deutlich. Die Bündelung verschiedener Disziplinen und Kompetenzen führte bereits zu einer

deutlich erhöhten internationalen Sichtbarkeit der translationalen, klinisch-anwendungsorientierten Forschung in Deutschland.

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. Zwei weitere Zentren für Kinder- und Jugendgesundheit und für Psychische Gesundheit sind in Gründung.

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten von Beginn an zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen. Anfang 2019 erschien erstmals das gemeinsam konzipierte Gesundheitsmagazin SYNERGIE – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe. Das Interesse war groß und ein zweites Heft ist bereits in Arbeit.

Struktur des DZIF

MITGLIEDERVERSAMMLUNG

Die Mitgliederversammlung ist das zentrale Entscheidungsorgan des DZIF. Sie setzt sich zusammen aus Vertretern der Forschungseinrichtungen, die dem DZIF beigetreten sind. Die Mitgliederversammlung wählt den Vorstand und den Vorstandsvorsitzenden und entscheidet über die Zuteilung von Fördermitteln an die TTUs und TIs.

KOMMISSION DER ZUWENDUNGSGEBER

Die Kommission der Zuwendungsgeber (Bund und Sitzländer) beschließt wesentliche finanzielle, organisatorische und personelle Fragen. Der Vorstand sowie der Geschäftsführer unterrichten die Kommission über alle Fördermaßnahmen.

VORSTAND

Der Vorstand vertritt das DZIF nach außen. Er führt die Beschlüsse der Mitgliederversammlung aus, erledigt Aufgaben und die Geschäfte der laufenden Verwaltung.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

Der Verein wird von einem Wissenschaftlichen Beirat, bestehend aus international renommierten Experten auf dem Gebiet der Infektionsforschung, unterstützt. Der Beirat berät den Vorstand und die Mitgliederversammlung in allen wissenschaftlichen und programmatischen Fragen.

GESCHÄFTSSTELLE

Die Geschäftsstelle hat ihren Sitz in Braunschweig und unterstützt den Vorstand bei seiner Arbeit. Zu ihren Aufgaben zählen die Organisation der Forschungsinitiativen und die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des DZIF.

INTERNER BEIRAT

Die Mitglieder des Internen Beirats sind Wissenschaftler des DZIF, die alle Bereiche und Standorte des Zentrums vertreten. Der Beirat berät den Vorstand in allen wissenschaftlichen, programmatischen und technischen Angelegenheiten und nimmt repräsentative Aufgaben wahr.

THEMATISCHE TRANSLATIONS-EINHEITEN (TTUS)

Die Thematischen Translations-Einheiten (Forschungsbereiche) bündeln die Forschung des Zentrums. Jede Einheit widmet sich jeweils einem Erreger oder einer bestimmten Fragestellung innerhalb der Infektionsforschung.

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

TRANSLATIONALE INFRASTRUKTUREN (TIS)

Für eine strategisch ausgerichtete translationale Infektionsforschung sind moderne Infrastrukturen notwendig. Diese werden durch die Translationalen Infrastrukturen bereitgestellt und können von allen DZIF-Mitgliedern genutzt werden.

- Produktentwicklung
- Klinische Studienzentren
- Afrikanische Partner-Institutionen
- Biobanken
- Pathogenbank
- Bioinformatik
- Neue antivirale Substanzen
- Epidemiologie
- DZIF-Academy

STANDORTE

Das DZIF forscht in 35 Forschungseinrichtungen an bundesweit sieben Standorten. Für jeden Standort sind zwei Wissenschaftler benannt, die die Zusammenarbeit vor Ort koordinieren und die Geschäftsstelle beraten. Außerdem sind verschiedene assoziierte Forschungspartner in DZIF-Projekte involviert.

Bonn-Köln
Heidelberg

Gießen-Marburg-Langen
München

Hamburg-Lübeck-Borstel -Riems
Tübingen

Hannover-Braunschweig
Assoziierte Partner

Zentrale Gremien

VORSTAND

- Prof. Dr. H.-G. Kräusslich,
(Vorsitzender)
Universität und Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. D. Busch,
(Stellv. Vorsitzender)
Technische Universität München
- Prof. Dr. I. Autenrieth,
Universität und Universitätsklinikum Tübingen
- Prof. Dr. M. Dandri,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Prof. Dr. D. Heinz,
Helmholtz-Zentrum für
Infektionsforschung, Braunschweig

GESCHÄFTSFÜHRER

- Dr. T. Jäger, DZIF e.V.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

- Prof. Dr. B. Kampmann,
(Vorsitzende)
London School of Hygiene and Tropical Medicine,
Großbritannien
- Prof. Dr. R. Burger,
(stellv. Vorsitzender)
ehem. Robert Koch Institut, Deutschland
- Dr. A. Ammon,
European Centre for Disease Prevention and Control,
Schweden
- Dr. H. Feldmann,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases), USA
- Dr. K. Klumpp,
Riboscience, LLC, USA
- Prof. Dr. R. Laxminarayan,
Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, USA
- Prof. Dr. Ch. Mgone,
ehem. The European & Developing
Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), Tansania
- Prof. Dr. D. Moradpour,
Lausanne University Hospital (CHUV), Schweiz
- Prof. Dr. C. Rooney,
Baylor College of Medicine, USA
- Prof. Dr. R. Wallis,
The Aurum Institute, Südafrika
- Prof. Dr. S. Ward,
Liverpool School of Tropical Medicine, Großbritannien

INTERNER BEIRAT

- Prof. Dr. T. Schulz,
(Vorsitzender)
Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. K. Cichutek,
Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- Prof. Dr. C. Drosten,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. M. Hoelscher,
Ludwig-Maximilians-Universität
München und Klinikum der Universität München
- Prof. Dr. C. Meier,
Universität Hamburg
- Prof. Dr. T. Welte,
Medizinische Hochschule Hannover

Standorte und Mitgliedseinrichtungen



Deutschlandweite Infektionsforschung



BADEN-WÜRTTEMBERG

Von **Heidelberg** aus werden die Forschungsbereiche *Hepatitis, Malaria und Infektionen im immungeschwächten Wirt* mit gelenkt. Darüber hinaus koordinieren Heidelberger Wissenschaftler die DZIF-weite Infrastrukturmaßnahme Biobanken, wobei der Schwerpunkt hier bei Gewebebanken liegt. Methodisch liegt einer der Schwerpunkte der Heidelberger Aktivitäten auf bildgebenden Verfahren zur Visualisierung der Infektion in Systemen unterschiedlicher Komplexität: von klonalen Zellen über gemischte Zellpopulationen bis hin zu Organen und Tiermodellen.

