

DEUTSCHES ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

Jahresbericht 2019



Titelbild: „Blutmahlzeit auf dem Wattestäbchen serviert: Stechmücken sind nicht nur lästige, sondern mitunter auch gefährliche Plagegeister. Über ihren Speichel können sie verschiedene Viren und andere Krankheitserreger wie Malariaparasiten übertragen.“



DZIF-JAHRESBERICHT 2019

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 DZIF	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 2019	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 2019	48
Publikationen	50
Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung	54
Impressum	55

Editorial

Wer den Begriff „COVID-19“ googelt, erhält 5.070.000.000 Treffer – ein Hinweis darauf, wie ungebrochen groß das öffentliche Interesse an dieser Infektionskrankheit seit Monaten ist. Dieser Jahresbericht entsteht in Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie, die weltweit einen enormen Einfluss auf Gesellschaft und Wirtschaft hat. Viele Kranke und Tote sind zu beklagen, die Maskenpflicht, verschärfte Hygienemaßnahmen und Abstandsregeln prägen unseren Alltag. Auf Hochtouren läuft die Forschung zu neuen Diagnostika, Impfstoffen und Behandlungsmöglichkeiten des tückischen Virus – Wissenschaftler und Ärzte des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) sind seit der ersten Stunde mit dabei.

Dass sich ein neu auftretender Krankheitserreger so rasant weltumspannend ausbreiten kann, war der wissenschaftlichen Gemeinschaft längst vor der Corona-Krise klar; für viele andere war es eher ein theoretisches Szenario. Auf eine solche Gefahr vorbereitet zu sein, ist ein erklärtes Ziel des DZIF. Seit Jahren befassen sich DZIF-Forscher mit neu auftretenden Infektionen und waren schon an der Entwicklung von Impfstoffen gegen das MERS-Coronavirus und Ebola beteiligt. Die Erfahrungen aus diesen Projekten lassen sich auf die aktuelle Situation übertragen.

Das Jahr 2019, das dieser Bericht Revue passieren lässt, war allerdings noch Corona-frei und dennoch galt es, viele Herausforderungen in der Infektionsforschung zu meistern. Lesen Sie ab Seite acht über eine klinische Studie in Südafrika zu einem neuen Antibiotikum gegen Tuberkulose, die an der Ludwig-Maximilians-Universität München geleitet wird. Ein Teil der HI-Viren versteckt

sich im Erbgut des Patienten und überdauert dort. An der Universität Heidelberg wird dieser Mechanismus erforscht, um daraus Schlüsse für die Medikamentenentwicklung zu ziehen (S. 12). Hepatitis-B-Patienten könnten künftig von Studien am Helmholtz Zentrum München zu virusspezifischen „Killerzellen“ profitieren (S. 14). Dass Antibiotika das Bakterium *Helicobacter pylori* „dazu ermuntern“, Resistenzen zu entwickeln, haben Forscher an der Ludwig-Maximilians-Universität München herausgefunden (S. 16). Ein Team an der Technischen Universität München hat entdeckt, dass Salz Immunzellen umprogrammieren kann und so die Entstehung von Neurodermitis fördert (S. 19). Forscher der Universität Tübingen sind der Wirkweise einer körpereigenen Substanz auf der Spur, die den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* zerstört (S. 20). Diese und weitere Projekte geben einen Einblick in die Arbeit im DZIF.

In Deutschland greifen bisher die Maßnahmen zur Eindämmung der Corona-Neuinfektionen. Um wichtige politische Entscheidungen substanziiell zu untermauern, hat die Bundesregierung DZIF-Wissenschaftlern Gehör geschenkt. Doch es ist auch weiterhin großes Engagement gegen die Ausbreitung von Corona gefragt: Das Robert Koch-Institut betont, dass die Lage ernst zu nehmen ist. Wir wünschen Ihnen und uns, dass die Krise bald überwunden ist und der Diskurs zwischen Forschern und politischen Entscheidern hier und in anderen Ländern die Grundlage für ein Handeln mit Augenmaß bildet.

Bleiben Sie gesund!

Ihr Vorstand des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung



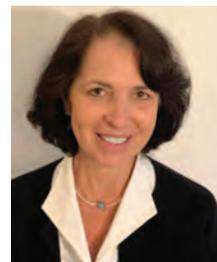
Prof. Dr. H.-G. Kräusslich



Prof. Dr. D. Busch



Prof. Dr. A. Peschel



Prof. Dr. M. Dandri



Prof. Dr. D. Heinz

Infektionen fordern mehr denn je gemeinsames Handeln

Die Infektionsforschung ist in den letzten Monaten ungewollt zu einer der meistbeachteten Forschungsgebiete geworden. Doch dass Viren wie aktuell SARS-CoV-2 plötzlich auftreten und sich epidemisch ausbreiten, ist keineswegs neu und die Infektionsforscher im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) widmen diesem Problem seit Gründung einen eigenen Schwerpunkt. Nicht zuletzt dieser Vorsprung sorgte dafür, dass das DZIF in dieser Krisensituation eine wichtige Rolle spielt. Doch schnelles Handeln ist auch bei den anderen Problemen in der Infektionsforschung gefragt: chronische Infektionen, immer mehr immungeschwächte Patienten in einer zunehmend älteren Gesellschaft und globale Zunahme der Antibiotikaresistenzen. Um alle diese Probleme zu lösen, haben sich 35 Institutionen im DZIF zusammengeschlossen, mehr als 500 Ärzte und Wissenschaftler arbeiten in Projekten gemeinsam gegen Infektionen.

TRANSLATION: MEDIKAMENTE SCHNELLER ENTWICKELN

Das DZIF hat es sich zur Aufgabe gemacht, neue diagnostische, präventive und therapeutische Verfahren in der Behandlung von Infektionskrankheiten zu entwickeln. Ziel ist die Translation, die effektive Überführung von Forschungsergebnissen in die Klinik. 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 funktioniert, hat das DZIF seine Arbeit institutionsübergreifend organisiert und thematisch in neun Forschungsbereiche gegliedert. Diese Bereiche widmen sich zum

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

SERVICE: INFRASTRUKTUREN GEMEINSAM NUTZEN

Acht sogenannte „Translationale Infrastrukturen“ bieten den Wissenschaftlern im DZIF bestmöglichen Service. Auf dem Weg zu einem neuen Medikament tauchen zahlreiche Fragen auf, die Wissenschaftler und Ärzte nicht so einfach beantworten können.

Vor Corona ging das noch: Auf der gemeinsamen Jahrestagung 2019 mit der DGI rücken die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des DZIF eng zusammen.



Hier stehen Experten der „Produktentwicklung“ mit Rat zur Seite. Die „Klinischen Studienzentren“ koordinieren Studien an Probanden, sobald ein Wirkstoff die ersten Hürden genommen hat. Über DZIF-eigene „Biobanken“ erhalten die Wissenschaftler notwendiges Probenmaterial aus Geweben, Körperflüssigkeiten oder Zellen. 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. Weiteren Service bieten Experten für „Epidemiologie“, für „Bioinformatik“ und für „Neue antivirale Substanzen“.

NETZWERK: VERBINDUNGEN NEU KNÜPFEN

Die Besonderheit des DZIF und aller Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) liegt in seiner Vernetzung. Der enge Austausch zwischen Universitäten, Forschungsinstituten, Kliniken sowie Behörden und anderen Ressortforschungseinrichtungen eröffnet den Wissenschaftlern und Ärzten neue Möglichkeiten – über die Grenzen ihrer Einrichtungen und ihrer Berufe hinaus. Ein enger Austausch findet auch mit Praxen und Industrieunternehmen statt. Auch dies unterstützt den translationalen Schritt hin zu neuen Medikamenten. Außerdem ist das DZIF Bestandteil eines übergeordneten nationalen Verbunds der DZG. Nicht zuletzt knüpft es immer wieder neue Verbindungen zu europäischen und internationalen Forschungsnetzwerken.

F&E: LÜCKEN ZUR ANWENDUNG SCHLIESSEN

Um Medikamente, Impfstoffe oder Diagnostika von der Forschung in die Anwendung zu bringen, bedarf es großer Anstrengungen – zeitlich ebenso wie finanziell. 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. Aktuell hat es beispielsweise in der Impfstoffforschung bei Ebola-, MERS- und SARS-CoV-2-Viren die Grundlagen bis hin zu ersten klinischen Studien gelegt und arbeitet mit Partnern aus der Industrie an den Schritten bis zur Zulassung.

KARRIERE: INFEKTIONSFORSCHER AUF DEN WEG BRINGEN

Seit Gründung setzt sich das DZIF dafür ein, dass junge Wissenschaftler und Ärzte erfolgreich in die Infektionsforschung einsteigen können. Eigens dafür wurde die DZIF-Academy etabliert, die zielgerichtete Stipendien vergibt und so Anreize für die Infektionsforschung schafft. Sehr gut angenommen werden beispielsweise die Clinical-Leave-Stipendien, die junge Ärzte unterstützen, wenn sie zeitweise den Klinikalltag zugunsten der Forschung ruhen lassen. Auf diese Weise wird das Know-how aus der Praxis direkt in Forschung umgesetzt. Translation pur. Auch sehr erfolgreich sind die Maternity-Leave-Stipendien, die jungen

Eltern den Wiedereinstieg in die Forschung ermöglichen. Schon jetzt gibt es einige Beispiele im DZIF, wo dieses Stipendium eine Karriere mit Kindern befördert hat.

GLOBALISIERUNG: GRENZENLOS DENKEN UND HANDELN

Dass Infektionen vor Grenzen nicht haltmachen, hat die aktuelle Pandemie wieder einmal schmerzlich deutlich gemacht. Infektionsforscher müssen international denken und handeln und genau das ist im DZIF von Beginn an vorgegeben. Mit Partner-Institutionen in Afrika und Europa arbeiten die Wissenschaftler und Ärzte eng zusammen. Tropische und vernachlässigte Krankheiten wie Malaria oder auch Ebola werden dort erforscht, wo sie gehäuft auftreten. Das DZIF engagiert sich außerdem in der Impfstoff-Initiative CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations). Seit Anfang 2019 ist das DZIF 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. Auch an der Etablierung des neuen „Global Antimicrobial Resistance Research and Development Hub“ mit Sitz in Berlin ist es beteiligt. Die Entwicklung neuer Antibiotika bleibt neben neu auftretenden Viren eine der großen Herausforderungen für die Infektionsforscher im DZIF.

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*

Gut vorbereitet auf neue Ausbrüche

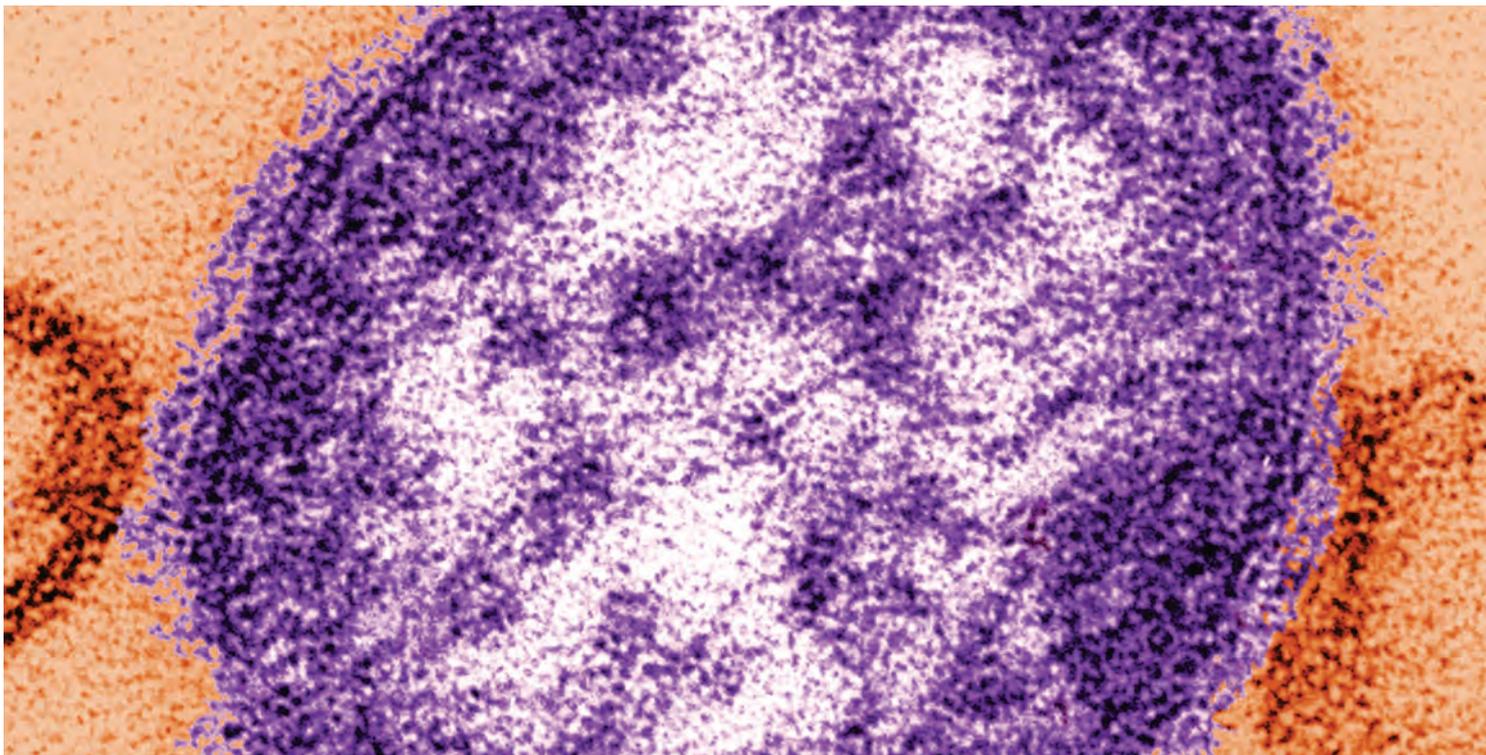
Die Pandemie der vergangenen Monate hat gezeigt: Akute Infektionskrankheiten können Gesellschaften weltweit empfindlich stören. Die Bandbreite an Viren und anderen Erregern mit Potenzial für neue Infektionskrankheiten ist groß. Für die Wissenschaft gilt daher, weit vor einem erneuten Ausbruch auf eine mögliche Gefahr vorbereitet zu sein – nur dann lässt sich mit den richtigen Maßnahmen rechtzeitig und besonnen reagieren.

Viren beeinflussen die Immunabwehr, teils triggern sie andere Erkrankungen, teils schützen sie davor. Teams des DZIF erforschen die genauen Mechanismen. So zeigten Forscher des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zusammen mit britischen, amerikanischen und niederländischen Kollegen, dass Masernviren das immunologische Gedächtnis langfristig löschen. Kollegen der Berliner Charité fanden heraus, dass eine Immunität gegen Dengueviren den ungeborenen Fötus von mit Zika infizierten Schwangeren vor Fehlbildungen bewahrt.

MASERNIMPFUNG WICHTIGER ALS GEDACHT

Masern sind europaweit wieder auf dem Vormarsch. Eine Infektion mit Masernviren kann nicht nur schwer verlaufen und tödlich enden, sondern auch die Immunabwehr von Erkrankten jahrelang gegenüber anderen Keimen schwächen. So zeigte eine in Großbritannien durchgeführte Studie, dass bis zu 15 Prozent der Kinder, die Masern überstanden hatten, noch fünf Jahre danach ein geschädigtes Immunsystem hatten. Nach der Ursache fahndete ein internationales Team

Die elektronenmikroskopische Aufnahme eines Erregers, der einen schweren Krankheitsverlauf verursachen kann: das Masernvirus.



unter DZIF-Beteiligung: Es analysierte zunächst die Rezeptorvielfalt der Immunzellen. Außerdem untersuchte es, wie sich B-Lymphozyten – wichtig für die Immunabwehr – entwickelten. Und dies bei ungeimpften Personen mit oder ohne vorangegangene Maserninfektion. Die genetische Zusammensetzung und Vielfalt der Immunzellen waren bei Patienten nach einer Maserninfektion signifikant eingeschränkt, bei jedem zehnten sogar sehr stark. Bei Personen, die noch keine Infektion durchgemacht hatten, blieben die Werte stabil. Zudem entdeckten die Forscher unreife B-Lymphozyten bei Masernpatienten – ein Hinweis auf eine Störung der Zellreifung. Dann reproduzierten sie die Ergebnisse der Genanalyse im Tierversuch mit Frettchen unter kontrollierten Bedingungen. „Masernviren führen dazu, dass das Immunsystem nach einer Infektion quasi vergisst, mit welchen Erregern es zuvor in Kontakt gekommen war“, sagt Dr. Bevan Sawatsky von der Abteilung Veterinärmedizin des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), verantwortlich für die Tierversuche. „Eine Masernimpfung schützt damit nicht nur vor den Masern, sondern auch vor einer Schädigung des Immungedächtnisses und so indirekt vor anderen Krankheiten.“

WO DENGUE-VIREN SCHÜTZEN

Das seit den 1940er Jahren bekannte Zika-Virus verbreitete sich 2015/2016 in Lateinamerika rasant. Die meisten der Millionen Infizierten hatten keine oder milde Beschwerden wie Hautausschlag, Kopf-, Gelenk- und Muskelschmerzen. Im Nordosten Brasiliens gebaren jedoch tausende infizierte Schwangere später Säuglinge mit einem auffällig kleinen Kopf, der sogenannten Mikrozephalie. Warum sind werdende Mütter dort gefährdeter durch eine Zika-Infektion als anderswo? DZIF-Forscher der Berliner Charité suchten nach Gründen für die regionale Häufung. Das Zika-Virus gehört – wie Dengue-Viren, ebenfalls in Brasilien weit verbreitet – zu der Familie der Flaviviren. Beide Erreger werden durch Stechmücken übertragen. *In-vitro*-Daten lieferten Hinweise, dass eine oder mehrere durchgemachte Dengue-Infektionen zur Bildung von Antikörpern führen, die bei einer späteren Zika-Infektion die Fehlbildung der Babys verursachen. Weitere Studien blieben unklar. Eine Untersuchung in Brasilien zeigte dann genau das Gegenteil: „Unsere Studie belegt, dass frühere Dengue-Infektionen gegen Zika-assoziierte Schädigungen schützen“, sagt der Berliner Virologe Prof. Felix Drexler. Sein Team verglich zunächst das Erbgut aller bekannten Dengue-Viren aus Brasilien und analysierte die serologischen Proben von 29 Müttern, die während der Schwangerschaft Zika hatten und deren Kinder Mikrozephalie zeigten. Als Kontrolle dienten Proben von 108 Zika-Virusinfizierten Müttern mit gesunden Kindern. Auch wenn die Frage nach der Ursache weiter unklar bleibt: „Für Schwangere mit früheren Dengue-Infektionen gibt es Entwarnung“, sagt Drexler. „Sie brauchen sich keine Sorgen zu machen, dadurch eine schwerere Zika-Infektion zu erleiden.“



Stechmücken übertragen Erreger wie Zika- und Dengue-Viren. Dieses Exemplar hat einen mit Blut prall gefüllten Bauch.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

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

● Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Etablierung eines Mausmodells für SARS-CoV-2.
- Charakterisierung der zellulären Immunität nach Impfung mit MVA-SARS-CoV-2 S.
- Weiterentwicklung von Inhibitoren des Lipidstoffwechsels und der eIF4A-abhängigen Translation als Wirkstoffe gegen Coronaviren.



Koordinator:

Prof. Dr. Stephan Becker

Marburg

Verschiedene Ansätze, ein Ziel

Der WHO zufolge konnten rund 58 Millionen Menschenleben zwischen 2000 und 2018 durch eine konsequente Diagnose und Behandlung der Tuberkulose gerettet werden. Diese Mission wird fortgesetzt, auch mit der Hilfe des DZIF. Denn noch erkranken jedes Jahr rund zehn Millionen Menschen weltweit an Tuberkulose. Mit wirksameren Antibiotika ließe sich die Krankheit noch effektiver eindämmen.

Die Tuberkulose gilt als tödlichste Infektionskrankheit überhaupt: Anderthalb Millionen Menschen fallen ihr jedes Jahr zum Opfer. Eine Schlüsselrolle spielen die verwendeten Antibiotika: Die Erreger sind zunehmend gegen bisher verwendete Tuberkulose-Medikamente resistent. DZIF-Forscher arbeiten daher intensiv daran, die Therapie bei Tuberkulose zu verbessern, indem sie nach völlig neuen Therapieansätzen suchen und neue Antibiotika entwickeln und testen.

ERFOLG AUF UMWEGEN

Der Tuberkuloseerreger wehrt mit zahlreichen Tricks die Reaktionen des Immunsystems auf eine Infektion ab. Einer der Forschungsansätze ist es daher, über eine sogenannte wirtsge-

richtete Therapie Antibiotika wirksamer zu machen, die Therapiedauer zu verkürzen und damit Folgeschäden der Tuberkulose zu verringern. In der Vergangenheit hatte man beobachtet, dass das Immunsystem bei der aktiven Tuberkulose teilweise mit einer „überschießenden“ Reaktion auf *Mycobacterium tuberculosis* reagiert, was zu einer starken Entzündungsreaktion und Gewebezerstörung führen kann. Daher sind Ärzte schon vor Jahrzehnten dazu übergegangen, zusätzlich zu Antibiotika Corticosteroide bei der Behandlung der Tuberkulose einzusetzen, was in bestimmten Erkrankungsstadien einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf haben kann. Bislang war unklar, wie sie wirken. „Wir konnten zeigen, dass die Corticosteroide den durch die Mykobakterien ausgelösten Zelltod hemmen und da-

An der Uniklinik Köln suchen Forscher nach einer neuen Therapie gegen Tuberkulose.





Professor Michael Hoelscher (hintere Reihe, Mitte, mit dunkelblauem Hemd) inmitten seines Teams am Tropeninstitut München.

mit den Heilungsprozess unterstützen“, sagt Dr. Dr. Jan Rybniker von der Uniklinik Köln. Die Kölner Forscher haben dabei ein Protein in menschlichen Abwehrzellen entdeckt, das offenbar die zerstörerische Wirkung der Tuberkuloseerreger vermittelt: die p38 MAP-Kinase. „Das Protein sorgt unter anderem dafür, dass Abwehrzellen pro-entzündliche Hormone ausschütten. Zudem befördert es den Zelltod von infizierten weißen Blutkörperchen im menschlichen Körper“, so Rybniker. Die Kinase spielt auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen eine Rolle. Mehrere p38 MAP-Kinase-Hemmer durchlaufen aktuell klinische Studien bei rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und chronischen Lungenerkrankungen. Gut möglich, dass eines der Medikamente auch bei Tuberkulose wirkt. Über Hochdurchsatz-Screening und im Tiermodell wollen die Kölner Forscher um Jan Rybniker gemeinsam mit dem Forschungszentrum Borstel nach weiteren Substanzen fahnden, welche die Kinase und deren Signalwege blockieren. Sie sollen die Gewebeerstörung früh abmildern und bleibende Lungenschäden minimieren.

DOSISFINDUNG BEI NEUEM ANTIBIOTIKUM

Während sich Jan Rybniker einem neuartigen Therapieansatz bei Tuberkulose widmet, testet Prof. Michael Hoelscher von der LMU München ein völlig neues Antibiotikum: BTZ-043 ist der erste Vertreter der Benzothiazinone. In präklinischen Tests zeigte sich der Wirkstoff auch gegen multiresistente Erreger hochwirksam. Möglicherweise kann das Antibiotikum Resistenzen auch dauerhaft verhindern. Aktuell wird BTZ-043 in Kapstadt, Südafrika, in einer Dosis-Eskalationsstudie mit mehreren aufsteigenden Dosierungen (Multiple Ascending Dose) getestet. „Das hilft uns, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirkung von BTZ-043 einzuschätzen“, sagt Hoelscher, Leiter des Forschungsbereiches „Tuberkulose“ im DZIF. Jeweils drei neue Studienteilnehmer erhalten eine Dosis, die um 250 Milligramm über der ihrer drei Vorgänger liegt. „Durch dieses Vorgehen finden wir die Wirkstoffmenge, die den besten Effekt bei den geringsten Nebenwirkungen hat“, so Hoelscher. Die Probanden nehmen maximal 2.000 Milligramm des Wirkstoffs ein. „Bislang vertragen sie das Präparat sehr gut“, sagt Hoelscher. „Wir sind zuversichtlich, dass wir auch bei der Wirksamkeit sehr gute Daten erzielen.“ In der nächsten Studienphase werden im Studienzentrum Kapstadt 80 Tuberkulose-Patienten mit drei ausgewählten Wirkstoffdosen therapiert, um die Sicherheit und Wirksamkeit an einer größeren Gruppe zu bestätigen. Für die Zulassung müssen

anschließend noch die richtigen Medikamente zur Kombination gefunden werden. In einem großen Konsortium mit verschiedenen Pharmafirmen wird BTZ-043 ab 2021 in verschiedenen Kombinationen mit anderen neuen Medikamenten getestet. In wenigen Jahren wird der neue Wirkstoff die bisherige Behandlung verbessern und sogar abkürzen, hofft Hoelscher.



ZIELE FÜR 2019: BALANZ

- Molekularbiologische Methoden zum Nachweis von Resistenz-vermittelnden Mutationen im Genom des TB-Erregers wurden in einer Pilotstudie evaluiert.
- Evaluierung definierter Biomarker zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei TB-Patienten.
- Erste TB-Patienten haben das neue Tuberkulose-Antibiotikum BTZ-043 erhalten.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Phase IIa für BTZ-043 wird gestartet. Finanzierung für Phase IIb/c ist gesichert.
- *In vivo*-Validierung von p38 MAPK-Inhibitoren zur wirtsgerichteten Therapie der TB.
- Erstellung eines klinischen Entwicklungsplans zur Beurteilung des Therapieerfolgs von Biomarkern bei TB-Patienten.



Koordinator:

Prof. Dr. Michael Hoelscher
München

Die Varianten einer Krankheit verstehen

Malaria gehört bis heute zu den größten Gesundheitsproblemen in afrikanischen Staaten südlich der Sahara. Schwangere Frauen und Kinder erkranken und sterben besonders oft am Sumpffieber. Ihnen gilt das Hauptaugenmerk weltweiter Bemühungen. Auch DZIF-Forscher arbeiten intensiv daran, die Erkrankung zu verhindern und auszurotten.

Sechs Plasmodienarten lösen Malaria-Infektionen beim Menschen aus. Nur wer ihr Verhalten genau kennt, kann sie wirksam bekämpfen. DZIF-Wissenschaftler erforschen, ob *Plasmodium ovale*-Varianten tatsächlich zu Malaria-Rezidiven führen. Dabei bricht nach einer Ruhephase von Monaten bis Jahren die Krankheit erneut aus. Zudem testen Forscher des DZIF gemeinsam mit internationalen Wissenschaftlern erstmals einen Impfstoff gegen *Plasmodium falciparum*, der eine spezielle Malariaform bei schwangeren Frauen verhindern soll. Diese Plasmodien-Art verantwortet 95 Prozent aller schweren Malaria-Erkrankungen.

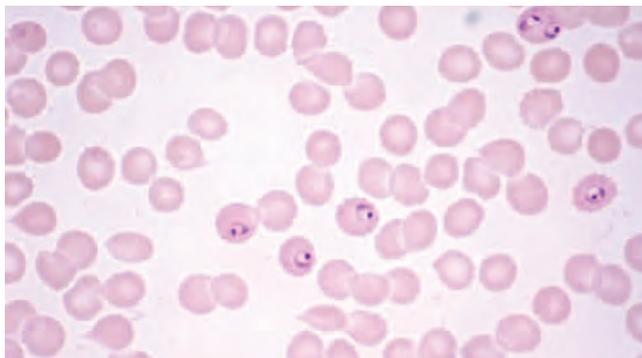
VERSTECKT IN DER LEBER?

Dr. Mirjam Groger vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg interessiert sich für zwei besonders seltene

Spezies: In einer Feldstudie in Gabun erforschte sie das Verhalten der beiden *Plasmodium*-Arten *Plasmodium ovale curtisi* und *wallikeri*. „Wir müssen mehr über diese lange vernachlässigten Erreger erfahren, wenn wir die Malaria in Endemie-Gebieten auszurotten wollen“, betont Groger. In der biomedizinischen Literatur finden sich Hinweise, dass die beiden genannten Arten zu Malaria-Rezidiven führen, vermutlich, weil sie, ähnlich wie *Plasmodium vivax*, trotz Behandlung in Leberzellen überleben können. „Es gibt aber bisher keine Studien, die das beweisen“, so Groger. Und: Keiner weiß, wie häufig Rezidive auftreten. Die Forscher rekrutierten 26 Malaria-Patienten, die mit einem der beiden *Plasmodium ovale*-Erreger infiziert waren. Sie wurden zunächst erfolgreich mit dem Kombinationspräparat Artemether-Lumefantrin behandelt; danach waren keine Erreger mehr nachweisbar. Dann testeten die Wissenschaftler in zweiwöchigen Abständen, ob die Probanden

In feucht-warmen Gebieten entwickeln sich aus Mückeneiern erwachsene Insekten. Sie übertragen Malaria.





Das Bild zeigt das Ring-Stadium von *P. falciparum* (blaue Punkte und Ringe) in den roten Blutkörperchen (in Rosa).

einen Rückfall erlitten. Am Ende waren es 23 Prozent der Probanden, alle verursacht durch *Plasmodium ovale curtisi*. Dass es sich um den ursprünglichen Erreger handelte – und nicht um eine Reinfektion oder einen Behandlungsfehler – bewiesen die Forscher mit einem neu entwickelten Kriterienkatalog, der Polymerase-Kettenreaktion und Gensequenzierung beinhaltet. Vermutlich ziehen sich die Plasmodien als sogenannte Hypnozoiten, sprich: Ruheformen, in ein Körpergewebe zurück. Nachgewiesen, dass dies die Leber ist, hat Groger nicht. „Es ist jedoch die erste Studie, die dieser Fragestellung mit Hilfe von molekularen Methoden auf den Grund geht und wir nähern uns dieser Theorie“, sagt Groger.

HOFFNUNG FÜR SCHWANGERE UND KINDER

Jährlich sterben circa 20.000 Mütter und bis zu 200.000 Neugeborene und Kleinkinder an den Folgen einer Schwangerschafts-assoziierten Malaria durch *Plasmodium falciparum*. Bei dieser Malariaform kommt es zu einer Ansammlung von infizierten roten Blutkörperchen in der Plazenta. Europäische Wissenschaftler haben in den vergangenen Jahren unter Beteiligung des DZIF einen Impfstoff namens PAMVAC entwickelt. Er basiert auf dem Eiweiß VAR2CSA, mit dem *Plasmodium falciparum* an die Plazenta andockt. Frauen, die eine Schwangerschafts-assoziierte Malaria überleben, bilden Antikörper gegen dieses Protein, die das Risiko einer Malaria bei Folgeschwangerschaften maßgeblich abschwächen. Forscher haben den Impfstoff nun erstmalig in einer randomisierten, doppelblinden Studie auf Verträglichkeit und Wirksamkeit an gesunden, bisher nicht an Malaria erkrankten Probanden in Tübingen und in Cotonou, Benin, getestet. „Unsere Studie zeigt, PAMVAC ist sehr gut verträglich. Nebenwirkungen waren selten und traten bei Impfung und Placebo gleich häufig auf“, sagt Dr. Diane Egger-Adam vom Tropeninstitut der Universität Tübingen. „Der Impfstoff hat genau die Antikörper hervorgerufen, die Frauen vor einer Schwangerschafts-assoziierten Malaria schützen.“ Im nächsten Schritt soll die Vakzine in Afrika an Frauen im gebärfähigen Alter getestet werden, die bislang noch nicht schwanger waren. „Danach wissen wir, ob PAMVAC tatsächlich einer Schwangerschafts-assoziierten Malaria vorbeugt“, so Egger-Adam. Der Bedarf ist groß: Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO werden jedes Jahr rund 50 Millionen Frauen in Malariagebieten schwanger.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

- ① Die klinische Entwicklung des in Tübingen entwickelten Malariaimpfstoffes wurde fortgeführt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei Kindern wird in einer Phase-II-Studie in Gabun getestet.
- ① 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 sollte erforscht werden. Dafür wurde eine Geburtskohorte in Ghana aufgebaut.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Die klinische Entwicklung des in Tübingen entwickelten Malariaimpfstoffes wird weiter fortgeführt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Impfstoffes bei Kindern wird aktuell in einer Phase-II-Studie in Gabun getestet.
- Wir wollen verstehen, wie die Malariaerreger ihr Überleben während der Trockenzeit und ihre Übertragung auf die Moskitos zur wiedereinsetzenden Regenzeit sichern; und wir wollen erste Experimente zur Entwicklung eines Malariaimpfstoffes mit Nagerparasiten durchführen, die durch Moskitos übertragbar sind und sich im Blutstadium befinden.
- Die existierende Geburtskohorte wird um neue Studienteilnehmer erweitert und die rekrutierten Kinder werden in den ersten Lebensmonaten engmaschig begleitet, um detaillierte Informationen zur Immunitätsentwicklung gegenüber Malaria-Parasiten zu gewinnen.



Koordinator:

Prof. Dr. Benjamin Mordmüller
Tübingen

Das Virus entlarven, Diagnostik etablieren

Eine Infektion mit HIV schwächt das Immunsystem. Zweitinfektionen und einige Krebsarten treten bei Infizierten vermehrt auf. Bis 2030, so die Forderung der WHO, soll die weltweite HIV/AIDS-Epidemie beendet sein, auch um solche Komplikationen zu verhindern. Dafür bedarf es sicherer Testmethoden und Medikamente, welche die Krankheit kurieren können. Wichtige Voraussetzung: das Virus noch besser zu verstehen.

Eine Infektion mit HIV kann bisher nicht geheilt werden, da sich ein Teil der Viren im Genom des Wirts versteckt und dort überdauert. Forscher der Universität Heidelberg arbeiten intensiv daran, diesen Latenz-Mechanismus zu verstehen. Ihr Wissen entscheidet über die Entwicklung heilsamer Therapien. Bis es diese gibt, müssen HIV-Infektionen frühzeitig entdeckt und rasch zurückgedrängt werden – vor allem bei Kindern und Müttern.

DAS VIRUS AUS DER RESERVE LOCKEN

HIV-1 infiziert Zellen des Immunsystems, vorzugsweise CD4-T-Zellen. Dort vermehrt es sich, die Zellen sterben ab und das Virus breitet sich weiter aus. Allerdings hat das Virus eine gewisse Fähigkeit zur Latenz, einer Periode, während der es sich nicht vermehrt. Dabei integriert es sich in das Erbgut von Zellen des Patienten und verweilt dort „unsichtbar“ für das Immunsystem. Das macht es zum einen für gegenwärtige Thera-

Dr. Marina Lusic kommt bei ihrer Forschung auch versteckten HI-Viren auf die Spur.





Im Vergleich zu westlichen Krankenhäusern herrschen in den afrikanischen Studienorten teils recht einfache Verhältnisse.

prien unerreichbar. Zum anderen steigt die Virusmenge durch Reaktivierung der latent infizierten Zellen, sobald die antivirale Therapie gestoppt wird. „Daher ist es äußerst wichtig zu verstehen, welche Wege das Virus einschlägt, um sich entweder zu vermehren oder in den CD4-T-Zellen zu verstecken“, sagt Dr. Marina Lusic von der Universität Heidelberg. „Wenn wir besser verstehen, wie das HIV-1 seine Erbsubstanz in die zelluläre DNA integriert, die aus Chromatin besteht, hilft uns das dabei, neue effiziente Strategien zu seiner Bekämpfung zu entwickeln.“ Die Heidelberger Forscher konnten zuletzt zeigen, dass das Virus sein Genom nicht zufällig in die DNA des Wirts einbaut. Zudem entdeckten sie, dass die einzelnen Gene, in die sich HIV-1 am häufigsten in den CD4-Zellen integriert, ein Cluster bilden. „Damit ist klar, dass HIV-1 durch eine Kombination von chromatinbasierten Mechanismen stillgelegt wird“, so Lusic. Das Virus aus solch komplexen Umgebungen zu reaktivieren, ist damit komplizierter als ursprünglich gedacht. Tatsächlich sind alle bisherigen Versuche gescheitert, die stillen HIV-1-Genome effizient zu reaktivieren. „Unsere Arbeit hat die Komplexität der Faktoren offenbart, die für eine Reaktivierung des Virus berücksichtigt werden müssen“, betont die Heidelberger Forscherin. Das wiederum habe bedeutende Auswirkungen auf die Entwicklung künftiger therapeutischer Ansätze.

FRÜHE DIAGNOSE RETTET LEBEN

Ohne Therapie schreitet eine HIV-Erkrankung bei Neugeborenen rasch voran. Etwa jedes zweite infizierte Kind in Afrika stirbt bis zu seinem zweiten Lebensjahr. Noch ist eine schnelle Diagnose der Erkrankung nach der Geburt kaum möglich. Die Blutproben müssen eingeschickt werden. Dann dauert es mehrere Wochen, bis die Ergebnisse wieder zur Krankenstation gelangen – wertvolle Zeit, in der ein vielleicht HIV-positives Kind nicht therapiert wird. Forscher der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) haben daher einen Point-of-Care-Test evaluiert, der sich direkt in der Krankenstation durchführen lässt. Der Studie in Mbeya, Tansania, zufolge zeigt der Test

positive Ergebnisse verlässlich an: Er entdeckte alle 15 HIV-positiven Fälle unter den 614 getesteten Kindern. Zukünftig will man auch die Mütter auf diese Weise testen. „So wollen wir unmittelbar Risikofaktoren identifizieren, die eine Übertragung von der Mutter auf das Kind wahrscheinlicher machen“, sagt Dr. Arne Kroidl vom Institut für Infektions- und Tropenmedizin der LMU. Solche Kinder bekämen dann eine prophylaktische HIV-Therapie, auch wenn der erste Test negativ ausfiele.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

- ① 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 Dr. Marina Lusic strebte 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.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Untersuchung der Rolle von Antioxidantien sowie des Eisenstoffwechsels bei der HIV-1-Latenz.
- Einreichung eines Manuskriptes zur hocheffizienten genetischen Manipulation von ruhenden CD4-T-Zellen. Dieser Ansatz erlaubt die rasche funktionelle Analyse von Abhängigkeits- und Restriktions-Faktoren der HIV-Infektion, die die Empfänglichkeit und Latenz in diesen wichtigen HIV-Reservoirzellen regulieren.
- Weitere Charakterisierung der Rolle nicht-konventioneller T-Zellen für das virale HIV-Reservoir in einer Kohorte HIV-positiver Stammzelltransplantierte.