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

TI-Koordination:

- Biobanken (Koordination)

Tübingen koordiniert den Schwerpunkt *Malaria*, bei *Gastrointestinalen Infektionen, Krankenhauskeime* und *Antibiotikaresistente Bakterien* sowie *Neue Antibiotika* 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 antibiotikaresistente, bakterielle Erreger ausgelöst werden, liegt der Schwerpunkt auf multiresistenten Erregern wie z. B. Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und gramnegativen Erregern (z. B. den sogenannten ESBL).

TÜBINGEN

Sprecher: Prof. Dr. Peter Kremsner
(Universität Tübingen)

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

TTU-Koordination:

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

BAYERN

Koordiniert werden von **München** aus die Schwerpunkte *Gastrointestinale Infektionen* und *Hepatitis*. Die Wissenschaftler an den DZIF-Einrichtungen in München beschäftigen sich außerdem mit der Immunkontrolle von Infektionen und der Entwicklung neuer Therapieverfahren. Erregerspezifische Immuntherapien (z. B. Impfungen oder (adoptiver) T-Zell-Transfer) sind darauf ausgerichtet, das körpereigene Abwehrsystem zu stärken, um Infektionskrankheiten gezielt besser zu kontrollieren oder gänzlich zu verhindern. Weitere Schwerpunkte am Standort München sind HIV und Tuberkulose. Zudem wird die DZIF-Academy von München aus koordiniert.

MÜNCHEN

Sprecher: Prof. Dr. Michael

Hoelscher (LMU München und Klinikum der 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 (Koordination und Co-Koordination)
- Hepatitis (Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Co-Koordination)
- Tuberkulose (Co-Koordination)

TI-Koordination:

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

**HAMBURG/
SCHLESWIG-HOLSTEIN**

Am Standort **Hamburg – Lübeck-Borstel – Riems** konzentriert sich eine einmalige Fülle an Expertise und Infrastruktur, um Infektionskrankheiten und neu auftretende Erreger von nationaler und weltweiter Relevanz zu untersuchen und Bekämpfungsstrategien zu entwickeln. Wissenschaftler des Standortes sind 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, viralen hämorrhagischen Fiebrern und Hepatitis. Am Standort wird der Forschungsbereich HIV koordiniert sowie die TI Afrikanische Partner-Institutionen.

**HAMBURG – LÜBECK –
BORSTEL – RIEMS**

Sprecher: Prof. Dr. Marylyn Addo (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Einrichtungen: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum, Friedrich-Loeffler-Institut, Heinrich-Pette-Institut – Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie, Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität zu Lübeck

TTU-Koordination:

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

TI-Koordination:

- Afrikanische Partner-Institutionen (Koordination)

HESSEN

In **Gießen – Marburg – Langen** werden neue Keime identifiziert, DZIF-Forscher entwickeln 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 handeln zu können. Der Schwerpunkt in Marburg liegt dabei auf viralen Erregern, in Gießen auf Bakterien und Antibiotika-Resistenz. Die beteiligten Institutionen bringen bestehende Infrastrukturen wie das BSL-4- Hochsicherheitslabor in Marburg und das BSL-3-Labor am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen ein. Zur rascheren Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Praxis trägt das PEI mit seiner Expertise im Bereich der Arzneimittelzulassung und -entwicklung bei.

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:

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

TI-Koordination:

- Produktentwicklung (Koordination)

NIEDERSACHSEN

Sieben Partnerinstitutionen arbeiten im DZIF am Standort **Hannover - Braunschweig** zusammen. Von hier aus werden die Forschungsbereiche *Infektionen im immungeschwächten Wirt* und *Neue Antibiotika* koordiniert. Die Wissenschaftler sind am Aufbau einer nationalen Transplantationskohorte beteiligt und leisten mit Forschungsprojekten zu neuen Therapien und Diagnoseverfahren bei Infektionen mit Herpesviren einen maßgeblichen Beitrag. Auch werden neue Ansätze für eine effektive Behandlung und Kontrolle von resistenten Bakterien verfolgt und verschiedene molekulare Angriffspunkte für Wirkstoffe untersucht. Eine wichtige Rolle spielt die Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoff-Kandidaten, die als Antibiotika in Frage kommen.

HANNOVER - BRAUNSCHWEIG

Sprecher: Prof. Dr. Thomas Schulz
(Medizinische Hochschule Hannover)

Einrichtungen: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Medizinische Hochschule Hannover, Robert Koch-Institut, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Technische Universität Braunschweig, TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

TTU-Koordination:

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

TI-Koordination:

- Bioinformatik (Koordination)
- Epidemiologie (Koordination)
- Neue antivirale Substanzen (Koordination)
- Pathogenbank (Koordination)

NORDRHEIN-WESTFALEN

Am Standort **Bonn-Köln** konzentrieren sich die Aktivitäten zur Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika. In Kooperation mit dem TPMO und dem BfArM hat die präklinische Entwicklung des neuen Antibiotikums Corallopyronin A für den Standort Bonn-Köln weiterhin höchste Priorität. In der Vakzineforschung werden u. a. Impfstoffe gegen bakterielle Pathogene wie *S. aureus* und *A. baumannii* bis zur klinischen Anwendung entwickelt. In der TTU *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien* erforschen Wissenschaftler die Art und Häufigkeit von Kolonisierungen und Infektionen mit multiresistenten Erregern, Möglichkeiten der Behandlung, sowie die Effektivität von Infektionskontrollmaßnahmen. In der HIV-Forschung bringen die Forscher neue Antikörper-vermittelte Therapieansätze in die Translation. Am Standort befindet sich das Klinische Studienzentrum des DZIF.