Koordinator:

Prof. Dr. Marcus Altfeld

Hamburg

Die unheilvolle Allianz stoppen

Es gibt fünf Formen unterschiedlicher Hepatitis-Viren, bezeichnet als Typen A, B, C, D und E. Chronische Hepatitis-Virus-Infektionen bergen für Betroffene ein hohes Risiko, an Leberzirrhose und Leberkrebs zu erkranken und daran zu sterben. Das ehrgeizige Ziel der WHO lautet daher: Die Hepatitis bis 2030 weltweit einzudämmen oder gar zu eliminieren.

Dafür werden dringend kurative Therapien bei chronischer Hepatitis B und D benötigt.

Forscher des DZIF arbeiten an einem neuen Therapieansatz, um eine chronische Hepatitis-B-Virus-(HBV-) Infektion zu heilen. Ihre individualisierte Zelltherapie kombinieren sie dabei teilweise mit einem Mittel gegen Hepatitis D, das aus den Laboren des DZIF stammt. Es wird dringend benötigt: In der bisher weltweit größten Therapiestudie bei Hepatitis-D-Patienten konnte eine verlängerte Therapie mit dem aktuell verwendeten Mittel die Heilungsrate nicht verbessern.

MIT KILLERZELLEN ZUM ERFOLG

Eine chronische Hepatitis-B-Virus-Infektion ist bis heute nicht heilbar. Das Virus verschwindet in den Leberzellen und entzieht sich damit jeglicher medikamentösen Therapie. Forscher des DZIF haben nun einen Weg gefunden, um die versteckten Viren auszutricksen. Anstoß dafür war die Erkenntnis, dass körpereigene zytotoxische T-Zellen bei HBV-Infektionen kaum oder gar nicht messbar sind. Normalerweise würden diese T-Zellen die Viren eliminieren. „Fehlen sie, kann das Immunsystem nicht ad-

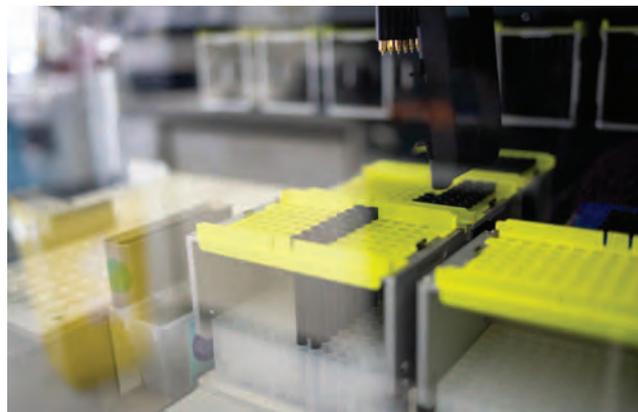
Forscher im Labor arbeiten daran, die Mechanismen von Lebererkrankungen zu klären.



äquat reagieren“, sagt Prof. Ulrike Protzer, Direktorin des Instituts für Virologie am Helmholtz Zentrum München und an der Technischen Universität München, beides Mitgliedseinrichtungen des DZIF. „Unsere Idee ist es, Patienten mit einer chronischen HBV-Infektion mit genau diesen virusspezifischen T-Zellen auszustatten.“ Die genetische Information für die Zellen gewinnen die Forscher von Patienten, die eine Hepatitis B überwunden haben. „Wir nutzen dafür den Rezeptor auf den T-Zellen, der HBV-infizierte Zellen erkennt“, so Protzer. Mit Hilfe der umprogrammierten T-Zellen gelang es den Wissenschaftlern, weltweit erstmals das Virus im humanisierten Mausmodell zu eliminieren. „Die T-Zellen haben nur die infizierten Leberzellen angegriffen, gesundes Gewebe wurde geschont“, sagt Protzer. Bei besonders hohen Viruslasten gaben die Forscher den Arzneistoff Hepcludex hinzu, der kürzlich die Zulassung für die Behandlung chronischer Hepatitis D erhalten hat. Seit Ende 2019 werden erste Patienten mit HBV-assoziiertem Leberkrebs mit der personalisierten T-Zell-Therapie behandelt. Zukünftig könnte die Therapie auch bei einer Hepatitis B zum Einsatz kommen.

VERLÄNGERTE THERAPIE ZEIGT WENIGE EFFEKTE

15 bis 25 Millionen Menschen weltweit sind chronisch mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) infiziert, davon rund 30.000 in Deutschland. Das HDV ist das kleinste und gefährlichste Hepatitis-Virus. Um sich zu vermehren, benötigt es die Hülle des Hepatitis-B-Virus. An Hepatitis D können also nur Menschen mit einer Hepatitis B erkranken. Die kombinierte HBV/HDV-Infektion erhöht das Risiko für eine Leberzirrhose und ihre Komplikationen. Bisher existiert keine etablierte antivirale Therapie; Patienten bekommen Interferon alfa, welches die körpereigene Immunabwehr unterstützt. Nach zwölf Monaten Behandlung sind bei etwa einem Viertel der Patienten keine zirkulierenden Virusbestandteile mehr nachweisbar. Allerdings treten häufig Rückfälle auf, oft auch noch nach vielen Jahren. In einer internationalen Studie (The Hep-Net International Delta Hepatitis Interventional Trial, HIDIT-II) haben Forscher der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) unter Beteiligung des HepNet Study-House der Deutschen Leberstiftung bei 120 Patienten untersucht, ob eine verlängerte Therapie mit einer Dauer von zwei Jahren anstatt zuvor einem oder die Kombination mit Tenofoviridisoproxil, einem Medikament gegen HBV, die Rückfallquote verringern kann. Das DZIF unterstützt das HepNet Study-House, die MHH ist eine Mitgliedseinrichtung des DZIF. „Die Ergebnisse zeigen, dass auch eine verlängerte Therapie die Ansprechrate nicht verbessert“, sagt DZIF-Professor Markus Cornberg, Leiter der Forschungsgruppe Hepatitis an der MHH. Zwar habe die Therapie mit Interferon alfa Zustand und Funktion der Leber verbessert und ein Fortschreiten der Erkrankung gehemmt, aber letztendlich keinen wesentlich besseren Erfolg gezeigt als eine kürzere Therapiedauer. Daher seien neue wirksame Therapien zur Bekämpfung der chronischen HDV-Infektion dringend notwendig. Doch es gibt Licht am Ende des Tunnels dank des neu zugelassenen Hepcludex, das von DZIF-Forschern entwickelt wurde und für Patienten mit HBV/HDV vielversprechend ist.



Im Pipettierroboter können viele Proben gleichzeitig bearbeitet werden.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

- 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.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Zulassung von Myrcludex B (Handelsname Hepcludex) als erstes antivirales Medikament, das im DZIF-Forschungsbereich „Hepatitis“ entwickelt wurde.
- Definition einer additiven Therapie zur Erhöhung der Wirksamkeit einer therapeutischen Hepatitis-B-Vakzine.
- Präklinische Untersuchung der Wirksamkeit einer anti-HBV T-Zelltherapie auf die Co-Infektion mit dem Hepatitis-D-Virus.



Koordinatorin:
Prof. Dr. Ulrike Protzer
München

Gezielt gegen Magen- und Darmkeime vorgehen

Durchfälle, Krämpfe, Erbrechen sind die bekanntesten Beschwerden schwerer Magen-Darminfektionen. Auslöser sind verschiedene Bakterien, Viren und Parasiten. Durchfall-Erkrankungen gehören weltweit zu den fünf häufigsten Todesursachen. Meist sind Kleinkinder betroffen, nicht selten aus ärmeren

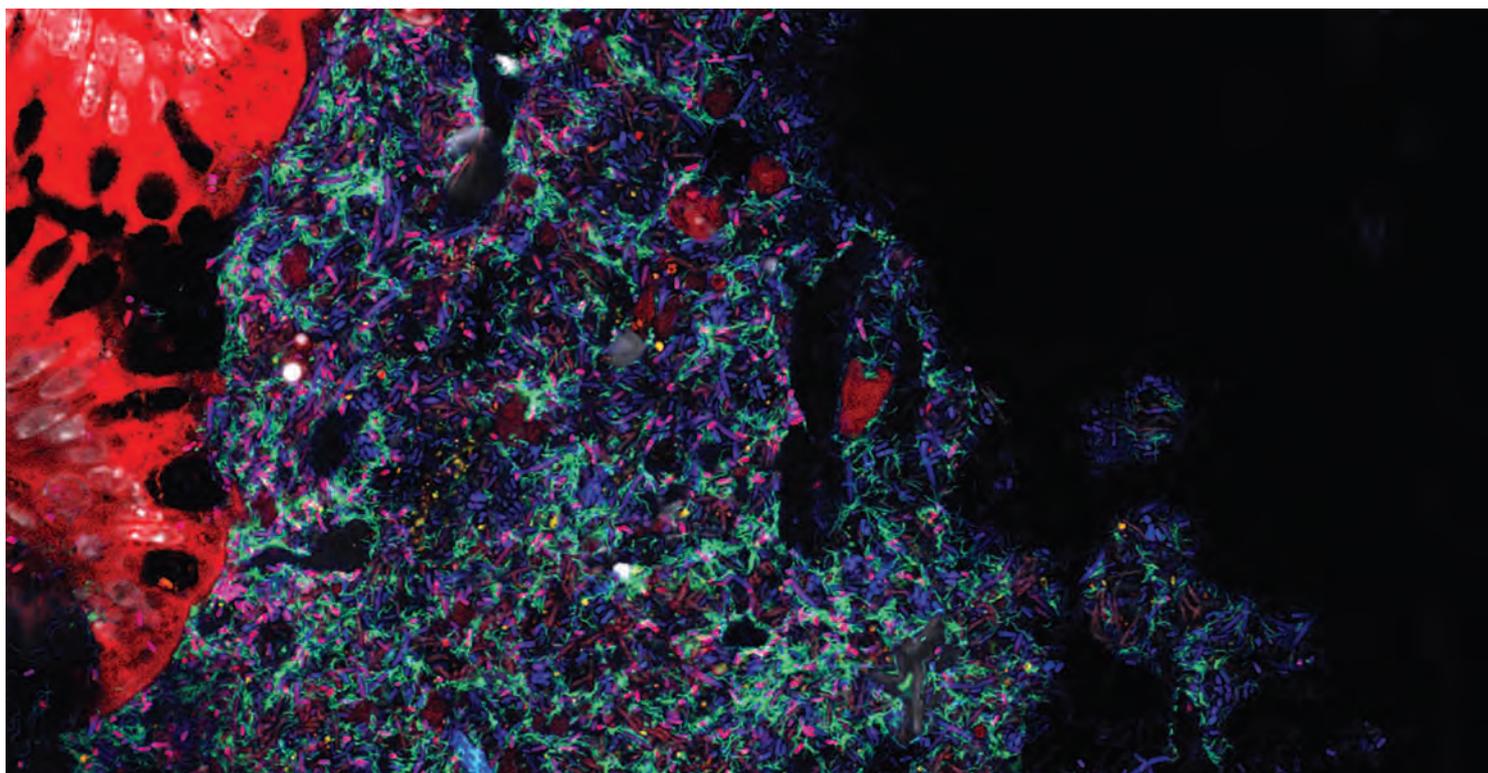
Ländern und mangelernährt. Fast eine Million neue Magenkrebsfälle pro Jahr sind auf chronische Mageninfektionen mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* zurückzuführen.

Im Mittelpunkt der Forschung des Bereichs „Gastrointestinale Infektionen“ stehen einerseits die wichtigsten Pathogene des Magen-Darm-Trakts und andererseits das Mikrobiom dieser Organe, das neben anderen Funktionen eine wichtige Rolle beim Schutz des Menschen gegen Darminfektionen spielt. DZIF-Wissenschaftler am Max von Pettenkofer-Institut an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) haben im Mäusedarm überraschend ein Bakterium gefunden, das vor einer Salmonelleninfektion schützt. Andere DZIF-Forscher derselben Institution haben sich mit dem weltweit verbreiteten Magenkeim *Helicobacter pylori* befasst und nun erstmals dessen genetische Vielfalt innerhalb des Magens untersucht.

DARMBAKTERIEN SCHÜTZEN VOR SALMONELLENINFEKTION

Salmonellen führen vor allem bei Kleinkindern, Älteren und Immungeschwächten zu mitunter schweren Durchfällen. Übertragen werden die stäbchenförmigen Bakterien durch kontaminierte Lebensmittel. Insgesamt erkranken jedoch nur zehn bis 20 Prozent der Infizierten. Was schützt alle anderen? Um das zu klären, haben DZIF-Forscher um Prof. Bärbel Stecher vom Max von Pettenkofer-Institut in München zunächst die Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm von Mäusen bestimmt, die gegen eine Salmonelleninfektion geschützt waren. Dabei identifizierten sie das Bakterium *Mucispirillum schaedleri*, dessen nächste Verwandte vor allem in heißen

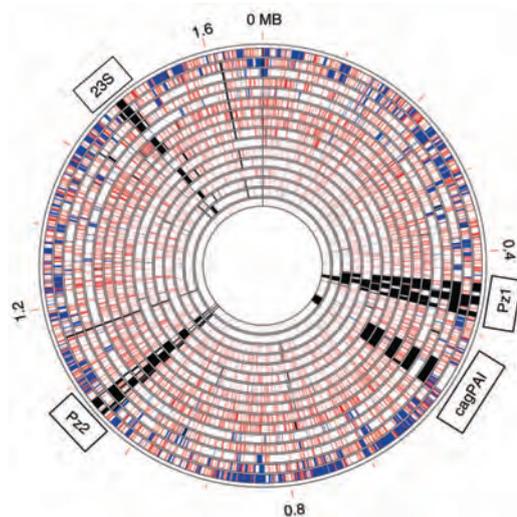
Mucispirillum (grün) und *Salmonella* (pink) im Mäusedarm, die Darmschleimhaut ist in Rot dargestellt.



Quellen, Schlamm und in Sedimenten leben. In der anschließenden Untersuchung wurde der Darm von Mäusen mit definiertem Mikrobiom gezielt mit Salmonellen besiedelt. Eine Gruppe von Mäusen trug *Mucispirillum*, eine andere nicht. Der Vergleich zeigte, dass *Mucispirillum schaedleri* schützend wirkt. Es verhindert, dass die Salmonellen ihre Virulenzfaktoren bilden: das heißt, ihre krankmachende Wirkung ist reduziert und sie lösen weniger Entzündungen aus. „Wir konnten zeigen, dass das Bakterium in kausalem Zusammenhang mit dem Schutz vor einer Salmonelleninfektion steht“, sagt Stecher. Für die nahe Zukunft plant ihr Team eine Studie mit Proben des menschlichen Mikrobioms. „Bisher ist unklar, wie häufig *Mucispirillum* beim Menschen vorkommt, ob es ihn ebenso schützt oder eher mit speziellen Erkrankungen assoziiert ist.“ Zudem wollen die Forscher hoch sensitive Nachweismethoden für *Mucispirillum* im Stuhl entwickeln.

ANTIBIOTIKA REDUZIEREN DIE GENETISCHE VIELFALT VON *HELICOBACTER PYLORI*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) ist weltweit verbreitet und genetisch eines der wandelbarsten Bakterien, die man kennt. Das Bakterium kann zu Magenschleimhautentzündungen, Magengeschwüren und zu Magenkrebs führen. „Die hohe Veränderlichkeit ist wahrscheinlich dadurch begünstigt, dass sich der Keim vielen Wirten und verschiedenen Orten in einem großen Magen anpasst“, sagt Prof. Sebastian Suerbaum, Vorstand des Max von Pettenkofer-Instituts der LMU und Lehrstuhlinhaber für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene sowie Koordinator im DZIF. Wie sich die Diversität jedoch in den Regionen des Magens eines einzelnen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellt, war Gegenstand der Untersuchung von Suerbaums Team. Die Wissenschaftler analysierten Gewebeproben mehrerer Magenregionen von 16 Erwachsenen mit *H. pylori* – pro Biopsie jeweils die Genome von zehn Bakterienstämmen. „Nie zuvor wurden pro Patient so viele Stämme isoliert und mit den Methoden des *Next Generation Sequencing* charakterisiert“, so der Mikrobiologe. „Die umfassende Genomsequenzierung erlaubte es, die Anpassungsmuster erstmals in einzelnen Regionen systematisch zu analysieren.“ Die Ergebnisse zeigen: *H. pylori* passt sich tatsächlich an einzelne Bereiche im Magen an. Zudem beobachteten die Wissenschaftler, dass Antibiotika die Diversität der *H. pylori*-Population vermindern und resistente Bakterien selektionieren – und zwar auch dann, wenn die Antibiotika nicht gegen *H. pylori*, sondern anderweitig eingesetzt wurden. „Antibiotika spielen eine dominierende Rolle, weil sie immer wieder zum Verlust von Diversität führen“, schlussfolgert Suerbaum. „Erstmals konnten wir zudem zeigen, dass die systematische bakterielle Genomsequenzierung eine Vorhersage über die Resistenzentwicklung von Bakterien erlaubt.“



Die „magenweite“ Genomdiversität von *H. pylori* bei 16 Patienten.



ZIELE FÜR 2019: BALANZ

- Statusanalyse für alle Pathoblocker-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).

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Unterzeichnung der Kooperationsvereinbarung zur HelicoPTER-Studie durch alle Projektpartner sowie Zustimmung aller Ethikkommissionen; Start der Pilotstudie zu HelicoPTER am Standort München.
- Einreichung einer Patentanmeldung in mindestens einem der Pathoblocker-Projekte.
- Abschluss der Patientenrekrutierung der CROSSDIFF-Studie und Publikation der Ergebnisse der SPECTRUM-Studie.



Koordinator:

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

München

Neue Strategien für Therapien immungeschwächter Patienten

Im Kampf gegen Bakterien, Viren und andere Krankheitserreger nimmt das Immunsystem eine entscheidende Rolle ein. Ist die Abwehr jedoch durch operative Eingriffe, Tumoren oder Allergien geschwächt, können harmlose Erreger die Regie übernehmen und für immungeschwächte Patienten schnell lebensgefährlich werden. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erforschen immer neue Strategien, um Abwehrfunktionen bei Immungeschwächten zu stärken – und so Infektionen zu vermeiden.

T-Zellen übernehmen eine wichtige Funktion im Immunsystem, sie erkennen Antigene und leiten eine entsprechende Immunantwort ein. DZIF-Wissenschaftler des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der Technischen Universität München (TUM) haben mit der Genschere CRISPR/Cas9 künstliche T-Zellen generiert, die nahezu natürliche Eigenschaften haben. Ein DZIF-Team des Instituts für Virologie der TUM hat entdeckt, dass Salz T-Helfer-Zellen umprogrammieren kann – und so Neurodermitis fördert.

GEZIELTE MANIPULATION DES T-ZELL-REZEPTORS MIT GENSCHERE

Das zielgerichtete Eingreifen in die T-Zellen mittels Genschere macht die Immuntherapie künftig passgenauer. Für die Therapie programmiert man T-Zell-Rezeptoren so um, dass sie Zielzellen von Erregern oder Tumoren sicher erkennen. Das Team um Prof. Dirk Busch, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene der TUM, hat nun erstmals mit der Genschere CRISPR/Cas9 künstliche T-Zell-Rezeptoren hergestellt, die natürlichen Immunzellen sehr

DZIF-Professorin Christina Zielinski in ihrem Labor an der Technischen Universität München.