BONN - KÖLN

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

Einrichtungen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Universitätsklinikum Bonn, Universität zu Köln, Universitätsklinikum Köln

TTU-Koordination:

- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (HAARBI) (Koordination)
- HIV (Co-Koordination)
- Neue Antibiotika (Co-Koordination)

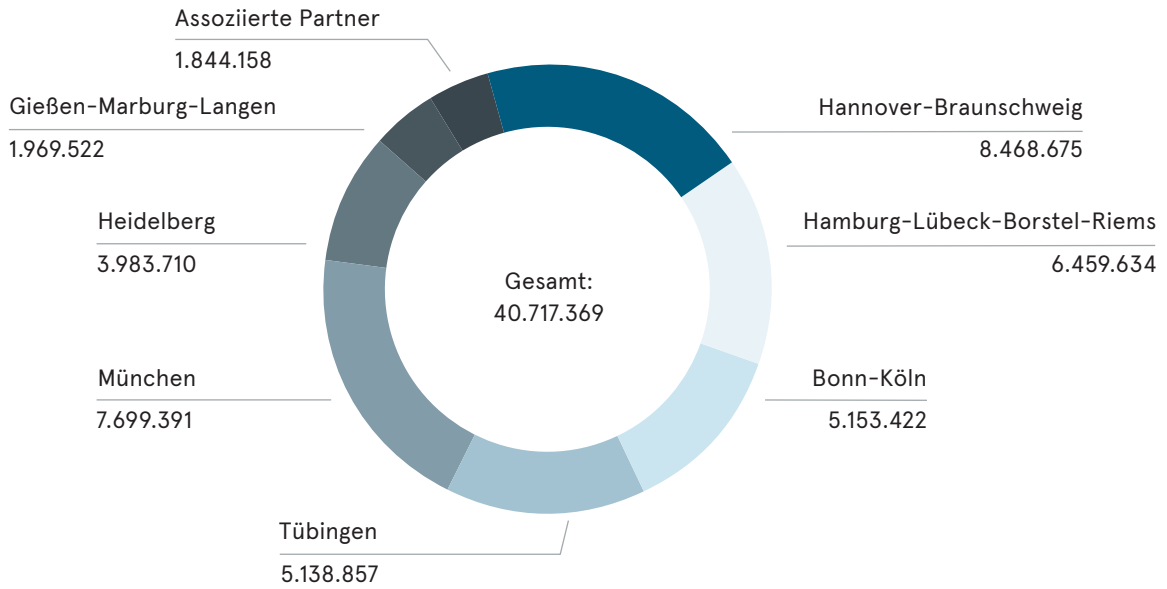
TI-Koordination:

- Klinische Studienzentren (Koordination)

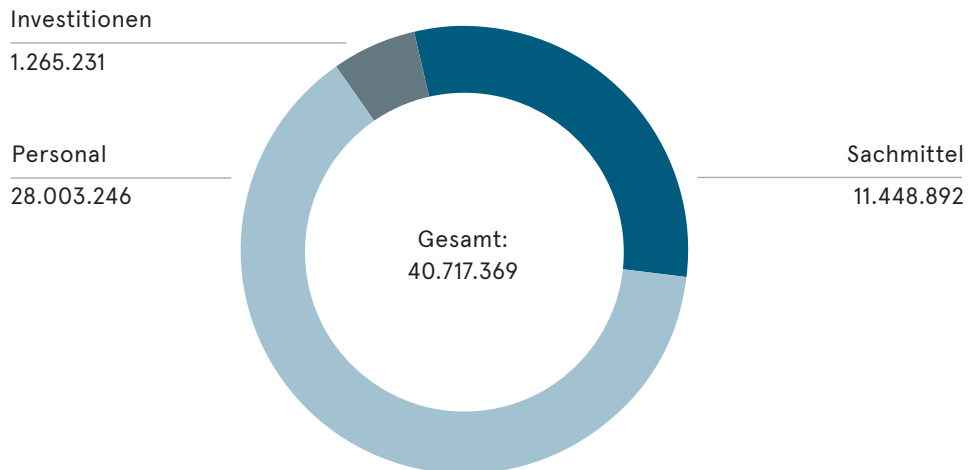
DZIF-Finanzdaten 2018

NACHGEWIESENE AUSGABEN 2018 IN EURO

NACH STANDORTEN



NACH AUSGABENART



NACH ARBEITSFELDERN

ARBEITSFELD	Euro
Neu auftretende Infektionskrankheiten	3.894.048
Tuberkulose	2.667.957
Malaria	2.793.492
HIV	2.888.707
Hepatitis	3.568.688
Gastrointestinale Infektionen	1.834.314
Infektionen im immungeschwächten Wirt	5.315.666
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	3.175.073
Neue Antibiotika	4.952.497
Produktentwicklung	865.006
Klinische Studienzentren	547.779
Afrikanische Partner-Institutionen	756.023
Biobanken	505.617
Bioinformatik	340.962
DZIF-Academy	2.769.693
Pathogenbank	254.979
Epidemiologie	493.760
Impfstoffentwicklung	297.646
Neue antivirale Substanzen	304.727
Administration	2.490.735
Gesamtsumme	40.717.369

NACH ZUWENDUNGSGEBERN

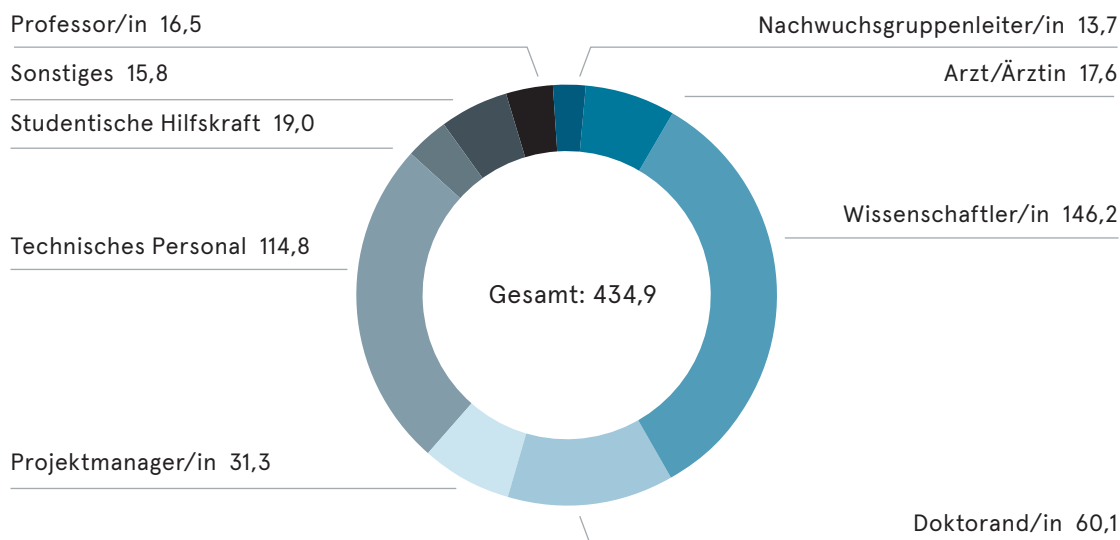
ZUWENDUNGSGEBER	Euro
Baden-Württemberg	912.257
Bayern	763.900
Hamburg	426.487
Hessen	148.783
Niedersachsen	822.446
Nordrhein-Westfalen	499.780
Schleswig-Holstein	205.159
Finanzierungsanteile assoziierter Partner	184.414
Bund	36.754.143
Gesamtsumme	40.717.369

Die nachgewiesenen Ausgaben des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung betragen 2018 insgesamt rund 40,7 Millionen Euro. 172 Verbundprojekte und 92 Stipendien wurden 2018 im DZIF durchgeführt. Die Finanzierung erfolgt zu 90 % aus Bundes- und zu 10 % aus Landesmitteln. Lediglich die Vorhaben der beteiligten Ressort-Forschungseinrichtungen werden vollständig aus Bundesmitteln finanziert. Die Länder weisen ihren Anteil dem Bund zu und der Bund wendet dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig 100 % zu. Das Fördermittelmanagement am HZI leitet die Zuwendungsmittel im Rahmen der Projektförderung an die DZIF-Partnereinrichtungen weiter. Die Ausgaben für 2018 wurden von den Partnern im Rahmen der Zwischen- bzw. Verwendungsnachweise nachgewiesen und werden vom Fördermittelmanagement geprüft.

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

Mitarbeiter im DZIF

VOLLZEITÄQUIVALENT NACH BERUFSGRUPPEN



ANZAHL DER MITARBEITER NACH BERUFSGRUPPEN UND GESCHLECHT

BERUFSGRUPPEN	MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Professor/in	13	5	18
Nachwuchsgruppenleiter/in	11	9	20
Arzt/Ärztin	13	28	41
Wissenschaftler/in	104	148	252
Doktorand/in	46	77	123
Projektmanager/in	14	53	67
Technisches Personal	41	188	229
Studentische Hilfskraft	12	46	58
Sonstiges	11	31	42
Gesamtsumme	265	585	850

Das DZIF rekrutierte 2018 fünf Mitarbeiter aus dem Ausland und verhalf sieben Müttern bzw. Vätern zum Wiedereinstieg nach Elternzeit.

PREISE UND AUSZEICHNUNGEN

PREISTRÄGER	AUSZEICHNUNG
Prof. Dr. Marylyn M. Addo Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung
Prof. Dr. Christoph Lange Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum	Memento Forschungspreis für vernachlässigte Krankheiten
Dr. Volker Lohmann Universitätsklinikum Heidelberg	DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung
Prof. Dr. Rolf Müller Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland	Inhoffen-Medaille 2018
Dr. Anne Rechten Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	Meta-Alexander-Preis 2018
Dr. Monika Schütz Eberhard Karls Universität Tübingen	Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Melanie Stecher Universität zu Köln	International Investigator Award for the ID Week
Dr. Alexander Titz Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland	Innovationspreis Medizinische Chemie (Gesellschaft Deutscher Chemiker und Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft) und EFMC Prize for a Young Medicinal Chemist in Academia

DZIF in Zahlen



FLEXFUNDS*

7 Zahl der FlexFunds-Anträge, die im Jahr 2018 bewilligt wurden
2.765.588 Euro Budget. Dies entspricht
7 % des jährlichen DZIF-Budgets

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



WORKSHOPS UND SYMPOSIEN

28



PROGRAMME DER DZIF-ACADEMY

19 Clinical Leave Stipendiaten

13 MD/PhD Stipendiaten

09 Maternity Leave Stipendiaten

46 MD Stipendiaten

05 Lab Rotations

16 Travel Grants

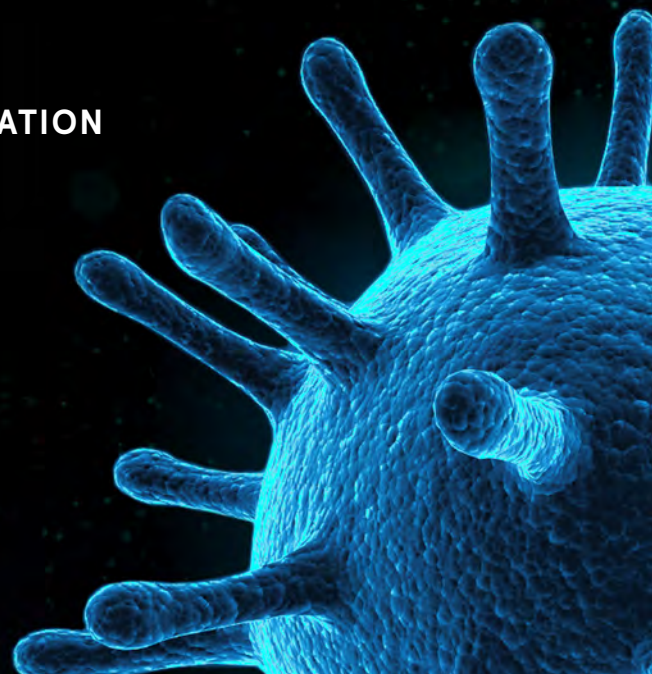


PUBLIKATIONEN MIT DZIF-AFFILIATION

533

PUBLIKATIONEN MIT IMPACT FACTOR >10

51





KONFERENZBEITRÄGE

786



PATENTE UND
SCHUTZRECHTE

38



INDUSTRIE-
KOOPERATIONEN

9



PRESSEMITTEILUNGEN

37



DATEN- UND
BIOBANKEN

16



KLINISCHE STUDIEN

31

KONFIRMATORISCHE
PRÄKLINISCHE
STUDIEN

30



KOHORTEN

38



Wissenschaftliche Erfolge 2018

Im Folgenden finden Sie ausgewählte Publikationen aus dem Jahr 2018 (Impact Factor über 10*). Die vollständige Liste der Publikationen kann auf der DZIF-Website eingesehen werden.