ähnlich, gleichzeitig aber flexibel und offen für genetische Veränderungen sind. Der Rezeptor an der Oberfläche der Zellen besteht aus zwei miteinander verbundenen Molekülketten. Mit der Genschere lässt sich die DNA für die Ketten exakt an einem gewünschten Ort im Erbgut austauschen. Es ist zwar schon länger möglich, DNA zu integrieren – bisher geschah das jedoch willkürlich irgendwo im Gen. „Außerdem haben wir die DNA für beide Ketten ersetzt, sodass es keine gefährlichen immunologischen Nebenwirkungen mehr geben kann“, erklärt Dr. Kilian Schober, zusammen mit Thomas Müller Erstautor der Studie. „Die Arbeit zeigt, dass wir jetzt in der Lage sind, künstliche Rezeptoren exakt so einzusetzen, dass die Zelle genau die Qualitäten bekommt, die sie für eine effektive Therapie braucht“, ergänzt Busch. „Mit dem gezielten Eingreifen per CRISPR/Cas9 stellen wir sicher, dass die genetischen Veränderungen viel definierter und vorhersagbarer sind als es zuvor möglich war.“ Künftig will das Team die neuen Zellen und ihre Eigenschaften in präklinischen Mausmodellen untersuchen.

SALZ IN DER HAUT FÖRDERT DIE ENTSTEHUNG VON NEURODERMITIS

Die Anzahl an Menschen, die unter Allergien leiden, hat in den letzten 60 Jahren deutlich zugenommen. Als Risikofaktoren für die Entstehung von Allergien gelten die genetische Veranlagung, eine veränderte Umwelt und der Lebensstil. „Zeitgleich hat sich auch die Ernährung geändert, Menschen essen heute mehr Fett und Salz“, sagt Prof. Christina Zielinski vom Institut für Virologie der TUM. Bekannt ist, dass Salz in der Nahrung dazu führt, dass sich T-Zellen in sogenannte TH17-Zellen umwandeln, denen eine Rolle bei Autoimmunerkrankungen wie der Schuppenflechte oder rheumatoiden Arthritis zukommt. Zielinskis Team wies nun nach, dass Salz auch T-Helfer-Zellen umprogrammiert, in sogenannte TH2-Zellen. Diese Immunzellen sind bei Allergien wie Neurodermitis aktiv. Was die Fehlsteuerung der TH2-Zellantworten auslöst, war bisher unbekannt. „Um das besser zu verstehen, wollten wir zunächst wissen, ob Patienten mehr Salz in der Haut haben“, sagt die Erstautorin Julia Matthias. Tatsächlich lag der Natrium-Wert bis zu 30-fach höher als in gesunder Haut. „Salz auf der Haut hat für die Neurodermitis einen bisher übersehenen Effekt in der Haut, indem es T-Helfer-Zellen in TH2-Zellen umwandelt und so die Hauterkrankung fördert“, sagt Zielinski. Dazu passt die sogenannte typische Dysbiose, deren Ursache bisher ebenfalls unklar war: Neurodermitis-Patienten haben besonders viele *Staphylococcus aureus*-Bakterien auf ihrer Haut, die im Gegensatz zu anderen Bakterien in hohen Salzkonzentrationen überleben können – sie sind quasi salzliebend. „Warum der Salzgehalt in der Haut höher ist und ob die Ernährung das beeinflusst, müssen weitere Studien klären“, sagt Zielinski. Ebenso wie die Frage, ob man durch eine salzarme oder salzreiche Ernährung die Entstehung oder den Verlauf der Neurodermitis oder anderer allergischer Erkrankungen beeinflussen kann.



Sie haben Immunzell-Rezeptoren künstlich generiert (v. l. n. r.):
Prof. Dirk Busch, Thomas Müller und Dr. Kilian Schober von der TUM.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

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

🕒 Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Mit der „DZIF ETB Database“ soll eine Experten-editierte Datenbank von klinisch relevanten pathogen-spezifischen T-Zell-Epitopen sowie T- und B-Zell-Rezeptoren aufgebaut und damit die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien für Infektionen des immungeschwächten Wirts gefördert werden.
- Biomarker für eine CMV-de-novo-Infektion bei transplantierten Patienten auf Basis der spontanen „Interferon-Stimulated-Gene-Expression“ ermitteln.
- Identifizierung von mindestens drei genetischen Defekten bei Patienten mit primären Immundefiziten.



Koordinator:
Prof. Dr. Thomas Schulz
Hannover

Neue Ansätze zur Vermeidung von Resistenzen

Bakterien werden immer widerstandsfähiger gegenüber Antibiotika. Durch Punktmutationen und Genaustausch entwickeln sie zunehmend Resistenzen – sodass selbst viele Reservemedikamente nicht mehr wirken. Infektionsforscher suchen daher nach bisher unbekanntem Strategien, mit denen sie die ursächlichen Mechanismen der Erreger zur Resistenzbildung ausschalten können – um auf diese Weise die Widerstandsfähigkeit von Bakterien im Kern zu schwächen.

Können antibiotisch wirkende Stoffe, die unser eigenes Mikrobiom bildet, multiresistente Bakterien töten? DZIF-Forscher der Universität Tübingen fanden 2016 in der menschlichen Nase eine Substanz, die auf bis dato unbekanntem Weise den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* zerstört. Nun sind sie dessen Wirkweise auf der Spur. Welche Schutzmaßnahmen helfen, damit sich multiresistente Bakterien nicht weiterverbreiten? Wissenschaftler der Uniklinik Köln untersuchten an Hochrisikopatienten in mehreren Kliniken, ob Schutzmaßnahmen zur Dekolonisierung von Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* beitragen können.

NEUES ANTIBIOTIKUM NIMMT BAKTERIEN ALLE ENERGIE

Jeder Dritte trägt den krankheitserregenden, oft Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) in der Nase – vor allem für Immungeschwächte kann das lebensgefährlich sein. In der EU waren 2015 rund 670.000 Menschen infiziert, 33.000 Patienten starben an MRSA. Auf der Suche nach Eigenschaften, die den gefährlichen Keim eliminieren, analysierte Prof. Andreas Peschel von der Uni Tübingen das Mikrobiom der menschlichen Nase. 2016 entdeckte sein Team bereits den Prototyp einer neuen Antibiotika-Klasse,

Professorin Maria Vehreschild bei der Untersuchung eines Patienten an der Uniklinik Köln.



der MRSA hemmt. Die Substanz heißt Lugdunin und wird von dem Bakterium *Staphylococcus lugdunensis* gebildet. Nun haben die Forscher 50 synthetische, von der Grundsubstanz abgeleitete Derivate produziert – und Hinweise gefunden, wie Lugdunin wirkt. „Das Peptid kann Protonen an der Cytoplasmamembran transportieren und die für das Bakterium essenzielle Spannung an der Membran aufheben“, so der Mikrobiologe. Die Zelle bekommt keine Energie mehr und stirbt. Der neue Mechanismus macht den Wissenschaftlern Hoffnung, denn er basiert nicht auf einer definierten Zielstruktur. Das macht es sehr unwahrscheinlich, dass durch Punktmutationen in den bakteriellen Zielzellen – ein klassischer Trick der Erreger zur Resistenzbildung – die Empfindlichkeit gegen Antibiotika geringer wird. „Lugdunin bringt die chemischen Prozesse an der Cytoplasmamembran hingegen eher auf funktionelle Weise zum Erliegen, nicht durch eine Proteinbindung.“ Seine antibiotische Wirkung bleibt so tatsächlich erhalten: Spontane Resistenzen gab es bisher nicht.

BASISHYGIENE BLEIBT DER BESTE SCHUTZ

Das Risiko, multiresistente Erreger zu erwerben, ist im Krankenhaus am größten und präventive Strategien sind gefragt. Dazu gehören auch Isolationsmaßnahmen, deren Nutzen jedoch bei vielen Erregern umstritten ist. Das Team um Prof. Maria J.G.T. Vehreschild der AG Klinische Mikrobiomforschung der Uniklinik Köln analysierte daher in vier deutschen Krankenhäusern, inwieweit Isolationsmaßnahmen bei Patienten, die mit Cephalosporin-resistenten *Escherichia coli* (*E. coli*)-Bakterien besiedelt waren, die Kolonisation von nicht besiedelten Patienten verhindern können. An zwei Kliniken wurden alle Patienten mit dem multiresistenten Erreger konsequent isoliert, an zweien nicht. Zu den Maßnahmen gehörten ein Einzelzimmer und die Verwendung von Handschuhen und Kitteln beim Personal. „Wir erfassten dann alle besiedelten Patienten über zwölf Monate und sequenzierten die bakteriellen Genome“, erläutert die Erstautorin Lena Biehl. Ergebnis: „Die Übertragung von Patient zu Patient war selten, es gab keinen signifikanten Unterschied in der Kolonisationsrate, ganz gleich ob positive Patienten isoliert wurden oder nicht.“ Auch wenn ethische Gründe eine zufällige Verteilung der beteiligten Kliniken verhinderten, hat die Studie eine große Stärke: Die Analyse gesamter Genomsequenzen der Bakterien erlaubt eine exakte Aussagekraft zur Übertragung auch über die Standorte hinweg. „Es gab keine genetische Verwandtschaft zwischen den *E. coli*-Stämmen verschiedener Standorte“, sagt Biehl. Die Ergebnisse werden Konsequenzen für Hygieneempfehlungen haben, hofft AG-Leiterin Vehreschild. „Patienten, die mit multiresistenten *E. coli* besiedelt sind, müssen nicht weiter in eine mit Nebenwirkungen behaftete Isolation. Und Kliniken haben mehr Spielraum für Situationen, in denen Schutzmaßnahmen wirklich zwingend notwendig sind.“



Im Labor synthetisiertes Lugdunin. Im Hintergrund das Strukturmodell.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

- 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.

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



ZIELE FÜR 2020

- 🕒 Entwicklung und Validierung von Prognosemodellen für die Kurz- und Langzeitsterblichkeit bei Patienten mit einer Blutstrominfektion.
- 🕒 Etablierung eines *In-vitro*-Darmmodells unter anaeroben Bedingungen zur Optimierung von Dekolonisierungsstrategien.
- 🕒 Inbetriebnahme einer „Fecal Microbiota Transfer (FMT) Facility“ (Stuhlbank) in Köln zur Herstellung von FMT-Produkten unter GMP-Bedingungen für zukünftige Anwendung in klinischen Studien.



Koordinatorin:
Prof. Dr. Maria Vehreschild
Köln

Kapsel und äußere Bakterienhülle im Fokus der Forscher

Bakterien entwickeln Resistenzen, um sich gegen Antibiotika zu wehren. Der unsachgemäße Einsatz dieser Medikamente macht nach wie vor immer mehr Bakterien unempfindlich gegenüber herkömmlichen Wirkstoffen. Jährlich sterben der WHO zufolge 25.000 Patienten in der EU durch eine Infektion mit resistenten Keimen. Im Kampf gegen Resistenzen analysiert die Wissenschaft mit Hochdruck die Schutzmechanismen von Bakterien, um zukünftig passgenaue Medikamente zu entwickeln.

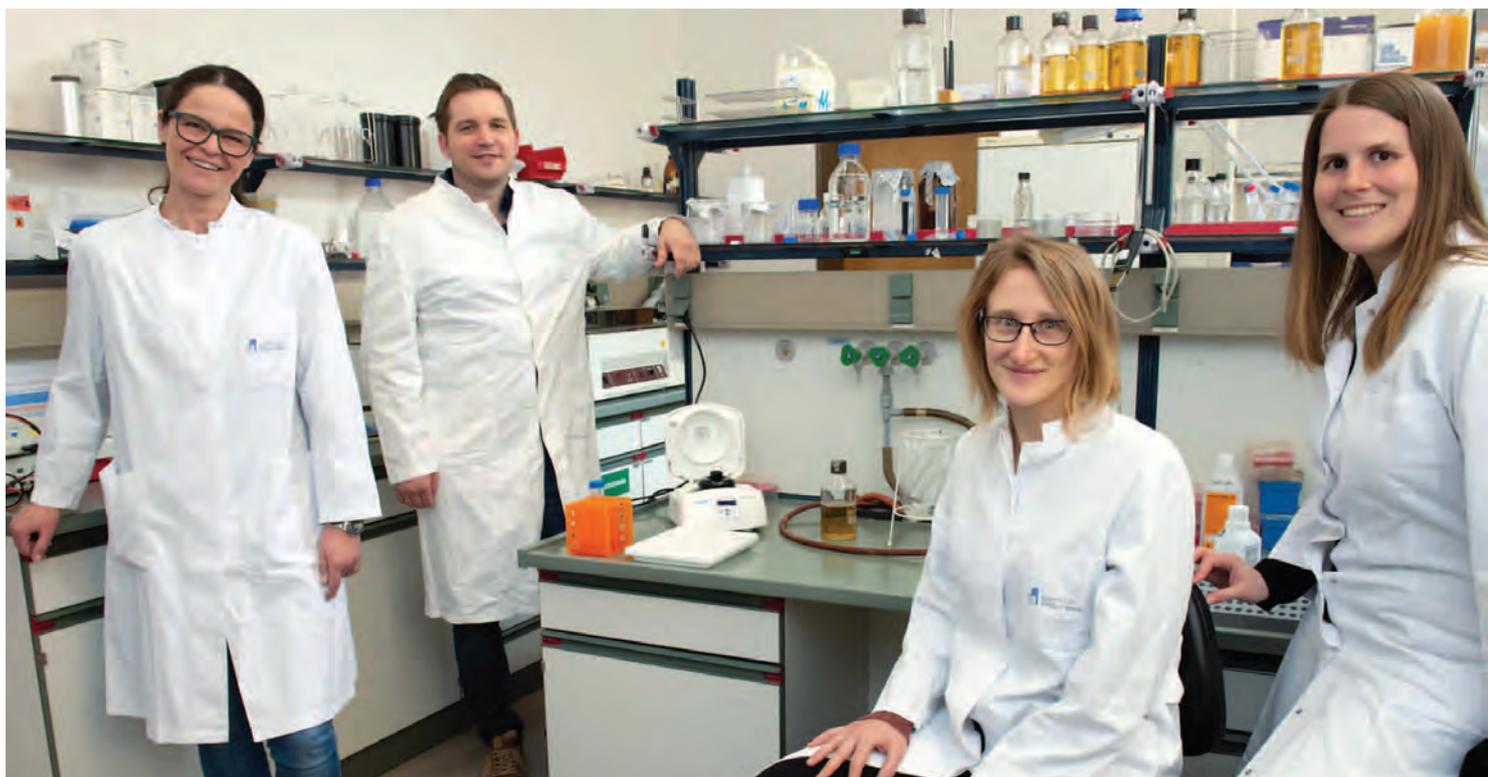
Um genau zu verstehen, wie grampositive Bakterien eine Kapsel zum Schutz vor Medikamenten und der menschlichen Abwehr produzieren, haben Forscher der Universität Bonn erstmals den kompletten Biosyntheseweg der Kapsel im Reagenzglas nachgebaut. Forscher der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) haben ein neues Peptid entdeckt, das gramnegative Bakterien an einem bislang unbekanntem Wirkort angreift.

KAPSEL IM REAGENZGLAS SYNTHETISIERT

Grampositive Bakterien wie *Staphylococcus aureus* bauen eine Kapsel aus vernetzten Zuckermolekülen, die die Zelle

umgibt – und schützen sich so vor dem menschlichen Immunsystem und bestimmten Antibiotika. „Könnte man die Kapselbildung stören oder blockieren, könnten wir das Bakterium empfindlicher für den Angriff des Immunsystems machen. Indem wir die einzelnen Schritte der Biosynthese verstehen, können wir neue Angriffsziele für Antibiotika finden“, sagt Prof. Tanja Schneider vom Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie der Universität Bonn. Doch wie bilden die Keime die Kapsel? Was tun die 16 beteiligten Enzyme? „Um die Mechanismen auf molekularer Ebene zu verstehen, haben wir die Kapsel im Reagenzglas nachgebaut – und weltweit

Sie suchen bei Bakterien nach neuen Angriffspunkten für Medikamente (v. l. n. r.): Prof. Tanja Schneider, Dr. Marvin Rausch, Julia Deisinger und Dr. Anna Müller.



erstmals in einem Paper veröffentlicht“, sagt Schneider. Ihre Arbeitsgruppe hat alle nötigen Enzyme isoliert, gereinigt und mit künstlichen Membranen ins Reagenzglas gegeben – und anschließend die Reaktionen analysiert: Für die Biosynthese der Kapsel ist ein „Lieferservice“ nötig. Dieses in der Membran verankerte Carrier-Molekül bringt Ausgangsstoffe zu den Enzymen. Sind die Kapselbausteine fertiggestellt, werden sie aus dem Zellinneren nach außen transportiert, wo sie an die sogenannte Murein-Wand aus eng vernetzten Zucker-Peptid-Fasern angeheftet werden. Durch die Untersuchungen konnte erstmals das Protein, das diese Anknüpfung vermittelt, identifiziert und charakterisiert werden. Zudem kontrollieren bestimmte Proteine den zeitlichen und koordinierten Ablauf der Kapselsynthese. „Wir wissen jetzt, wie welches Enzym mitwirkt“, sagt die Mikrobiologin. Auf der Suche nach neuen Antibiotika erlaubt das die gezielte Suche nach Inhibitoren der genannten Enzyme mit Schlüsselfunktion. „Prinzipiell eigneten sich alle Proteine als Zielstrukturen“, sagt Schneider. „Bisher hatten wir aber weder einen Ansatz, wie mögliche Wirkstoffe wirken, noch Systeme, um unbekannte Substanzen gezielt zu testen. Im nächsten Schritt wollen die Wissenschaftler in riesigen Substanz-Bibliotheken nach potenziellen Wirkstoffen fahnden.“

MIT DAROBACTIN BINDET NEUES PEPTID AN ÄUSSERE MEMBRAN

Ein internationales Forscherteam, zu dem auch DZIF-Wissenschaftler von der Universität Gießen gehören, entdeckte mit „Darobactin“ ein neues Peptid, das gramnegative Bakterien wie *E. coli* an einem bisher unbekanntem Wirkort in der äußeren Membran angreift. So wird der Aufbau der Membran gestört, die Erreger sterben ab. „Unsere Aufgabe war es, die Biosynthese des sogenannten Darobactins zu erforschen“, sagt Prof. Till Schäberle aus Gießen. „Zunächst wurden Extrakte von Bakterien getestet, die mit Fadenwürmern in Symbiose leben.“ Aus einem dieser Extrakte gelang dann die Isolation des Peptids Darobactin mithilfe eines Bioaktivitäts-Screenings – einem klassischen Ansatz aus der Naturstoffforschung. Darobactin allerdings bindet an das sogenannte Protein BamA in der äußeren Membran. BamA galt schon länger als interessantes Target – bisher wurde aber kein Wirkstoff identifiziert, der an das Protein bindet. „Mit Darobactin hat uns die Natur nun eines Besseren belehrt“, sagt Schäberle. „Besonders interessant ist, dass dieser vielversprechende Angriffspunkt außen liegt und Substanzen ihn somit einfach erreichen können.“ Derzeit arbeitet man daran, die Produktion dieser Substanz zu erhöhen und weitere Wirkstoffe mit vergleichbarer Wirkung zu generieren. „Mit dem detaillierten Wissen um die Biosynthese können wir neue Derivate der Substanz und leichte Abwandlungen herstellen“, sagt Schäberle. Ziel ist, die Eigenschaften von Darobactin so zu optimieren, dass es schon bald für die Entwicklung eines Arzneimittels interessant werden könnte.



Mit dem bloßen Auge zu erkennen: Multiresistente *Escherichia coli*-Bakterien wachsen trotz Antibiotika-Gabe.