GRUNDLAGENFORSCHUNG

1. Bubeck F, Hoffmann MD, Harteveld Z, Aschenbrenner S, Bietz A, Waldhauer MC, Borner K, Fakhiri J, Schmelas C, Dietz L, Grimm D, Correia BE, Eils R, Niopek D (2018) *Engineered anti-CRISPR proteins for optogenetic control of CRISPR-Cas9.*

Nat Methods, 15(11): 924-927

2. de Carvalho Dominguez Souza BF, König A, Rasche A, de Oliveira Carneiro I, Stephan N, Corman VM, Roppert PL, Goldmann N, Kepper R, Müller SF, Volker C, de Souza AJS, Gomes-Gouveia MS, Moreira-Soto A, Stocker A, Nassal M, Franke CR, Rebello Pinho JR, Soares M, Geyer J, Lemey P, Drosten C, Netto EM, Glebe D, Drexler JF (2018) *A novel hepatitis B virus species discovered in capuchin monkeys sheds new light on the evolution of primate hepadnaviruses.*

J Hepatol, 68(6): 1114-1122

3. Fanucchi S, Fok ET, Dalla E, Shibayama Y, Borner K, Chang EY, Stoychev S, Imakaev M, Grimm D, Wang KC, Li G, Sung WK, Mhlanga MM (2019) *Immune genes are primed for robust transcription by proximal long noncoding RNAs located in nuclear compartments.* **Nat Genet**, 51(1): 138-150

4. Gorges J, Panter F, Kjaerulf L, Hoffmann T, Kazmaier U, Müller R (2018) *Structure, Total Synthesis, and Biosynthesis of Chloromyxamides: Myxobacterial Tetrapeptides Featuring an Uncommon 6-Chloromethyl-5-methoxy-pipecolic Acid Building Block.* **Angew Chem Int Ed Engl**, 57(43): 14270-14275

5. Grunvogel O, Colasanti O, Lee JY, Kloss V, Belouzard S, Reustle A, Esser-Nobis K, Hesebeck-Brinckmann J, Mutz P, Hoff-

mann K, Mehrabi A, Koschny R, Vondran FWR, Gotthardt D, Schnitzler P, Neumann-Haefelin C, Thimme R, Binder M, Barten-schlager R, Dubuisson J, Dalpke AH, Lohmann V (2018) *Secretion of Hepatitis C Virus Replication Intermediates Reduces Activation of Toll-Like Receptor 3 in Hepatocytes.* **Gastroenterology**, 154(8): 2237-2251.e2216

6. Hoffmann T, Krug D, Bozkurt N, Duddela S, Jansen R, Garcia R, Gerth K, Steinmetz H, Müller R (2018) *Correlating chemical diversity with taxonomic distance for discovery of natural products in myxobacteria.* **Nat Commun**, 9(1): 803

7. Kasper L, König A, Koenig PA, Gresnigt MS, Westman J, Drummond RA, Lionakis MS, Gross O, Ruland J, Naglik JR, Hube B (2018) *The fungal peptide toxin Candidalysin activates the NLRP3 inflammasome and causes cytolysis in mononuclear phagocytes.* **Nat Commun**, 9(1): 4260

8. Khera T, Behrendt P, Bankwitz D, Brown RJP, Todt D, Doepke M, Khan AG, Schulze K, Law J, Logan M, Hockman D, Wong JAJ, Dold L, Gonzalez-Motos V, Spengler U, Viejo-Borbolla A, Stroh LJ, Krey T, Tarr AW, Steinmann E, Manns MP, Klein F, Guzman CA, Marcotrigiano J, Houghton M, Pietschmann T (2019) *Functional and immunogenic characterization of diverse HCV glycoprotein E2 variants.* **J Hepatol**, 70(4): 593-602

9. Ko C, Chakraborty A, Chou WM, Hasreiter J, Wettengel JM, Stadler D, Bester R, Asen T, Zhang K, Wisskirchen K, McKeating JA, Ryu WS, Protzer U (2018) *Hepatitis B virus genome recycling and de novo secondary infection events maintain stable cccDNA levels.* **J Hepatol**, 69(6): 1231-1241

10. Krampen L, Malmshaimer S, Grin I, Trunk T, Luhrmann A, de Gier JW, Wagner S (2018) *Revealing the mechanisms of membrane protein export by virulence-associated bacterial secretion systems.* **Nat Commun**, 9(1): 3467

11. Kuhlen L, Abrusci P, Johnson S, Gault J, Deme J, Caesar J, Dietsche T, Mebrhatu MT, Ganief T, Macek B, Wagner S, Robinson CV, Lea SM (2018) *Structure of the core of the type III secretion system export apparatus.* **Nat Struct Mol Biol**, 25(7): 583-590

12. Levander S, Holmstrom F, Frelin L, Ahlen G, Rupp D, Long G, Bartenschlager R, Sallberg M (2018) *Immune-mediated effects targeting hepatitis C virus in a syngeneic replicon cell transplantation mouse model.* **Gut**, 67(8): 1525-1535

13. Lunemann S, Schobel A, Kah J, Fittje P, Holzemer A, Langeneckert AE, Hess LU, Poch T, Martrus G, Garcia-Beltran WF, Korner C, Ziegler AE, Richert L, Oldhafer KJ, Schulze Zur Wiesch J, Schramm C, Dandri M, Herker E, Altfeld M (2018) *Interactions Between KIR3DS1 and HLA-F Activate Natural Killer Cells to Control HCV Replication in Cell Culture.* **Gastroenterology**, 155(5): 1366-1371.e1363

14. Manske K, Kallin N, König V, Schneider A, Kurz S, Bosch M, Welz M, Cheng RL, Bengsch B, Steiger K, Protzer U, Thimme R, Knolle PA, Wohlleber D (2018) *Outcome of Antiviral Immunity in the Liver Is Shaped by the Level of Antigen Expressed in Infected Hepatocytes.* **Hepatology**, 68(6): 2089-2105

15. Moonens K, Hamway Y, Neddermann M, Reschke M, Tegtmeyer N, Kruse T, Kammerer R, Mejias-Luque R, Singer BB, Backert S, Gerhard M, Remaut H (2018)

Helicobacter pylori adhesin HopQ disrupts trans dimerization in human CEACAMs. **Embo j**, 37(13)

16. Muhlemann B, Jones TC, Damgaard PB, Allentoft ME, Shevnina I, Logvin A, Usmanova E, Panyushkina IP, Boldgiv B, Bazartseren T, Tashbaeva K, Merz V, Lau N, Smrcka V, Voyakin D, Kitov E, Epimakhov A, Pokutta D, Vicze M, Price TD, Moiseyev V, Hansen AJ, Orlando L, Rasmussen S, Sikora M, Vinner L, Osterhaus A, Smith DJ, Glebe D, Fouchier RAM, Drosten C, Sjogren KG, Kristiansen K, Willerslev E (2018) Ancient hepatitis B viruses from the Bronze Age to the Medieval period.

Nature, 557(7705): 418–423

17. Muller JA, Harms M, Kruger F, Gross R, Joas S, Hayn M, Dietz AN, Lippold S, von Einem J, Schubert A, Michel M, Mayer B, Cortese M, Jang KS, Sandi-Monroy N, Deniz M, Ebner F, Vapalahti O, Otto M, Bartenschlager R, Herbeuval JP, Schmidt-Chanasit J, Roan NR, Munch J (2018) Semen inhibits Zika virus infection of cells and tissues from the anogenital region.

Nat Commun, 9(1): 2207

18. Scaturro P, Stukalov A, Haas DA, Cortese M, Draganova K, Plaszczyca A, Bartenschlager R, Gotz M, Pichlmair A (2018) An orthogonal proteomic survey uncovers novel Zika virus host factors.

Nature, 561(7722): 253–257

19. Schott K, Fuchs NV, Derua R, Mahboubi B, Schnellbacher E, Seifried J, Tondera C, Schmitz H, Shepard C, Brandariz-Nunez A, Diaz-Griffero F, Reuter A, Kim B, Janssens V, Konig R (2018) Dephosphorylation of the HIV-1 restriction factor SAMHD1 is mediated by PP2A-B55alpha holoenzymes during mitotic exit. **Nat Commun**, 9(1):

2227

20. Senis E, Mosteiro L, Wilkening S, Wiedtke E, Nowrouzi A, Afzal S, Fronza R, Landerer H, Abad M, Niopek D, Schmidt M, Serrano M, Grimm D (2018) AAVvector-mediated in vivo reprogramming into pluripotency. **Nat Commun**, 9(1): 2651

21. Sikandar A, Cirnski K, Testolin G, Volz C, Bronstrup M, Kalinina OV, Muller R, Koehnke J (2018) Adaptation of a Bacterial Multidrug Resistance System Revealed by the Structure and Function of Alba. **J Am Chem Soc**, 140(48): 16641–16649

22. Sommer R, Wagner S, Rox K, Varrot A, Hauck D, Wamhoff EC, Schreiber J, Ryckmans T, Brunner T, Rademacher C, Hartmann RW, Bronstrup M, Imberty A, Titz A (2018) Glycomimetic, Orally Bioavailable LecB Inhibitors Block Biofilm Formation of *Pseudomonas aeruginosa*.

J Am Chem Soc, 140(7): 2537–2545

23. Tsay HC, Yuan Q, Balakrishnan A, Kaiser M, Mobus S, Kozdrowska E, Farid M, Tegtmeier PK, Borst K, Vondran FWR, Kalinke U, Kispert A, Manns MP, Ott M, Sharma AD (2019) Hepatocyte-specific suppression of microRNA-221-3p mitigates liver fibrosis. **J Hepatol**, 70(4): 722–734

24. Uchil PD, Pi R, Haugh KA, Ladinsky MS, Ventura JD, Barrett BS, Santiago ML, Bjorkman PJ, Kassiotis G, Sewald X, Mothes W (2019) A Protective Role for the Lectin CD169/Siglec-1 against a Pathogenic Murine Retrovirus. **Cell Host Microbe**, 25(1): 87–100.e110

25. Wang X, Thompson CD, Weidenmaier C, Lee JC (2018) Release of *Staphylococcus aureus* extracellular vesicles and their application as a vaccine platform. **Nat Commun**, 9(1): 1379

26. Yu J, Duong VHH, Westphal K,

Westphal A, Suwandi A, Grassl GA, Brand K, Chan AC, Foger N, Lee KH (2018) Surface receptor Toso controls B cell-mediated regulation of T cell immunity.

J Clin Invest, 128(5): 1820–1836

27. Zhang Z, Filzmayer C, Ni Y, Sultmann H, Mutz P, Hiet MS, Vondran FWR, Barten-schlager R, Urban S (2018) Hepatitis D virus replication is sensed by MDA5 and induces IFN-beta/lambda responses in hepatocytes. **J Hepatol**, 69(1): 25–35

PRÄKLINISCHE FORSCHUNG

1. Ernst CM, Slavetinsky CJ, Kuhn S, Hauser JN, Nega M, Mishra NN, Gekeler C, Bayer AS, Peschel A (2018) Gain-of-Function Mutations in the Phospholipid Flippase *MprF* Confer Specific Daptomycin Resistance. **MBio**, 9(6)

2. Gerlach D, Guo Y, De Castro C, Kim SH, Schlatterer K, Xu FF, Pereira C, Seeberger PH, Ali S, Codee J, Sirisarn W, Schulte B, Wolz C, Larsen J, Molinaro A, Lee BL, Xia G, Stehle T, Peschel A (2018) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* alters cell wall glycosylation to evade immunity. **Nature**, 563(7733): 705–709

3. Pfeiffer A, Thalheimer FB, Hartmann S, Frank AM, Bender RR, Danisch S, Costa C, Wels WS, Modlich U, Stripecke R, Verhoeven E, Buchholz CJ (2018) In vivo generation of human CD19-CAR T cells results in B-cell depletion and signs of cytokine release syndrome. **EMBO Mol Med**, 10(11)

4. Schneidt V, Ilecka M, Dreger P, van Zyl DG, Fink S, Mautner J, Delecluse HJ (2019) Antibodies conjugated with viral antigens elicit a cytotoxic T cell response against

primary CLL *ex vivo*. **Leukemia**, 33(1): 88-98

5. Stanelle-Bertram S, Walendy-Gnirss K, Speiseder T, Thiele S, Asante IA, Dreier C, Kouassi NM, Preuss A, Pilnitz-Stolze G, Muller U, Thanisch S, Richter M, Scharrenberg R, Kraus V, Dork R, Schau L, Herder V, Gerhauser I, Pfankuche VM, Kaufer C, Waltl I, Moraes T, Sellau J, Hoenow S, Schmidt-Chanasit J, Jansen S, Schattling B, Ittrich H, Bartsch U, Renne T, Bartenschlager R, Arck P, Cadar D, Friese MA, Vapalahti O, Lotter H, Benites S, Rolling L, Gabriel M, Baumgartner W, Morellini F, Holter SM, Amarie O, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Loscher W, Calderon de Anda F, Gabriel G (2018) *Male offspring born to mildly ZIKV-infected mice are at risk of developing neurocognitive disorders in adulthood*. **Nat Microbiol**, 3(10): 1161-1174