ZIELE FÜR 2019: BILANZ

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

🕒 Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2020

- Erweiterung der DZIF-Naturstoffbibliothek auf > 1.000 Reinsubstanzen.
- Fertigstellung und Veröffentlichung der ARTS 2.0-Online-Plattform zum Stamm-übergreifenden, Target-bezogenen „Genome Mining“ nach neuen Antibiotika.
- Transfer der etablierten Produktion von hochgradig reinem CoralopyroninA an einen industriellen Erzeuger.



Koordinator:

Prof. Dr. Rolf Müller

Braunschweig/Saarbrücken

Von der Idee bis zur klinischen Prüfung



Wer seine Projektidee auf den Markt bringen will, braucht einen langen Atem. Die PDU steht den Wissenschaftlern dabei stets zur Seite.

Experten der Infrastruktur „Produktentwicklung“ (PDU) begleiten DZIF-Wissenschaftler von der Projektidee bis zur frühen klinischen Prüfung potenzieller Arzneimittel. Ohne diese 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 und am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie das Translational Project Management Office (TPMO) am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. OSRA unterstützt bei der Klärung regulatorischer und fachlicher Fragen im Rahmen wissenschaftlicher Diskussions- und Beratungsveranstaltungen. TPMO hilft bei operativen und kommerziellen Aspekten der Arzneimittelentwicklung.

Seit 2019 unterstützt die PDU zusätzlich akademische Projekte und Firmen als „globaler Accelerator“ im „Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator“-Netzwerk bei der Wirkstoffentwicklung gegen Antibiotikaresistente Keime.



Koordinator:

Prof. Dr. Klaus Cichutek *Langen*

Gesammeltes Know-how für klinische Studien



Vor der Erprobung am Menschen liegt viel Büroarbeit. Die CTU unterstützt mit ihrem Know-how auch bei der Planung von klinischen Studien.

Neue Impfstoffe und Medikamente müssen vor einer Markteinführung 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 rund 120 klinische Studien durchgeführt. Zentrale Koordinierungsstelle der Infrastruktur ist das „Coordinating Office“ in Köln. Seine Mitarbeiter beraten die DZIF-Wissenschaftler bei der Planung klinischer Studien und entwickeln Rekrutierungsstrategien. Im Rahmen des DZIF-FlexFunds-Verfahrens berät die CTU bei der Antragstellung für klinische Studien.

Die CTU führt seit 2017 eine eigene multizentrische Beobachtungsstudie durch. Die zwölf klinischen Studienzentren kooperieren hierbei mit 33 aktiven Dialysepraxen des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation e.V. Bei dem „DOPPIO“-Projekt wird die Schutzwirkung von Pneumokokken-Impfungen bei Dialysepatienten untersucht. Aktuell empfiehlt das Robert Koch-Institut für diese Patientengruppe, die Impfung alle sechs Jahre zu wiederholen. Einige Studien stellen jedoch in Frage, ob der Impfschutz über die Dauer des gesamten Zeitraums gewährleistet ist. Der Patienteneinschluss konnte im Juli 2019 bei einem Stand von 792 Patienten beendet werden. Die Analyse der Antikörpertiter und damit die Bewertung des Impfschutzes erfolgt zum Abschluss der Studie, voraussichtlich Ende 2021.



Koordinator:

Prof. Dr. Oliver Cornely *Köln*

Forschen und Vernetzen



Das DZIF unterstützt Aufbau und Ausstattung von Laboren in Afrika.
Im Bild: Malaria-Forscher in Kumasi (Ghana).

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 Antibiotikaresistenzen gekennzeichnet.

Im bestehenden Netzwerk wurde nachhaltig in die Ausbildung von Personal und in die Ausstattung der Labore investiert. In allen Forschungszentren finden mittlerweile hochwertige klinische, diagnostische und epidemiologische Studien statt – überwiegend in den Bereichen Malaria, HIV, Tuberkulose, Vernachlässigte tropische Krankheiten und zu bakteriellen Erkrankungen wie beispielsweise Salmonellosen.

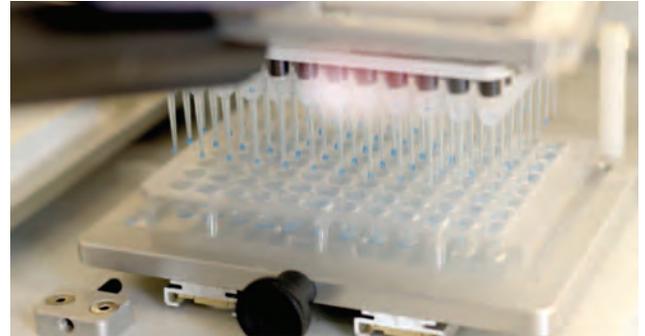
Schwerpunktmäßig wurde in den Partnerkrankenhäusern im Jahr 2019 ein Surveillance-System für Antibiotikaresistenzen aufgebaut. Patientenproben können so vor Ort analysiert werden und die Empfindlichkeitsprüfung ermöglicht eine direkte Anpassung der Therapie. Die fortlaufende Auswertung epidemiologischer, klinischer und mikrobiologischer Daten erlaubt es, Veränderungen in den Resistenzmustern aufzudecken, Therapien zu adaptieren und Antibiotic-Stewardship-Programme zu entwickeln.



Koordinator:

Prof. Dr. Jürgen May Hamburg

Durch Screening zum Erfolg



Hochdurchsatzverfahren beschleunigen die Suche nach neuen Substanzen mit antiviraler Wirkung.

Nicht nur für neu auftretende Viren wie SARS-CoV-2, Ebola oder Zika fehlen wirksame Medikamente. Auch bei vielen altbekannten viralen Erkrankungen wie Grippe oder Hepatitis sucht man vergeblich nach Erfolgsrezepten. 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.

2019 wurde die in Hannover bestehende Substanzbank auf 60.000 Substanzen erweitert und 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. 2019 wurden von Medizinalchemikern weitere Hit-Derivate synthetisiert und erfolgreich im DZIF auf ihre antivirale Wirkung getestet. Zusätzlich wurde begonnen, die Zielmoleküle der identifizierten inhibierenden Substanzen zu finden.



Koordinator:

Prof. Dr. Thomas Schulz Hannover

BIOBANKEN

Ethische Fragen im Blick



Ohne Patienteneinwilligung gelangt keine Probe in die Biobanken. Alle Bioproben stehen für Forschungsprojekte im DZIF zur Verfügung.

Humanes Probenmaterial wie Gewebe oder Körperflüssigkeiten ist für die Infektionsforscher unentbehrlich. Eigens dafür steht im DZIF eine Biobanken-Infrastruktur bereit. Für die Sammlung von Bioproben müssen die Patienten oder Probanden vorab ausreichend informiert werden und es bedarf anschließend deren Einwilligung. Entsprechende Patientenunterlagen (Informed Consents), die auch die Lagerung der Bioproben in einer Biobank adressieren, müssen dazu erstellt werden. Um diesen und weitere wichtige Punkte für die Studienunterlagen zu diskutieren und darzustellen, hat die Biobanken-Infrastruktur auf der DZIF-Jahrestagung in Bad Nauheim 2019 erstmals einen Workshop zum Thema „Praktische Aspekte und Erfolgsfaktoren für klinische und epidemiologische Studien und Bioprobensammlungen“ abgehalten. Beteiligt waren auch die DZIF-Infrastrukturen „Epidemiologie“ und „Klinische Studienzentren“. Vor rund 50 Teilnehmern aus verschiedenen Fachgebieten wurden die Themen „Patienteninformation, Einwilligung, Mustertexte, Handreichungen für Biobanken, Einreichung bei Ethikkommissionen“ und besondere Hinweise zur Datenschutzgrundverordnung behandelt.

Ein abgestimmtes und harmonisiertes Vorgehen – auch in Ethikfragen – ist insbesondere für multizentrische Studien von besonderer Relevanz. Alle multizentrischen Studien mit Bioprobensammlungen im DZIF haben die Möglichkeit, auf die Erfahrungen der Biobanken-Infrastruktur zurückzugreifen.



Koordinator:

Prof. Dr. Peter Schirmacher Heidelberg

PATHOGENBANK

Eine Sammlung besonderer Art



Mehr als 2.400 Stämme von Krankheitserregern lagern in den Stickstofftanks des Leibniz-Instituts DSMZ.

Sind neu auftretende Bakterien mit altbekannten verwandt? Wie wirken Antibiotika auf verschiedene Bakterienstämme? Welche Rolle spielen Mikroorganismen für den Menschen? Um diese und weitere Fragen zu beantworten, benötigen Infektionsforscher Isolate von Krankheitserregern, sogenannten 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 auch Bakteriophagen – Viren, die sich auf die Infektion von Bakterien spezialisiert haben – werden qualitativ kontrolliert 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 2.400 Stämme mikrobieller Krankheitserreger und Wirkstoffproduzenten angestiegen. Wichtig geworden sind hier multiresistente Bakterien und Antibiotika-empfindliche „negative Kontrollstämme“. In Kooperationen mit den Forschungsbereichen „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ und „Gastrointestinale Infektionen“ wurden bereits mehr als 250 Genomsequenzierungen durchgeführt. Dank der Kooperation mit dem Forschungsbereich „Gastrointestinale Infektionen“ und weiteren Partnern gibt es eine Bakteriensammlung aus dem Darmtrakt der Maus. Es steht auch eine Sammlung von Stämmen aus dem Darmtrakt des Schweins zur Verfügung.



Koordinator:

Prof. Dr. Jörg Overmann Braunschweig

Datenströme auswerten und analysieren



In der Forschung fallen schnell große Datenmengen an. Bei der Auswertung und Interpretation ist Expertenwissen gefragt.

In der medizinischen Forschung ist die Bioinformatik heute unverzichtbar. In immer kürzerer Zeit werden Genome und Patientenproben 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 weiter. Der Bedarf an diesen Schulungen steigt. Besonders gefragt waren Workshops zur Mikrobiom-Datenanalytik und zur viralen Sequenzanalytik, aber auch zu Grundlagen für Linux-Pipelines und die statistische Datenanalyse sowie zur Datenvisualisierung in freien Programmen wie „R“.



Koordinatorin:

Prof. Dr. Alice McHardy Braunschweig

Die Ausbreitung von Krankheiten eindämmen



Das digitale Management-System SORMAS hilft bei der Prävention 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 systematische Reviews und entwickelt neue Instrumente für Studien in der klinischen und epidemiologischen Forschung. Dazu gehört beispielsweise die Entwicklung von Mobile-Health-Apps, mit denen Erreger-Ausbrüche in Echtzeit erfasst und kontrolliert werden können (Projekt „SORMAS“).

In einem weiteren Projekt nutzen die Epidemiologen eine von ihnen neu entwickelte Mobile-Health-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

Karrierechancen für translationale Forscher

Die Nachwuchsförderung in der translationalen Forschung spielt im DZIF eine entscheidende Rolle. Um Mediziner und Naturwissenschaftler für die Infektionsforschung auszubilden, wurde die DZIF-Academy etabliert. Sie stellt gezielte Förderprogramme auf und koordiniert die Auswahl und Betreuung der Stipendiaten an den verschiedenen Standorten. Durch einen multidisziplinären Ansatz bieten die Programme gute Karrierechancen in den Bereichen klinische Infektionskrankheiten, Mikrobiologie, Virologie, Immunologie und molekulare Medizin.



Im vergangenen Jahr profitierten 18 junge Ärztinnen und Ärzte vom Clinical-Leave-Programm. Vernetzungsmöglichkeiten gab es während der Translational School in Lübeck.

VOM KRANKENBETT ZUM LABORTISCH

Viele junge Ärztinnen und Ärzte sind interessiert an der wissenschaftlichen Forschung. Den Problemen, die sie am Krankenbett erleben, auf den Grund zu gehen und den Patienten besser helfen zu können, ist ein starker Antrieb. Doch im Klinikalltag fehlt die Zeit, Forschung zu betreiben. Hier bietet ein besonderes Programm der DZIF-Academy Abhilfe. „Das Clinical-Leave-Stipendium hat es mir als Klinikärztin erlaubt, mich eineinhalb Jahre voll und ganz auf meine wissenschaftliche Arbeit zu konzentrieren“, berichtet Leona Dold, die von diesem Programm profitierte. Während ihres „Clinical Leaves“ an der Uniklinik Köln hat die junge Ärztin an einem Impfstoff für Hepatitis C mitarbeiten können. „Neben dem anfallenden Arbeitspensum in der Klinik wäre so ein translationales Projekt für mich nicht möglich gewesen“, ist sie sicher. Und fügt hinzu: „Die Freistellung hat eine sehr gute Grundlage für meine weitere wissenschaftliche Arbeit bereitet.“ 18 Ärztinnen und Ärzte konnten 2019 mit Hilfe dieses Stipendiums in der Medizin forschen.

DEN HANDLUNGSSPIELRAUM ERWEITERN

Eine weitere außergewöhnliche Förderung im DZIF 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. Zwölf Frauen profitierten 2019 von diesem Angebot. Neben den

Mutterschaftsstipendien vergibt die Academy Doktoranden-Stipendien an Medizinstudenten und Ärzte, die den medizinischen Dokortitel oder den international anerkannten PhD-Abschluss erlangen möchten. 2019 wurden 77 MD-Stipendiaten und sieben MD/PhD-Stipendiaten gefördert. In Anlehnung an andere naturwissenschaftliche Stipendienprogramme wurde die Förderdauer für MD/PhD-Stipendiaten im letzten Jahr auf drei Jahre erhöht. 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. „2019 unterstützte die Academy 114 Stipendiaten in vier verschiedenen Programmen, außerdem wurden Kongressreisen und Laborwechsel ermöglicht.“ Prof. Jan Rupp, Koordinator der Academy, kann eine durchweg positive Bilanz ziehen.

Koordinator:

Prof. Dr. Jan Rupp Lübeck

Erstes Medikament für chronische Hepatitis D zugelassen

Vor 25 Jahren begann Stephan Urban seine Forschungen zum Hepatitis-B-Virus und entdeckte, wie das Virus in die Leberzelle gelangt. Beharrlich und mit Unterstützung des DZIF konnte er in den letzten Jahren einen hochpotenten Wirkstoff entwickeln, der diesen Prozess blockiert. 2019 wurden die letzten Schritte zu einem Medikament gegen Hepatitis B und D gemacht. Ende Juli 2020 ist Hepcludex als erster Wirkstoff gegen Hepatitis D zugelassen, auch für Hepatitis B wurde hervorragende Wirksamkeit nachgewiesen.



Prof. Stephan Urban in seinem Heidelberger Labor: Seine Hepatitis-Forschung hat neue Behandlungsmöglichkeiten geschaffen.

„Zwei Milliarden Menschen haben sich im Laufe ihres Lebens mit Hepatitis B (HBV) infiziert. Bei circa 300 Millionen von ihnen wurde die Krankheit chronisch. Etwa 25 Millionen sind zusätzlich mit dem Hepatitis-D-Virus (HDV) infiziert – und sie alle werden das Virus nicht mehr los“, so schildert Stephan Urban, DZIF-Professor für Translationale Virologie an der Universität Heidelberg, die heutige Situation. Zwar gibt es seit den 1980er-Jahren einen Impfstoff gegen Hepatitis B/D – doch bereits Infizierten nützt er nichts mehr. Über Jahrzehnte entwickeln sie eine Leberzirrhose oder sogar Leberkrebs. Eine heilende Behandlung für Hepatitis D und B fehlt bis heute.

VON DER PEKINGENTE ZUM MENSCHEN

Am Anfang der Forschungen stand die Pekingente. Bei ihr hatte man ein Hepatitis-B-Virus entdeckt, das die Wissenschaftler für ihre Untersuchungen nutzen konnten. Sie wollten zunächst herausfinden, wie das Virus gezielt und ausschließlich in die Leberzelle gelangt. Als „Schlüssel“ zu ihr entpuppte sich ein Protein aus der Virushülle – das an den Rezeptor auf der Leberzelle bindet. „Wir haben Teile davon als Peptid im Labor hergestellt, auf nicht infizierte Leberzellen gegeben und geschaut, ob wir so den Viruseintritt verhindern können. Und das hat funktioniert“, erzählt Stephan Urban: „Injizierten wir das Peptid der Ente, bevor wir sie infizierten, konnten wir sie schützen.“ Wie ein abgebrochener Schlüssel blockierte das Bruchstück das Schloss.

Stephan Urban stellte nun die passenden Peptidstücke des menschlichen Hepatitis-B-Virus her und machte die gleichen Experimente an gesunden menschlichen Leberzellen: „Und wieder funktionierte es, und zwar hocheffizient!“ Bald war das Peptid im Labor so weit optimiert, dass es in sehr geringen Konzentrationen die HBV-Infektion komplett blockierte – und das erstaunlich lange. Da das HB- und das HD-Virus die gleiche Hülle tragen, hatte Urban nun zugleich auch den weltweit ersten Wirkstoff gegen HDV in der Hand, der Myrcludex B genannt wurde.

VOM WIRKSTOFF ZUM MEDIKAMENT

Nachdem auch die Versuche an Mäusen erfolgreich waren – dank eines Modells, das das Team um Prof. Maura Dandri an der Uniklinik Eppendorf entwickelt hatte – und der Rezeptor identifiziert war, war der Weg frei: 2011 wurde dem ersten gesunden Freiwilligen Myrcludex B verabreicht. Phase-II-Studien konnten parallel zur DZIF-geförderten Phase-I-Studie in Heidelberg vom Lizenznehmer und DZIF-Vertragspartner MYR GmbH in Deutschland und Russland durchgeführt werden. In Russland ist Myrcludex seit November 2019 zugelassen, seit Ende Juli 2020 unter dem Namen Hepcludex nun auch in Europa. Zunächst für HDV und bald hoffentlich auch für HBV.

Projekt-Koordinator:

Prof. Dr. Stephan Urban Heidelberg

Nachrichten im Fokus

JANUAR

Millionen Menschen haben sich seit den Ausbrüchen 2013 in Lateinamerika mit Zika- und Chikungunya-Viren infiziert. DZIF-Wissenschaftler an der Charité – Universitätsmedizin Berlin entwickeln kombinierte Testverfahren mit höherer Verlässlichkeit. Insbesondere die mit dem Zika-Virus in Verbindung stehende Fehlbildung von Neugeborenen erfordert eine sichere Diagnostik.

FEBRUAR

Das DZIF wird in das „Accelerator-Netzwerk von CARB-X“ aufgenommen und beschleunigt den Kampf gegen Antibiotika-resistente Bakterien. CARB-X fördert weltweit Biotechnologie- und Pharmafirmen, die neue Medikamente entwickeln.

MÄRZ

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) bringen ihr erstes gemeinsames Magazin heraus: In „SYNERGIE“ zeigen sie anschaulich, was Translation bedeutet und wie fächerübergreifende und vernetzte Forschung den Menschen zu mehr Gesundheit verhelfen kann.

JUNI

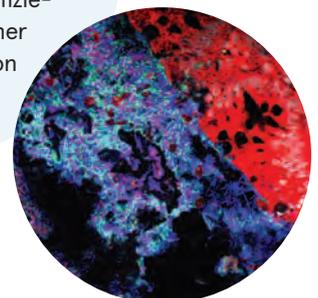
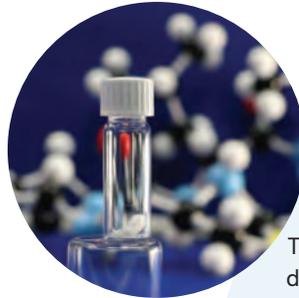
Forscher in München, Hamburg und Heidelberg ist es im Tiermodell erstmals gelungen, eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus zu besiegen. Das Team hat in seiner Arbeit gezeigt, dass eine T-Zelltherapie zu einer echten Heilung führen kann.