KLINISCHE FORSCHUNG

1. Bar-On Y, Gruell H, Schoofs T, Pai JA, Nogueira L, Butler AL, Millard K, Lehmann C, Suarez I, Oliveira TY, Karagounis T, Cohen YZ, Wyen C, Scholten S, Handl L, Belblidia S, Dizon JP, Vehreschild JJ, Witmer-Pack M, Shimeliovich I, Jain K, Fiddike K, Seaton KE, Yates NL, Horowitz J, Gulick RM, Pfeifer N, Tomaras GD, Seaman MS, Fatkenheuer G, Caskey M, Klein F, Nussenzweig MC (2018) *Safety and antiviral activity of combination HIV-1 broadly neutralizing antibodies in viremic individuals*. **Nat Med**, 24(11): 1701-1707

2. Costa R, Todt D, Zapatero-Belinchon F, Schenk C, Anastasiou OE, Walker A, Hertel B, Timmer L, Bojkova D, Ruckert M, Sarrazin C, Timm J, Lohmann V, Manns MP,

Steinmann E, von Hahn T, Ciesek S (2019) *SEC14L2, a lipid-binding protein, regulates HCV replication in culture with inter- and intra-genotype variations*. **J Hepatol**, 70(4): 603-614

3. Guglielmetti L, Tiberi S, Burman M, Kunst H, Wejse C, Togonidze T, Bothamley G, Lange C (2018) *QT prolongation and cardiac toxicity of new tuberculosis drugs in Europe: a Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBnet) study*. **Eur Respir J**, 52(2)

4. Gunther G, van Leth F, Alexandru S, Altet N, Avsar K, Bang D, Barbuta R, Bothamley G, Ciobanu A, Crudu V, Danilovits M, Dedicoat M, Duarte R, Gualano G, Kunst H, de Lange W, Leimane V, McLaughlin AM, Magis-Escurra C, Muylle I, Polcova V, Popa C, Rumetshofer R, Skrahina A, Solodovnikova V, Spinu V, Tiberi S, Viikklepp P, Lange C (2018) *Clinical Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis in 16 European Countries*. **Am J Respir Crit Care Med**, 198(3): 379-386

5. Herrera BB, Tsai WY, Brites C, Luz E, Pedroso C, Drexler JF, Wang WK, Kanki PJ (2018) *T Cell Responses to Nonstructural Protein 3 Distinguish Infections by Dengue and Zika Viruses*. **MBio**, 9(4)

6. Herzer K, Gerken G, Kroy D, Tacke F, Plewe J, Eurich D, Spengler U, Strassburg CP, Welker MW, Pischke S, Sterneck M, Mehrabi A, Weiss KH, Herber A, Berg T, Zimmermann T, Galle PR, Heinzow H, Schmidt H, Markova A, Serfert Y, Manns MP, Zeuzem S, Wedemeyer H (2018) *Impact of direct-acting antiviral therapy on the need for liver transplantation related to hepatitis C in Germany*. **J Hepatol**, 69(4): 982-984

7. Heyckendorf J, van Leth F, Kalsdorf B, Olaru ID, Gunther G, Salzer HJF, Terhalle E,

Rolling T, Glatki G, Muller M, Schuhmann M, Avsar K, Lange C (2018) *Relapse-free cure from multidrug-resistant tuberculosis in Germany*. **Eur Respir J**, 51(2)

8. Huttner A, Agnandji ST, Combescure C, Fernandes JF, Bache EB, Kabwende L, Ndungu FM, Brosnahan J, Monath TP, Lemaitre B, Grillet S, Botto M, Engler O, Portmann J, Siegrist D, Bejon P, Silvera P, Kreamsner P, Siegrist CA (2018) *Determinants of antibody persistence across doses and continents after single-dose rVSV-ZEBOV vaccination for Ebola virus disease: an observational cohort study*. **Lancet Infect Dis**, 18(7): 738-748

9. Jafari C, Olaru ID, Daduna F, Ernst M, Heyckendorf J, Lange C, Kalsdorf B (2018) *Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis by combined molecular and immunological methods*. **Eur Respir J**, 51(5)

10. Jazmati N, Kirpal E, Piepenbrock E, Stelzer Y, Vehreschild M, Seifert H (2018) *Evaluation of the Use of Rectal Swabs for Laboratory Diagnosis of Clostridium difficile Infection*. **J Clin Microbiol**, 56(7)

11. Kong B, Bruns P, Behler NA, Chang L, Schlitter AM, Cao J, Gewies A, Ruland J, Fritzsche S, Valkovskaya N, Jian Z, Regel I, Raulefs S, Irmeler M, Beckers J, Friess H, Erkan M, Mueller NS, Roth S, Hackert T, Esposito I, Theis FJ, Kleeff J, Michalski CW (2018) *Dynamic landscape of pancreatic carcinogenesis reveals early molecular networks of malignancy*. **Gut**, 67(1): 146-156

12. Mendoza P, Gruell H, Nogueira L, Pai JA, Butler AL, Millard K, Lehmann C, Suarez I, Oliveira TY, Lorenzi JCC, Cohen YZ, Wyen C, Kummerle T, Karagounis T, Lu CL, Handl L, Unson-O'Brien C, Patel R, Ruping C, Schlotz M, Witmer-Pack M, Shimeliovich I,

- Kremer G, Thomas E, Seaton KE, Horowitz J, West AP, Jr., Bjorkman PJ, Tomaras GD, Gulick RM, Pfeifer N, Fatkenheuer G, Seaman MS, Klein F, Caskey M, Nussenzweig MC (2018) *Combination therapy with anti-HIV-1 antibodies maintains viral suppression.* **Nature**, 561(7724): 479–484
13. Mischlinger J, Pitzinger P, Veletzky L, Groger M, Zoleko-Manego R, Adegnikaa AA, Agnandji ST, Lell B, Kremsner PG, Tannich E, Mombo-Ngoma G, Mordmuller B, Ramharter M (2018) *Use of Capillary Blood Samples Leads to Higher Parasitemia Estimates and Higher Diagnostic Sensitivity of Microscopic and Molecular Diagnostics of Malaria Than Venous Blood Samples.* **J Infect Dis**, 218(8): 1296–1305
14. Mutz P, Metz P, Lempp FA, Bender S, Qu B, Schoneweis K, Seitz S, Tu T, Restuccia A, Frankish J, Dachert C, Schusser B, Koschny R, Polychronidis G, Schemmer P, Hoffmann K, Baumert TF, Binder M, Urban S, Bartschlagler R (2018) *HBV Bypasses the Innate Immune Response and Does Not Protect HCV From Antiviral Activity of Interferon.* **Gastroenterology**, 154(6): 1791–1804.e1722
15. Pfefferkorn M, Bohm S, Schott T, Deichsel D, Bremer CM, Schroder K, Gerlich WH, Glebe D, Berg T, van Bommel F (2018) *Quantification of large and middle proteins of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) as a novel tool for the identification of inactive HBV carriers.* **Gut**, 67(11): 2045–2053
16. Stanulla M, Dagdan E, Zaliova M, Moricke A, Palmi C, Cazzaniga G, Eckert C, Te Kronnie G, Bourquin JP, Bornhauser B, Koehler R, Bartram CR, Ludwig WD, Bleckmann K, Groeneveld-Krentz S, Schewe D, Junk SV, Hinze L, Klein N, Kratz CP, Biondi A, Borkhardt A, Kulozik A, Muckenthaler MU, Basso G, Valsecchi MG, Izraeli S, Petersen BS, Franke A, Dorge P, Steinemann D, Haas OA, Panzer-Grumayer R, Cave H, Houlston RS, Cario G, Schrappe M, Zimmermann M (2018) *IKZF1(plus) Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia.* **J Clin Oncol**, 36(12): 1240–1249
17. Strunz B, Hengst J, Deterding K, Manns MP, Cornberg M, Ljunggren HG, Wedemeyer H, Bjorkstrom NK (2018) *Chronic hepatitis C virus infection irreversibly impacts human natural killer cell repertoire diversity.* **Nat Commun**, 9(1): 2275
18. Temkin E, Fallach N, Almagor J, Gladstone BP, Tacconelli E, Carmeli Y (2018) *Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in 2014: a modelling study.* **Lancet Glob Health**, 6(9): e969–e979
19. Westholter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, Horvatits T, Gundlach S, Blocker J, Schulze Zur Wiesch J, Fischer N, Addo MM, Peine S, Goke B, Lohse AW, Lutgehetmann M, Pischke S (2018) *HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients.* **J Hepatol**, 69(1): 36–42

Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Deutsches Krebsforschungszentrum
 Eberhard Karls Universität Tübingen
 Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum
 Friedrich-Loeffler-Institut
 Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie
 Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
 Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
 Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
 Justus-Liebig-Universität Gießen
 Klinikum der Universität München
 Klinikum rechts der Isar der TU München
 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
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Technische Hochschule Mittelhessen
 Technische Universität Braunschweig
 Technische Universität München
 TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung
 Uniklinik Köln
 Universität Hamburg
 Universität zu Köln
 Universität zu Lübeck
 Universitätsklinikum Bonn
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Universitätsklinikum Tübingen

IMPRESSUM

DEUTSCHES ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG E.V. (DZIF)

Geschäftsstelle
Inhoffenstraße 7
D-38124 Braunschweig

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

Projektkoordination: DZIF-Pressestelle

Text: Beate Wagner & Constanze Löffler (medizintexte) und
Karola Neubert (DZIF-Pressestelle)

Layout: www.freisedesign.de

Fotos: Titel: NIAID/ I S. 3: DZIF I S. 4: DZIF/Gerhard Kopatz I S. 6: BNITM I
S. 7 (oben): BNITM/Krüger I S. 7 (unten): Leopoldina/Foto: Markus Scholz I
S. 8: FZ Borstel/Pukall I S. 9 (oben): Dr. Andreas Wieser I S. 9 (unten): FZ
Borstel I S. 10: Universität Tübingen I S. 11 (oben) Universität Tübingen I
S. 11 (unten): Universitätsklinikum Tübingen I S. 12: IDIP Heidelberg I
S. 13 (oben): IDIP Heidelberg I S. 13 (unten): HPI I S. 14: TUM/Kurt Bauer I
S. 15 (oben): Helmholtz Zentrum München / Jochen Wettengel I S. 15 (unten):
DZIF/scienceRELATIONS I S. 16: Sebastian Suerbaum I S. 17 (unten):
DZIF/scienceRELATIONS I S. 18: HIPS/Uwe Bellhäuser I S. 19 (oben):
Helmholtz Zentrum München/A. Moosmann I S. 19 (unten): MHH/Karin Kaiser
I S. 20: DZIF/scienceRELATIONS I S. 21 (oben): IMMIH, Köln/A. Hamprecht I
S. 21 (unten): Universitätsklinikum Frankfurt I S. 22: HIPS/Oliver Dietze I
S. 23 (oben links): HZI/Manfred Rohde I S. 23 (oben rechts): HIPS/Oliver Diet-
ze I S. 23 (unten): HIPS I S. 24 (links oben): HIPS/Dietze I S. 24 (rechts oben):
DZIF/scienceRelations I S. 24 (links unten): Paul-Ehrlich-Institut I
S. 24 (rechts unten): MedizinFotoKöln I S. 25 (links oben): Universität Tübingen
I S. 25 (links unten): BNITM I S. 25 (rechts oben): DZIF/scienceRelations I
S. 25 (rechts unten): MHH/ K. Kaiser I S. 26 (links oben): BMBH/Stottmeier I
S. 26 (rechts oben): DSMZ S. 26 (links unten): Universitätsklinikum Heidelberg
I S. 26 (rechts unten): DSMZ/Jörg Overmann I S. 27 (links oben): HZI I
S. 27 (links unten): HZI I S. 27 (rechts oben): HZI I S. 27 (rechts unten): Gérard
Krause I S. 28 (oben): Conventus I S. 29: CDC/Dr. Paul M Feorino I
S. 30 (Januar): NIAID I S. 30 (März): Universitätsklinikum Heidelberg: DZIF I
S. 30 (Mai): DZIF I S. 31 (August): NIAID I S. 31 (Dezember):
DZIF/Gerhard Kopatz I S. 32: GAIN18 Jahrestagung/David Fox I
S. 33 (oben 1): DZIF/G. Kopatz I S. 33 (oben 2): DZIF I S. 33 (unten rechts):
DZIF/Sascha Gramann I S. 34: DZIF/G. Kopatz I S. 37: DZG/wirDesign

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und in Übereinstimmung mit gängiger
journalistischer Praxis verwenden wir überwiegend das generische Maskulinum
(„die Wissenschaftler“) als geschlechtsübergreifende Bezeichnung.*

Papier: FSC®-zertifiziert, hergestellt aus 100 % Recyclingfasern



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 2019