MAI

Tübinger DZIF-Wissenschaftler haben die Wirkungsweise einer neuen Klasse von Antibiotika entschlüsselt, die gegen multiresistente Krankheitserreger hochwirksam ist. Die sogenannten Fibupeptide beeinträchtigen die Energieversorgung der Bakterienzelle und führen so zu deren Tod. Mit Lugdunin hatten die Wissenschaftler 2016 das erste Fibupeptid in der menschlichen Nasenschleimhaut entdeckt.

APRIL

DZIF-Wissenschaftler am Max von Pettenkofer-Institut haben die Darmflora verschiedener Mausgruppen verglichen und können Bakterien identifizieren, die Mäuse vor einer Salmonellen-Infektion schützen.

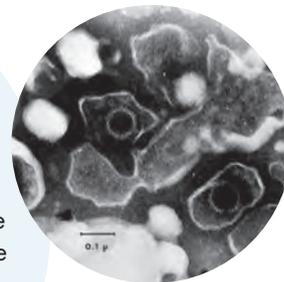


JULI

Ein Team der Technischen Universität München und des DZIF hat mit der neuen Genschere CRISPR/Cas9 T-Zellen hergestellt, die natürlichen Immunzellen sehr ähnlich sind. Sie könnten Probleme bei der Immuntherapie lösen. Immuntherapien gegen Infektionen und Tumore werden bisher klinisch nur mit begrenztem Erfolg eingesetzt.

AUGUST

Transplantationspatienten sind besonders anfällig für virale Infektionen, weil ihr Immunsystem durch Medikamente gedrosselt werden muss, um eine Abstoßung zu verhindern. Mehrere Fachgesellschaften entwickeln eine Leitlinie für Diagnose, Prävention und Behandlung, die Empfehlungen für stationär und ambulant tätige Ärzte gibt. Beteiligt sind auch Wissenschaftler aus dem DZIF.



OKTOBER

Im Kampf gegen das Ebola-Virus wird seit 2018 ein Impfstoff eingesetzt, der im DZIF mit entwickelt wurde. Wie genau der Impfstoff wirkt, war bislang jedoch nur teilweise bekannt. Das Forscherteam um Prof. Dr. Florian Klein, Uniklinik Köln und DZIF, konnte die durch den Impfstoff ausgelöste Antikörperantwort nun im Detail entschlüsseln.

SEPTEMBER

Kann grüner Tee im Kampf gegen Antibiotika-resistente Bakterien helfen? DZIF-Wissenschaftler an der Uniklinik Köln und Wissenschaftler der University of Surrey entdecken ein natürliches Antioxidans im Tee, das multiresistente *Pseudomonas aeruginosa*-Bakterien angreifbarer macht.



NOVEMBER

Ein internationales Forscherteam mit Beteiligung der Universität Gießen und dem DZIF entdeckt mit „Darobactin“ einen neuen Wirkstoff gegen gramnegative Bakterien, der an bislang unbekanntem Wirkort ansetzt.

Am 11. November 2019 wird der erste Impfstoff gegen Ebola unter dem Namen ERVEBO von der Europäischen Arzneimittelagentur zugelassen. Das DZIF war maßgeblich an der Entwicklung des Impfstoffes beteiligt.

Prof. Gülşah Gabriel und Prof. Stefan Niemann haben die Jury mit ihren wissenschaftlichen Arbeiten überzeugt: Das DZIF verleiht ihnen jeweils einen Preis für translationale Infektionsforschung, dotiert mit 5.000 Euro.



DEZEMBER

Das Tropeninstitut am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München führt unter der Leitung von Professor Michael Hoelscher eine klinische Studie durch, in der erstmals Tuberkulose-Patientinnen und -Patienten mit der neuen Substanz BTZ-043 in Kapstadt, Südafrika, behandelt werden. BTZ-043 war in präklinischen Tests auch gegen multiresistente Erreger hochwirksam.

Wissenschaftskommunikation wichtiger denn je

Die Coronakrise hat gezeigt, wie sehr die Gesellschaft die Wissenschaft braucht. Und sie hat außerdem gezeigt, wie wichtig eine vernünftige Kommunikation der Wissenschaftler sein kann und sein sollte, nicht nur in Krisenzeiten. Gefragt sind faktenbasierte Informationen und ein ehrlicher Umgang mit den Unsicherheiten in der Forschung. Für Kommunikationsstellen keine einfache Aufgabe, denn es geht darum, Forschung in ihrer Komplexität transparent und verständlich darzustellen. Auch 2019 hat die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des DZIF dieses Ziel auf verschiedenen Kanälen verfolgt.

Ganz anders als zurzeit gab es im Jahr vor Corona noch mehr als ein Thema, das in der Öffentlichkeit auf Interesse stieß. Das breite Spektrum an Forschungsthemen im DZIF konnte in zahlreichen Pressemitteilungen, Broschüren und Filmen nach außen vermittelt werden. Die DZIF-Website, die im Mai in völlig neuem Design und mit erweitertem Inhalt online ging, greift diese Vielfalt an Forschungsthemen auf und bietet einen guten Überblick.

VIelfÄLTIG: VON IMPFSTOFFEN UND NEUEN THERAPIEN

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, 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.

Das DZIF-Presseteam bei einem Probelauf für das nächste Video-Interview.

Janna Schmidt, Karola Neubert, Martina Lienhop und Tatiana Hilger haben Timo Jäger vor die Kamera geholt.





Oben: Während der Poster Session auf der gemeinsamen Jahrestagung 2019 mit der DGI herrscht reger Austausch. Unten: Das DZIF präsentiert sich im März 2019 auf der Conference on Life Sciences in Berlin.

GEMEINSAM: DIE DEUTSCHEN ZENTREN VEREINT GEGEN VOLKSKRANKHEITEN

Ein Zentrum wie das DZIF zieht seine Stärke aus der Vernetzung. Die Idee der Zusammenarbeit von Grundlagenforschern und Klinikern führte seit 2010 zur Gründung des DZIF sowie fünf weiterer Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Derzeit sind es insgesamt sechs Zentren, die sich mit Volkskrankheiten befassen und sich die Translation als ein Ziel auf ihre Fahnen geschrieben haben. Dieses Ziel eint die Zentren und hat schon früh auch zu einer gemeinsamen Kommunikation geführt. Das prominenteste Produkt dieser Kooperation ist das Forschungsmagazin „SYNERGIE“, von dem 2019 zwei Hefte herausgekommen sind. Nach dem ersten Heft zur „Translation“ folgte das Thema „Vorsorge“. Mit den Themen „Diagnose“ und „Therapie“ in diesem Jahr schließt sich ein erster Themenreigen. Das Magazin erfreut sich großer Resonanz und fällt vor allem durch sein modernes Layout aus dem Rahmen. Ebenfalls gemeinsam mit den anderen Zentren wird Forschung über den BMBF-Nachrichtenportal „Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung“ vermittelt, der sich an ca. 1.500 Redaktionen bzw. Journalisten richtet.

BEWEGT: FILME BELEBEN DIE KOMMUNIKATION

Immer wichtiger in der Wissenschaftskommunikation werden Filme und derzeit erneut Podcasts, die besonders auch das jüngere Publikum ansprechen. Um hier schneller agieren zu können, baut die Pressestelle ihre eigenen Videokompetenzen aus und konnte bereits erste Interviews im Rahmen der Jahrestagung 2019 drehen. In einer Projektgruppe des idw, eines Nachrichtenportals für Wissenschaft und Forschung, hat sich die DZIF-Pressestelle außerdem an der Entwicklung eines neuen Formats von Wissenschaftsnachrichtenvideos

beteiligt. 2019 wurde das Konzept erstellt, nun beginnen die Dreharbeiten. Das Ziel ist es, parallel zu wichtigen Veröffentlichungen ein Nachrichtenvideo zu drehen, in dem der Wissenschaftler oder die Wissenschaftlerin selbst zu Wort kommt. Forschung aktuell in drei Minuten.

VERNETZT: INTERN UND EXTERN

Um translationale Forschung zu betreiben und damit Forschungsergebnisse schneller in der Klinik umsetzen zu können, müssen Wissenschaftler und Ärzte eng kooperieren – standortübergreifend und interdisziplinär. 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 2019 in Bad Nauheim kamen die DZIF'ler aus ganz Deutschland sowie aus den afrikanischen Partnerinstitutionen zusammen, um über ihre Projekte und mögliche neue Kooperationen zu diskutieren.

AUFGESCHLOSSEN: DAS DZIF AUF MESSEN

Bakterien und Viren machen bekanntlich vor Grenzen nicht halt und so agieren auch die Infektionsforscher international. Um global wahrgenommen zu werden und neue Kontakte zu knüpfen, war das DZIF auch 2019 auf wissenschaftlichen Kongressen im In- und Ausland vertreten. Ein wichtiger Austausch war wiederum die Jahrestagung von GAIN, einem Netzwerk von deutschen Wissenschaftlern in Nordamerika, wo die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung gemeinsam vor allem über ihre Nachwuchsprogramme informierten.

ZUKUNFTSFÄHIG: DAS DZIF STELLT SICH DEN „GRAND CHALLENGES“

Die Forschung im DZIF bleibt im Fluss und stellt sich immer wieder neuen Herausforderungen. Vier „Grand Challenges“ hat das DZIF für die nähere Zukunft definiert: „Immunprävention und -therapie“, „Antimikrobielle Resistenzen“, „Tropische und neu auftretende Infektionen“ sowie „Chronische Infektionen“. Mit ihren Forschungsbereichen begegnet das DZIF diesen Aufgaben und richtet seine Projekte entsprechend aus. Diese auch weiterhin transparent darzustellen und die gesellschaftliche Diskussion zu unterstützen, bleibt die Aufgabe der Wissenschaftskommunikation. Nicht nur in Krisenzeiten werden Handlungsoptionen und Risikoeinschätzungen von Wissenschaftlern erwartet.



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.

Das Institut für Virologie der Charité beherbergt die Arbeitsgruppe „Virusnachweis und Pandemieprävention“, eine wesentliche infrastrukturelle Komponente des DZIF-Forschungsbereichs „Neu auftretende Infektionskrankheiten“. 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 Eva-

sion“ von Professor Christine Goffinet angesiedelt, 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 Reservoiren zusammen.

Deutsche Leberstiftung/HepNet Study-House, Hannover

Das HepNet Study-House vernetzt Studienzentren und baut deutschlandweit Kontakte zu Praxen und Ärzten aus, die Interesse an einer Studienteilnahme in der 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.

Bei der Entwicklung von Zelllinien oder der Impfstoffproduktion in größerem Umfang kooperiert das DZIF unter anderem mit der Firma IDT Biologika.



Friedrich-Schiller-Universität Jena

Das Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Universität Jena beteiligt sich seit 2019 an einer Studie im Forschungsbereich Tuberkulose. Untersucht werden Thiopeptid-Derivate und ihre Wirksamkeit als Antibiotika gegen multiresistente Tuberkulosebakterien. Verschiedene semisynthetisch hergestellte Thiopeptide zeigten vielversprechende Aktivitäten und werden nun weiter entwickelt bis hin zu präklinischen Untersuchungen.

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.

Zusammen mit der Kölner Universität läuft im Forschungsbereich „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ die Cosima-Studie, in der multiresistente Enterobakterien analysiert werden.

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Leukämiepatienten nach einer Knochenmarktransplantation erhalten in einer klinischen Studie im DZIF-Forschungsbereich „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ 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; außerdem an den DZIF-Standorten München (Koordination), Tübingen und Hannover.

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

Das Hans-Knöll-Institut (HKI) stellt dem DZIF verschiedene Naturstoffe zur Verfügung. Wissenschaftler des HKI sowie der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) leiten ein Projekt zur klinischen Erprobung eines neu entwickelten Antibiotikums gegen Tuberkulose. Die neue Prüfsubstanz mit der Bezeichnung BTZ-043 ist auch gegen multiresistente Erreger wirksam.

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.

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. Außerdem beteiligt sich das UK Essen an zwei Projekten im Forschungsbereich HIV. Unter anderem wird die Effizienz eines therapeutischen Impfstoffes gegen HIV untersucht, der latente Viren reduzieren soll.

Universitätsklinikum Freiburg

Das Universitätsklinikum Freiburg ist Partner in mehreren DZIF-Projekten, die in den Forschungsbereichen „Hepatitis“, „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ sowie „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ angesiedelt sind. Krankenhaus-assoziierte Infektionen zu reduzieren, ist ein wichtiges Ziel dieser Projekte. 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 mehreren Jahren longitudinal untersucht werden. Entwickelt wird außerdem ein System, das Ausbrüche multiresistenter Bakterien in der Klinik rechtzeitig anzeigen soll.

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

Universitätsklinikum Halle (Saale)

Wissenschaftler an der Universität Halle-Wittenberg arbeiten an einem DZIF-Projekt mit, 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, mit deren Hilfe klinische Verläufe prognostiziert werden sollen.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Die Wilhelms-Universität ist Partner in einem Projekt des Forschungsbereichs „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“, in dem das lytische Phagenprotein HY-133 untersucht wird. Das Protein hat sich als sehr wirksam gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien im Nasenraum erwiesen. Derzeit wird der vielver-

sprechende Wirkstoff in präklinischen Studien untersucht, um die Sicherheit in daran anschließenden klinischen Studien im Menschen zu gewährleisten. Ein weiteres Projekt ist im Forschungsbereich „Gastrointestinale Infektionen“ angesiedelt und beschäftigt sich mit neuen Hemmstoffen gegen Pathogene wie Salmonellen.

Wissenschaftler an der Uni Münster sind außerdem an der Entwicklung neuer Antibiotika gegen multiresistente Tuberkulose-Bakterien beteiligt.

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.

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.

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

Gemeinsam mit der Firma IDT Biologika entwickelt das DZIF einen Impfstoff gegen das MERS-Coronavirus in einem Konsortium aus Wissenschaft und Klinik. Die Firma IDT Biologika entwickelte eine eigene Zelllinie für die Produktion des Impfstoffes in größerem Umfang. Die Firma ist auch Partner bei der aktuellen Forschung zu einem Impfstoff gegen SARS-CoV-2.

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 Infek-

tions- und Tumorthherapie. Das DZIF fördert die Gruppe um Dirk Busch.

MYR GmbH, Burgwedel

Gemeinsam mit der Universität Heidelberg wird ein Wirkstoff 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. Ende Juli 2020 hat die Europäische Kommission den Wirkstoff unter dem Namen Hepcludex zugelassen – zunächst für Hepatitis D.

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) haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen. Die DZG sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie beispielsweise Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten, und Universitäten mit Universitätskliniken.



Das gemeinsame Forschungsmagazin „SYNERGIE“ der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung erscheint bald in der vierten Ausgabe.

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 deut-

lich 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 Magazin stößt auf großes Interesse und zurzeit ist das vierte Heft 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,
Universität und Universitätsklinikum Heidelberg
(Vorsitzender)
- Prof. Dr. D. Busch,
Technische Universität München
(Stellv. Vorsitzender)
- Prof. Dr. M. Dandri,
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Prof. Dr. D. Heinz,
*Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung,
Braunschweig*
- Prof. Dr. A. Peschel,
Universität und Universitätsklinikum Tübingen

GESCHÄFTSFÜHRER

- Dr. T. Jäger, DZIF e.V.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

- Prof. Dr. R. Burger,
(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. C. Mgone,
*ehem. The European & Developing Countries Clinical Trials
Partnership, Tansania*
- Prof. Dr. D. Moradpour,
Lausanne University Hospital, 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. G. Sutter,
(Vorsitzender)
Ludwig-Maximilians-Universität München
- Prof. Dr. H. Brötz-Oesterhelt,
(Stellv. Vorsitzende)
Eberhard Karls Universität Tübingen
- Dr. S. Castell,
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
- Prof. Dr. K. Cichutek,
Paul-Ehrlich-Institut, Langen
- Prof. Dr. O. Cornely,
Uniklinik Köln
- Prof. Dr. K. Heeg,
Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. C. Meier,
Universität Hamburg
- Prof. Dr. T. Pietschmann,
*TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und
Klinische Infektionsforschung, Hannover*

Standorte und Mitgliedseinrichtungen



Deutschlandweite Infektionsforschung



BADEN-WÜRTTEMBERG

Von **Heidelberg** aus werden die Forschungsbereiche *Hepatitis, Malaria und Infektionen im immungeschwächten Wirt* mit gelenkt. Außerdem koordinieren Heidelberger Wissenschaftler die DZIF-weite Infrastruktur *Biobanken*, mit Fokus auf Gewebebanken. Methodisch liegt ein Schwerpunkt 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. Auch zu HIV wird hier geforscht.

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 Forschungsbereich *Malaria, bei Gastrointestinalen Infektionen, Krankenhauskeimen und Antibiotika-resistenten Bakterien* sowie *Neuen Antibiotika* sind Co-Koordinatoren am Standort tätig. Der Tübinger Fokus liegt auf der Translation von Forschungsergebnissen in die Medikamenten- und Impfstoffentwicklung, auf Infektionsmodellen und auf 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, Hepatitis* und *Tuberkulose*. 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 Infektionserkrankungen gezielt besser zu kontrollieren oder gänzlich zu verhindern. Weitere Schwerpunkte am Standort München sind HIV und Biobanking.

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 (Koordination)

TI-Koordination:

- DZIF-Academy (Koordination bis Mai 2020)
- 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, zu viralen hämorrhagischen Fiebrern und zu 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 (Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Co-Koordination)
- Malaria (Co-Koordination)
- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Afrikanische Partner-Institutionen (Koordination)
- DZIF-Academy (ab Mai 2020)

HESSEN

In **Gießen – Marburg – Langen** werden neu auftretende Keime identifiziert und neue Diagnostika und Wirkstoffe entwickelt. Neue Wirk- und Impfstoffe werden in qualitätsgesicherten Produktionsabläufen für wissenschaftliche und industrielle Partner hergestellt. Die Forschungsarbeiten konzentrieren sich auf die Entwicklung von Strategien zur Bekämpfung neuer oder verändert auftretender Infektionskrankheiten, um bei Ausbrüchen durch neue Erreger 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. Sie leisten auch einen maßgeblichen Beitrag mit Forschungsprojekten zu neuen Therapien und Diagnoseverfahren bei Infektionen mit verschiedenen Herpes- und Hepatitis-Viren sowie bei der Impfstoffentwicklung gegen das Hepatitis-C-Virus. 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 Pietschmann (TWINCORE)

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)
- HIV (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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (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 (Koordination)
- HIV (Co-Koordination)
- Neue Antibiotika (Co-Koordination)

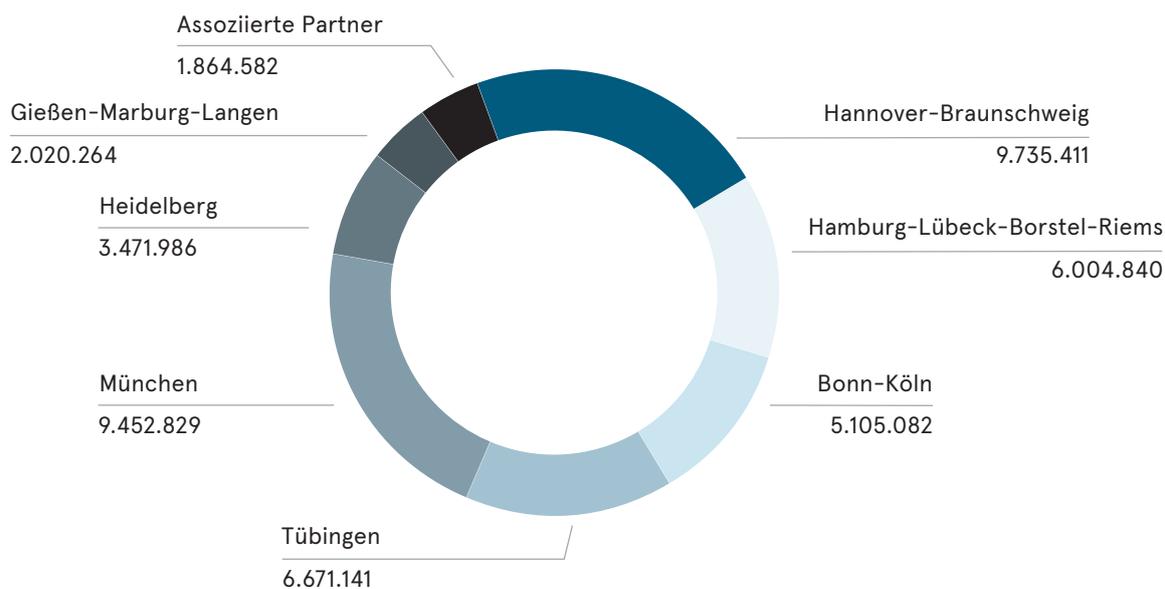
TI-Koordination:

- Klinische Studienzentren (Koordination)

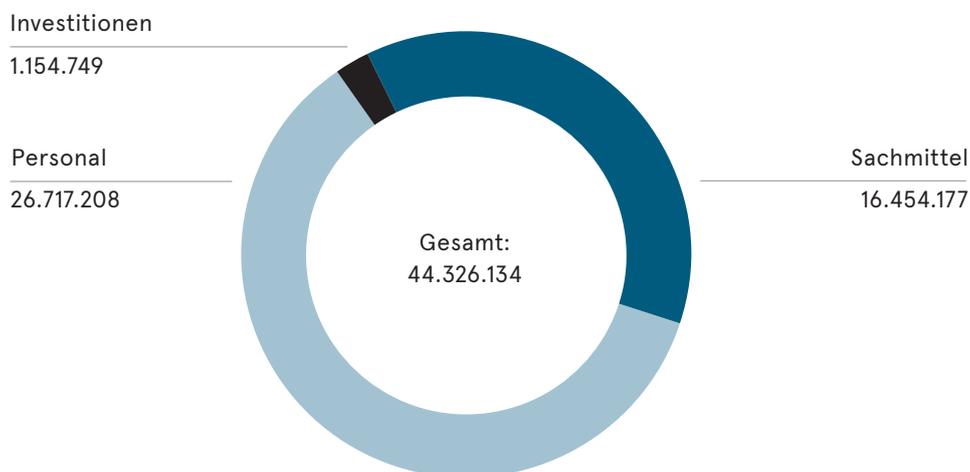
DZIF-Finanzdaten 2019

NACHGEWIESENE AUSGABEN 2019 IN EURO

NACH STANDORTEN



NACH AUSGABENART



NACH ARBEITSFELDERN

ARBEITSFELD	Euro
Neu auftretende Infektionskrankheiten	2.941.166
Tuberkulose	2.273.501
Malaria	2.342.606
HIV	2.688.234
Hepatitis	4.677.423
Gastrointestinale Infektionen	1.891.325
Infektionen im immungeschwächten Wirt	7.009.098
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	5.087.311
Neue Antibiotika	3.806.191
Produktentwicklung	987.685
Klinische Studienzentren	768.418
Afrikanische Partner-Institutionen	1.035.582
Biobanken	444.895
Bioinformatik	345.163
DZIF-Academy	2.964.500
Pathogenbank	237.211
Epidemiologie	389.688
Neue antivirale Substanzen	418.058
Administration	4.018.077
Gesamtsumme	44.326.134

NACH ZUWENDUNGSGEBERN

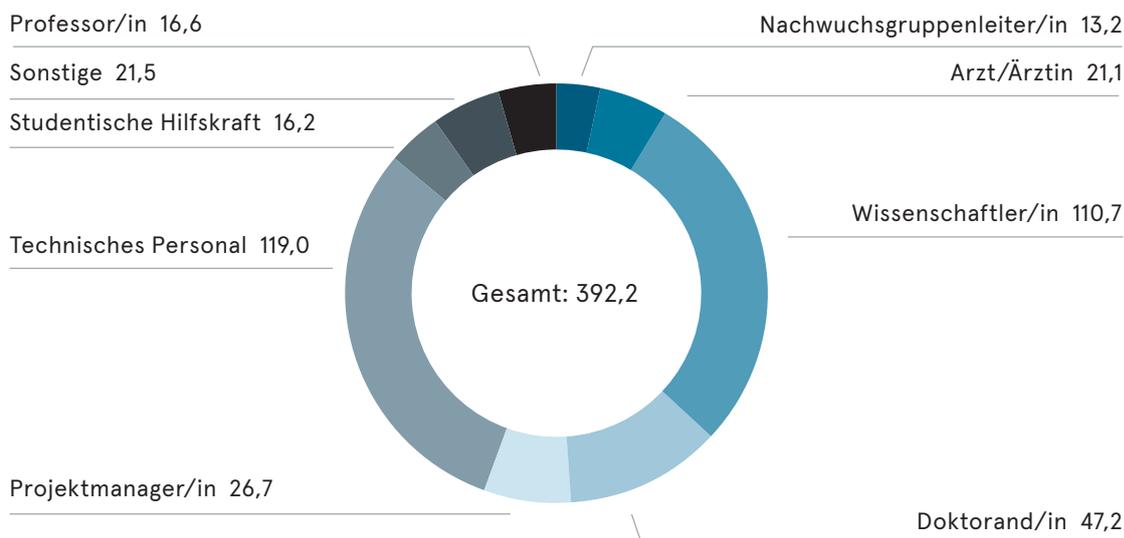
ZUWENDUNGSGEBER	Euro
Baden-Württemberg	1.053.220
Bayern	969.030
Hamburg	418.242
Hessen	163.345
Niedersachsen	911.427
Nordrhein-Westfalen	521.609
Schleswig-Holstein	191.787
Finanzierungsanteile assoziierter Partner	186.458
Bund	39.911.015
Gesamtsumme	44.326.134

Die nachgewiesenen Ausgaben des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung betragen 2019 insgesamt rund 44,3 Millionen Euro. 214 Verbundprojekte und 114 Stipendien wurden 2019 im DZIF durchgeführt. Die Finanzierung erfolgt zu 90 Prozent aus Bundes- und zu 10 Prozent 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 Prozent zu. Das Fördermittelmanagement am HZI leitet die Zuwendungsmittel im Rahmen der Projektförderung an die DZIF-Partnereinrichtungen weiter.

Die Ausgaben für 2019 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	14	5	19
Nachwuchsgruppenleiter/in	9	7	16
Arzt/Ärztin	22	33	55
Wissenschaftler/in	80	140	220
Doktorand/in	38	62	100
Projektmanager/in	11	46	57
Technisches Personal	49	209	258
Studentische Hilfskraft	17	36	53
Sonstige	6	36	42
Gesamtsumme	246	574	820

Das DZIF rekrutierte 2019 sechs Mitarbeiter aus dem Ausland und verhalf zwölf Müttern bzw. Vätern zum Wiedereinstieg nach Elternzeit.

PREISE UND AUSZEICHNUNGEN

PREISTRÄGER	AUSZEICHNUNG
Prof. Dr. Christina Zielinski <i>Technische Universität München</i>	Paul-Langerhans-Preis Deutscher Neurodermitis Preis Ingrid zu Solms-Preis für Medizin
Dr. Stephan Glöckner <i>Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung</i>	Erster Platz bei der „Clinical Artificial Intelligence Conference & Datathon“ in München 2019
Melanie Stecher <i>Uniklinik Köln</i>	Nachwuchsforscherpreis 2019 der Deutschen AIDS-Gesellschaft
Dr. Sven Pischke <i>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf</i>	Dr. Martini-Preis 2019 Else Kröner-Exzellenzstipendium 2019
Prof. Dr. Ralf Bartenschlager <i>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</i>	Heinrich-Pette-Lecture (Ehrevortrag) McGuigan Prize for Distinguished Work in Drug Discovery 2019 Prince Mahidol Award
Dr. Monika Schütz <i>Eberhard Karls Universität Tübingen</i>	DGHM-Förderpreis
Julia Matthias <i>Technische Universität München</i>	Egon-Macher-Preis
Dr. Ute Klarmann-Schulz <i>Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn</i>	Forschungspreis „BONFOR“ der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn
Dr. Anna Müller <i>Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn</i>	Robert-Koch-Preis für Postdoktorandinnen und Postdoktoranden
Prof. Dr. Gülşah Gabriel <i>Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie</i>	DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung
Prof. Dr. Stefan Niemann <i>Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum</i>	DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung

DZIF in Zahlen



FLEXFUNDS*

28 Zahl der FlexFunds-Anträge, die im Jahr 2019 bewilligt wurden
2.560.749 Euro Budget. Dies entspricht
6 % des jährlichen DZIF-Budgets

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



WORKSHOPS UND SYMPOSIEN

26



PROGRAMME DER DZIF-ACADEMY

18 Clinical Leave Stipendiaten

07 MD/PhD Stipendiaten

12 Maternity Leave Stipendiaten

77 MD Stipendiaten

06 Lab Rotations

18 Travel Grants



PUBLIKATIONEN MIT DZIF-AFFILIATION

567

PUBLIKATIONEN MIT IMPACT FACTOR >10

58





KONFERENZBEITRÄGE

464

PATENTE UND
SCHUTZRECHTE

46

INDUSTRIE-
KOOPERATIONEN

6



PRESSEMITTEILUNGEN

30

DATEN- UND
BIOBANKEN

42



KLINISCHE STUDIEN

45

KONFIRMATORISCHE
PRÄKLINISCHE
STUDIEN

15



KOHORTEN

47

ZAHL DER
WEBSITE-BESUCHER*

88.235

*Im Zeitraum vom 01.05 bis 31.12.2019
(nach dem Website-Relaunch)

Wissenschaftliche Erfolge 2019

Im Folgenden finden Sie ausgewählte Publikationen aus dem Jahr 2019 (Impact Factor über 10*). Die vollständige Liste der Publikationen kann auf der DZIF-Website eingesehen werden.

GRUNDLAGENFORSCHUNG

1. Alanjary M, Steinke K, Ziemert N (2019) *AutoMLST: an automated web server for generating multi-locus species trees highlighting natural product potential*. **Nucleic Acids Res**, 47(W1): W276–W282
2. Bacher P, Hohnstein T, Beerbaum E, Rocker M, Blango MG, Kaufmann S, Rohmel J, Eschenhagen P, Grehn C, Seidel K, Rickerts V, Lozza L, Stervbo U, Nienen M, Babel N, Milleck J, Assenmacher M, Cornely OA, Ziegler M, Wisplinghoff H, Heine G, Worm M, Siegmund B, Maul J, Creutz P, Tabeling C, Ruwwe-Glosenkamp C, Sander LE, Knosalla C, Brunke S, Hube B, Kniemeyer O, Brakhage AA, Schwarz C, Scheffold A (2019) *Human Anti-fungal Th17 Immunity and Pathology Rely on Cross-Reactivity against Candida albicans*. **Cell**, 176(6): 1340–1355.e15
3. Blin K, Shaw S, Steinke K, Villebro R, Ziemert N, Lee SY, Medema MH, Weber T (2019) *antiSMASH 5.0: updates to the secondary metabolite genome mining pipeline*. **Nucleic Acids Res**, 47(W1): W81–W87
4. Deng L, Jiang W, Wang X, Merz A, Hiet MS, Chen Y, Pan X, Jiu Y, Yang Y, Yu B, He Y, Tu Z, Niu J, Bartenschlager R, Long G (2019) *Syntenin regulates hepatitis C virus sensitivity to neutralizing antibody by promoting E2 secretion through exosomes*. **J Hepatol**, 71(1): 52–61
5. Estibariz I, Overmann A, Ailloud F, Krebes J, Josenhans C, Suerbaum S (2019) *The core genome m5C methyltransferase JHP1050 (M.Hpy99III) plays an important role in orchestrating gene expression in Helicobacter pylori*. **Nucleic Acids Res**, 47(5): 2336–2348
6. Fritz A, Hofmann P, Majda S, Dahms E, Droge J, Fiedler J, Lesker TR, Belmann P, DeMaere MZ, Darling AE, Sczyrba A, Bremges A, McHardy AC (2019) *CAMISIM: simulating metagenomes and microbial communities*. **Microbiome**, 7(1): 17
7. Gassen NC, Niemeyer D, Muth D, Corman VM, Martinelli S, Gassen A, Hafner K, Papies J, Mösbauer K, Zellner A, Zannas AS, Herrmann A, Holsboer F, Brack-Werner R, Boshart M, Müller-Myhsok B, Drosten C, Müller MA, Rein T (2019) *SKP2 attenuates autophagy through Beclin1-ubiquitination and its inhibition reduces MERS-Coronavirus infection*. **Nat Commun**, 10(1): 5770
8. Giersch K, Bhadra OD, Volz T, Allweiss L, Riecken K, Fehse B, Lohse AW, Petersen J, Sureau C, Urban S, Dandri M, Lütgehetmann M (2019) *Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo*. **Gut**, 68(1): 150–157
9. Gräß J, Suárez I, van Gumpel E, Winter S, Schreiber F, Esser A, Hölscher C, Fritsch M, Herb M, Schramm M, Wachsmuth L, Pallasch C, Pasparakis M, Kashkar H, Rybniker J (2019) *Corticosteroids inhibit Mycobacterium tuberculosis-induced necrotic host cell death by abrogating mitochondrial membrane permeability transition*. **Nat Commun**, 10(1): 688
10. Greule A, Izoré T, Iftime D, Tailhades J, Schoppet M, Zhao Y, Peschke M, Ahmed I, Kulik A, Adamek M, Goode RJA, Schittenhelm RB, Kaczmarek JA, Jackson CJ, Ziemert N, Krenske EH, De Voss JJ, Stegmann E, Cryle MJ (2019) *Kistamicin biosynthesis reveals the biosynthetic requirements for production of highly crosslinked glycopeptide antibiotics*. **Nat Commun**, 10(1): 2613
11. Hentzschel F, Mitesser V, Fräschka SA, Krzikalla D, Carrillo EH, Berkhout B, Bártfai R, Mueller AK, Grimm D (2019) *Gene knockdown in malaria parasites via non-canonical RNAi*. **Nucleic Acids Res**, 48(1): e2
12. Herp S, Brugiroux S, Garzetti D, Ring D, Jochum LM, Beutler M, Eberl C, Hussain S, Walter S, Gerlach RG, Ruscheweyh HJ, Huson D, Sellin ME, Slack E, Hanson B, Loy A, Baines JF, Rausch P, Basic M, Bleich A, Berry D, Stecher B (2019) *Mucispirillum schaedleri Antagonizes Salmonella Virulence to Protect Mice against Colitis*. **Cell Host Microbe**, 25(5): 681–694.e8
13. Hoffmann MD, Aschenbrenner S, Grosse S, Rapti K, Domenger C, Fakhiri J, Mastel M, Börner K, Eils R, Grimm D, Niopek D (2019) *Cell-specific CRISPR-Cas9 activation by microRNA-dependent expression of anti-CRISPR proteins*. **Nucleic Acids Res**, 47(13): e75
14. Hubel P, Urban C, Bergant V, Schneider WM, Knauer B, Stukalov A, Scaturro P, Mann A, Brunotte L, Hoffmann HH, Schoggins JW, Schwemmle M, Mann M, Rice CM, Pichlmair A (2019) *A protein-interaction network of interferon-stimulated genes extends the innate immune system landscape*. **Nat Immunol**, 20(4): 493–502
15. Imle A, Kumberger P, Schnellbacher ND, Fehr J, Carrillo-Bustamante P, Ales J, Schmidt P, Ritter C, Godinez WJ, Müller B, Rohr K, Hamprecht FA, Schwarz US, Graw F, Fackler OT (2019) *Experimental and computational analyses reveal that environmental restrictions shape HIV-1 spread in 3D cultures*. **Nat Commun**, 10(1): 2144

16. Kaur P, Rausch M, Malakar B, Watson U, Damle NP, Chawla Y, Srinivasan S, Sharma K, Schneider T, Jhingan GD, Saini D, Mohanty D, Grein F, Nandicoori VK (2019) *LipidII interaction with specific residues of Mycobacterium tuberculosis PknB extracytoplasmic domain governs its optimal activation*. **Nat Commun**, 10(1): 1231
17. Lagkouvardos I, Lesker TR, Hitch TCA, Gálvez EJC, Smit N, Neuhaus K, Wang J, Baines JF, Abt B, Stecher B, Overmann J, Strowig T, Clavel T (2019) *Sequence and cultivation study of Muribaculaceae reveals novel species, host preference, and functional potential of this yet undescribed family*. **Microbiome**, 7(1): 28
18. Lucic B, Chen HC, Kuzman M, Zorita E, Wegner J, Minneker V, Wang W, Fronza R, Laufs S, Schmidt M, Stadhouders R, Roukos V, Vlahovicek K, Filion GJ, Lusic M (2019) *Spatially clustered loci with multiple enhancers are frequent targets of HIV-1 integration*. **Nat Commun**, 10(1): 4059
19. Matthias J, Maul J, Noster R, Meinh H, Chao YY, Gerstenberg H, Jeschke F, Gasparoni G, Welle A, Walter J, Nordström K, Eberhardt K, Renisch D, Donakonda S, Knolle P, Soll D, Grabbe S, Garzorz-Stark N, Eyerich K, Biedermann T, Baumjohann D, Zielinski CE (2019) *Sodium chloride is an ionic checkpoint for human TH2 cells and shapes the atopic skin microenvironment*. **Sci Transl Med**, 11(480): eaau0683
20. Meyer F, Bremges A, Belmann P, Janssen S, McHardy AC, Koslicki D (2019) *Assessing taxonomic metagenome profilers with OPAL*. **Genome Biol**, 20(1): 51
21. Neufeldt CJ, Cortese M, Scaturro P, Cerikan B, Wideman JG, Tabata K, Moraes T, Oleksiuk O, Pichlmair A, Bartenschlager R (2019) *ER-shaping atlastin proteins act as central hubs to promote flavivirus replication and virion assembly*. **Nat Microbiol**, 4(12): 2416-2429
22. Niehrs A, Garcia-Beltran WF, Norman PJ, Watson GM, Hölzemer A, Chapel A, Richert L, Pommerening-Röser A, Körner C, Ozawa M, Martrus G, Rossjohn J, Lee JH, Berry R, Carrington M, Altfield M (2019) *A subset of HLA-DP molecules serve as ligands for the natural cytotoxicity receptor Nkp44*. **Nat Immunol**, 20(9): 1129-1137
23. Norsigian CJ, Pusarla N, McConn JL, Yurkovich JT, Dräger A, Palsson BO, King Z (2019) *BiGG Models 2020: multi-strain genome-scale models and expansion across the phylogenetic tree*. **Nucleic Acids Res**, 48(D1): D402-D406
24. Petrova VN, Sawatsky B, Han AX, Laksono BM, Walz L, Parker E, Pieper K, Anderson CA, de Vries RD, Lanzavecchia A, Kellam P, von Messling V, de Swart RL, Russell CA (2019) *Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immunosuppression after measles*. **Sci Immunol**, 4(41): eaay6125
25. Rausch M, Deisinger JP, Ulm H, Müller A, Li W, Hardt P, Wang X, Li X, Sylvester M, Engeser M, Vollmer W, Müller CE, Sahl HG, Lee JC, Schneider T (2019) *Coordination of capsule assembly and cell wall biosynthesis in Staphylococcus aureus*. **Nat Commun**, 10(1): 1404
26. Rosenbaum M, Gewies A, Pechloff K, Heuser C, Engleitner T, Gehring T, Hartjes L, Krebs S, Krappmann D, Kriegsmann M, Weichert W, Rad R, Kurts C, Ruland J (2019) *Bcl10-controlled Malt1 paracaspase activity is key for the immune suppressive function of regulatory T cells*. **Nat Commun**, 10(1): 2352
27. Schober K, Müller TR, Gökmen F, Grassmann S, Effenberger M, Poltorak M, Stemberger C, Schumann K, Roth TL, Marson A, Busch DH (2019) *Orthotopic replacement of T-cell receptor alpha- and beta-chains with preservation of near-physiological T-cell function*. **Nat Biomed Eng**, 3(12): 974-984
28. Tett A, Huang KD, Asnicar F, Fehlner-Peach H, Pasolli E, Karcher N, Armanini F, Manghi P, Bonham K, Zolfo M, De Filippis F, Magnabosco C, Bonneau R, Lusingu J, Amuasi J, Reinhard K, Rattei T, Boulund F, Engstrand L, Zink A, Collado MC, Littman DR, Eibach D, Ercolini D, Rota-Stabelli O, Huttenhower C, Maixner F, Segata N (2019) *The Prevotella copri Complex Comprises Four Distinct Clades Underrepresented in Westernized Populations*. **Cell Host Microbe**, 26(5): 666-679.e7
29. Tsooulidis N, Kaw S, Laketa V, Kutscheidt S, Baarlink C, Stolp B, Grosse R, Fackler OT (2019) *T cell receptor-triggered nuclear actin network formation drives CD4(+) T cell effector functions*. **Sci Immunol**, 4(31): eaav1987
30. Wotzka SY, Kreuzer M, Maier L, Arnoldini M, Nguyen BD, Brachmann AO, Berthold DL, Zünd M, Hausmann A, Bakkeren E, Hoces D, Gul E, Beutler M, Dolowschiak T, Zimmermann M, Fuhrer T, Moor K, Sauer U, Typas A, Piel J, Diard M, Macpherson AJ, Stecher B, Sunagawa S, Slack E, Hardt WD (2019) *Escherichia coli limits Salmonella Typhimurium infections after diet shifts and fat-mediated microbiota perturbation in mice*. **Nat Microbiol**, 4(12): 2164-2174
31. Yin Y, Yao H, Doijad S, Kong S, Shen Y, Cai X, Tan W, Wang Y, Feng Y, Ling Z, Wang G, Hu Y, Lian K, Sun X, Liu Y, Wang C, Jiao K, Liu G, Song R, Chen X, Pan Z, Loessner MJ, Chakraborty T, Jiao X (2019) *A hybrid sub-lineage of Listeria monocytogenes comprising hypervirulent isolates*. **Nat Commun**, 10(1): 4283

PRÄKLINISCHE FORSCHUNG

1. Banda DH, Perin PM, Brown RJP, Todt D, Solodenko W, Hoffmeyer P, Sahu KK, Houghton M, Meuleman P, Müller R, Kirschning A, Pietschmann T (2019) *A central hydrophobic E1 region controls the pH range of hepatitis C virus membrane fusion and susceptibility to fusion inhibitors*. **J Hepatol**, 70(6): 1082-1092
2. Bitschar K, Sauer B, Focken J, Dehmer H, Moos S, Konnerth M, Schilling NA, Grond S, Kalbacher H, Kurschus FC, Götz F, Krismer B, Peschel A, Schitteck B (2019) *Lugdunin amplifies innate immune responses in the skin in synergy with host- and microbiotaderived factors*. **Nat Commun**, 10(1): 2730
3. Gärtner K, Luckner M, Wanner G, Zeidler R (2019) *Engineering extracellular vesicles as novel treatment options: exploiting herpesviral immunity in CLL*. **J Extracell Vesicles**, 8(1): 1573051

4. Imai Y, Meyer KJ, Iinishi A, Favre-Godal Q, Green R, Manuse S, Caboni M, Mori M, Niles S, Ghiglieri M, Honrao C, Ma X, Guo JJ, Makriyannis A, Linares-Otaya L, Böhringer N, Wuisan ZG, Kaur H, Wu R, Mateus A, Typas A, Savitski MM, Espinoza JL, O'Rourke A, Nelson KE, Hiller S, Noinaj N, Schäberle TF, D'Onofrio A, Lewis K (2019) *A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens*. **Nature**, 576(7787): 459-464
5. Le P, Kunold E, Macsics R, Rox K, Jennings MC, Ugur I, Reinecke M, Chaves-Moreno D, Hackl MW, Fetzer C, Mandl FAM, Lehmann J, Korotkov VS, Hacker SM, Kuster B, Antes I, Pieper DH, Rohde M, Wuest WM, Medina E, Sieber SA (2019) *Repurposing human kinase inhibitors to create an antibiotic active against drug-resistant Staphylococcus aureus, persists and biofilms*. **Nat Chem**, 12(2): 145-158
6. Lempp FA, Schlund F, Rieble L, Nussbaum L, Link C, Zhang Z, Ni Y, Urban S (2019) *Recapitulation of HDV infection in a fully permissive hepatoma cell line allows efficient drug evaluation*. **Nat Commun**, 10(1): 2265
7. Schilling NA, Berscheid A, Schumacher J, Saur JS, Konnerth MC, Wirtz SN, Beltrán-Beleña JM, Zipperer A, Krismer B, Peschel A, Kalbacher H, Brötz-Oesterhelt H, Steinem C, Grond S (2019) *Synthetic Lugdunin Analogues Reveal Essential Structural Motifs for Antimicrobial Action and Proton Translocation Capability*. **Angew Chem Int Ed Engl**, 58(27): 9234-9238
8. Wisskirchen K, Kah J, Malo A, Asen T, Volz T, Allweiss L, Wettengel JM, Lutgehetmann M, Urban S, Bauer T, Dandri M and Protzer U (2019) *T cell receptor grafting allows virological control of Hepatitis B virus infection*. **J Clin Invest**, 129(7): 2932-2945
- KLINISCHE FORSCHUNG**
1. Ailloud F, Didelot X, Woltemate S, Pfaffinger G, Overmann J, Bader RC, Schulz C, Malfertheiner P, Suerbaum S (2019) *Within-host evolution of Helicobacter pylori shaped by niche-specific adaptation, intragastric migrations and selective sweeps*. **Nat Commun**, 10(1): 2273
2. Aregay A, Sekyere SO, Deterding K, Port K, Dietz J, Berkowski C, Sarrazin C, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H (2019) *Elimination of Hepatitis C Virus has limited impact on the functional and mitochondrial impairment of HCV-specific CD8+ T cell responses*. **J Hepatol**, 71(5): 889-899
3. Diel R, Kohl TA, Maurer FP, Merker M, Meywald Walter K, Hannemann J, Nienhaus A, Supply P, Niemann S (2019) *Accuracy of whole genome sequencing to determine recent tuberculosis transmission: an 11-year population-based study in Hamburg, Germany*. **Eur Respir J**, 54(5): 1901154
4. Dobaño C, Sanz H, Sorgho H, Dosoo D, Mpina M, Ubillos I, Aguilar R, Ford T, Díez-Padrisa N, Williams NA, Ayestaran A, Traore O, Nhabomba AJ, Jairoce C, Waitumbi C, Agnandji ST, Kariuki S, Abdulla S, Aponte JJ, Mordmüller B, Poku Asante K, Owusu-Agyei S, Tinto H, Campo JJ, Moncunill G, Gyan B, Valim C, Daubenberger C (2019) *Concentration and avidity of antibodies to different circumsporozoite epitopes correlate with RTS,S/AS01E malaria vaccine efficacy*. **Nat Commun**, 10(1): 2174
5. Ehrhardt SA, Zehner M, Krähling V, Cohen-Dvashi H, Kreer C, Elad N, Gruell H, Ercanoglu MS, Schommers P, Gieselmann L, Eggeling R, Dahlke C, Wolf T, Pfeifer N, Addo MM, Diskin R, Becker S, Klein F (2019) *Polyclonal and convergent antibody response to Ebola virus vaccine rVSV-ZEBOV*. **Nat Med**, 25(10): 1589-1600
6. Guo Y, Zhang Y, Gerhard M, Gao JJ, Mejias-Luque R, Zhang L, Vieth M, Ma JL, Bajbouj M, Suchanek S, Liu WD, Ulm K, Quante M, Li ZX, Zhou T, Schmid R, Classen M, Li WQ, You WC, Pan KF (2019) *Effect of Helicobacter pylori on gastrointestinal microbiota: a population-based study in Linqiu, a high-risk area of gastric cancer*. **Gut**, gutjnl-2019-319696
7. Jakob CEM, Stecher M, Classen AY, Hamprecht A, Cornely OA, Vehreschild JJ (2019) *Association Between Prescribed Opioids and Infections in Patients Neutropenia and Cancer*. **JAMA Intern Med**, 180(2): 320-322
8. Jandus P, Boligan KF, Smith DF, de Graauw E, Grimbacher B, Jandus C, Abdelhafez MM, Despont A, Bovin N, Simon D, Rieben R, Simon HU, Cummings RD, von Gunten S (2019) *The architecture of the IgG anti-carbohydrate repertoire in primary antibody deficiencies*. **Blood**, 134(22): 1941-1950
9. Jensen SB, Fahnøe U, Pham LV, Serre SBN, Tang Q, Ghanem L, Pedersen MS, Ramirez S, Humes D, Pihl AF, Filskov J, Sølund CS, Dietz J, Fourati S, Pawlotsky JM, Sarrazin C, Weis N, Schønning K, Krarup H, Bukh J, Gottwein JM (2019) *Evolutionary Pathways to Persistence of Highly Fit and Resistant Hepatitis C Virus Protease Inhibitor Escape Variants*. **Hepatology**, 70(3): 771-787
10. Kafetzopoulou LE, Pullan ST, Lemey P, Suchard MA, Ehichioya DU, Pahlmann M, Thielebein A, Hinzmann J, Oestereich L, Wozniak DM, Efthymiadis K, Schachten D, Koenig F, Matjeschek J, Lorenzen S, Lumley S, Ighodalo Y, Adomeh DI, Olokori T, Omomoh E, Omiunu R, Agbukor J, Ebo B, Aiyepada J, Ebhodaghe P, Osiemi B, Ehikhametalar S, Akhilomen P, Airende M, Esumeh R, Muoebonam E, Giwa R, Ekanem A, Igenegbale G, Odigie G, Okonofua G, Enigbe R, Oyakhilome J, Yerumoh EO, Odia I, Aire C, Okonofua M, Atafo R, Tobin E, Asogun D, Akpede N, Okokhere PO, Rafiu MO, Iraoyah KO, Iruolagbe CO, Akhideno P, Erameh C, Akpede G, Isibor E, Naidoo D, Hewson R, Hiscox JA, Vipond R, Carroll MW, Ihekweazu C, Formenty P, Okogbenin S, Ogbaini-Emovon E, Günther S, Duraffour S (2019) *Metagenomic sequencing at the epicenter of the Nigeria 2018 Lassa fever outbreak*. **Science**, 363(6422): 74-77
11. Karimzadeh H, Kiraithe MM, Oberhardt V, Alizei ES, Bockmann J, Schulze zur Wiesch J, Budeus B, Hoffmann D, Wedemeyer H, Cornberg M, Krawczyk A, Rashidi-Alavijeh J, Rodríguez-Frías F, Casillas R, Buti M, Smedile A, Alavian SM, Heinold A, Emmerich F, Panning M, Gostick E, Price DA, Timm J, Hofmann M, Raziorrouh B, Thimme R, Protzer U, Roggendorf M,

- Neumann-Haefelin C (2019) *Mutations in Hepatitis D Virus Allow it to Escape Detection by CD8+ T Cells and Evolve at the Population Level*. **Gastroenterology**, 156(6): 1820-1833
12. Lückel C, Picard F, Raifer H, Campos Carrascosa L, Guralnik A, Zhang Y, Klein M, Bittner S, Steffen F, Moos S, Marini F, Gloury R, Kurschus FC, Chao YY, Bertrams W, Sexl V, Schmeck B, Bonetti L, Grusdat M, Lohoff M, Zielinski CE, Zipp F, Kallies A, Brenner D, Berger M, Bopp T, Tackenberg B, Huber M (2019) *IL-17(+) CD8(+) T cell suppression by dimethyl fumarate associates with clinical response in multiple sclerosis*. **Nat Commun**, 10(1): 5722
13. Schuch A, Salimi Alizee E, Heim K, Wieland D, Kiraithe MM, Kemming J, Llewellyn-Lacey S, Sogukpinar O, Ni Y, Urban S, Zimmermann P, Nassal M, Emmerich F, Price DA, Bengsch B, Luxenburger H, Neumann-Haefelin C, Hofmann M, Thimme R (2019) *Phenotypic and functional differences of HBV core-specific versus HBV polymerase-specific CD8+ T cells in chronically HBV-infected patients with low viral load*. **Gut**, 68(5): 905-915
14. Soon CF, Behrendt P, Todt D, Manns MP, Wedemeyer H, Sällberg Chen M, Cornberg M (2019) *Defining Virus-specific CD8+ TCR Repertoires for Therapeutic Regeneration of T Cells against Chronic Hepatitis E*. **J Hepatol**, 71(4): 673-684
15. Stein-Thoeringer CK, Nichols KB, Lazrak A, Docampo MD, Slingerland AE, Slingerland JB, Clurman AG, Armijo G, Gomes ALC, Shono Y, Staffas A, Burgos da Silva M, Devlin SM, Markey KA, Bajic D, Pinedo R, Tsakmaklis A, Littmann ER, Pastore A, Taur Y, Monette S, Arcila ME, Pickard AJ, Maloy M, Wright RJ, Amoretti LA, Fontana E, Pham D, Jamal MA, Weber D, Sung AD, Hashimoto D, Scheid C, Xavier JB, Messina JA, Romero K, Lew M, Bush A, Bohannon L, Hayasaka K, Hasegawa Y, Vehreschild M, Cross JR, Ponce DM, Perales MA, Giral SA, Jenq RR, Teshima T, Holler E, Chao NJ, Pamer EG, Peled JU, van den Brink MRM (2019) *Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease*. **Science**, 366(6469): 1143-1149
16. Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, Zobel J, Mareika Y, Sharapova S, Karakoc-Aydiner E, Rivière JG, Garcia-Prat M, Moes N, Haerynck F, Gonzales-Granado LI, Santos Pérez JL, Mukhina A, Shcherbina A, Aghamohammadi A, Hammarström L, Dogu F, Haskologlu S, İkinçioğullari AI, Bal SK, Baris S, Kilic SS, Karaca NE, Kutukculer N, Girschick H, Kolios A, Keles S, Uygun V, Stepensky P, Worth A, van Montfrans JM, Peters AMJ, Meyts I, Adeli M, Marzollo A, Padem N, Khojah AM, Chavoshzadeh Z, Stefanija MA, Bakhtiar S, Florkin B, Meeths M, Gamez L, Grimbacher B, Seppänen MR, Lankester A, Gennery AR, Seidel MG (2019) *Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score*. **J Allergy Clin Immunol**, 145(5): 1452-1463
17. Vieira Braga FA, Kar G, Berg M, Carpaij OA, Polanski K, Simon LM, Brouwer S, Gomes T, Hesse L, Jiang J, Fasouli ES, Efremova M, Vento-Tormo R, Talavera-López C, Jonker MR, Affleck K, Palit S, Strzelecka PM, Firth HV, Mahubani KT, Cvejic A, Meyer KB, Saeb-Parsy K, Luinge M, Brandsma CA, Timens W, Angelidis I, Strunz M, Koppelman GH, van Oosterhout AJ, Schiller HB, Theis FJ, van den Berge M, Nawijn MC, Teichmann SA (2019) *A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma*. **Nat Med**, 25(7): 1153-1163
18. von Felden J, Alric L, Pischke S, Aitken C, Schlabe S, Spengler U, Giordani MT, Schnitzler P, Bettinger D, Thimme R, Xhaard A, Binder M, Ayuk F, Lohse AW, Cornelissen JJ, de Man RA, Mallet V (2019) *The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies: A retrospective European cohort study*. **J Hepatol**, 71(3): 465-472
19. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Hardtke S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gurel S, Zeuzem S, Erhardt A, Luth S, Papatheodoridis GV, Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Idilman R, Weber K, Stift J, Wittkop U, Heidrich B, Mederacke I, von der Leyen H, Dienes HP, Cornberg M, Koch A, Manns MP (2019) *Peginterferon alfa-2a plus tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis D (HIDIT-II): a randomised, placebo controlled, phase 2 trial*. **Lancet Infect Dis**, 19(3): 275-286

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),
Karola Neubert & Janna Schmidt (DZIF-Pressestelle),

Bildredaktion: Janna Schmidt & Martina Lienhop (DZIF-Pressestelle)

Layout: www.freisedesign.de

Fotos: Titel: BNITM | S. 3 (v. l. n. r.): DZIF, TU München/Astrid Eckert; Andreas Heddergott, Universität Tübingen, DZIF, HZI/Verena Meier | S. 4: DZIF/Gerhard Kopatz | S. 6: CDC/Cynthia S. Goldsmith; William Bellini | S. 7 (oben): CDC/James Gathany | S. 7 (unten): Justus-Liebig-Universität Gießen/Rolf K. Wegst | S. 8: Medizinische Fakultät der Universität zu Köln | S. 9 (oben): Tropeninstitut München | S. 9 (unten): DZIF | S. 10: BNITM/Miriam Groger | S. 11 (oben): Universitätsklinikum Tübingen/Jana Held | S. 11 (unten): Universitätsklinikum Tübingen | S. 12: Universitätsklinikum Heidelberg | S. 13 (oben): Universität München/Arne Kroidl | S. 13 (unten): Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf/Axel Kirchhof | S. 14: Deutsche Leberstiftung | S. 15 (oben): TU München/Moritz Knolle | S. 15 (unten): TU München/Astrid Eckert | S. 16: Bärbel Stecher | S. 17 (oben): aus Ailloud et al. (2019): S. 3 | S. 17 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 18: TU München/Andreas Heddergott | S. 19 (oben): TU München/Kilian Schober | S. 19 (unten): Medizinische Hochschule Hannover/Karin Kaiser | S. 20: DZIF/scienceRELATIONS | S. 21 (oben): Universität Tübingen/Sebastian N. Wirtz | S. 21 (unten): Universitätsklinikum Frankfurt | S. 22: Universität Bonn/Barbara Frommann | S. 23 (oben): Universität Gießen/Katrina Frieze | S. 23 (unten): HIPS | S. 24 (links oben): Hintergrund: DZIF; Vordergrund: This is Engineering RAEng | S. 24 (rechts oben): Hintergrund: Hyttalo Souza; Vordergrund: iStock.com/Jaruek Chairak | S. 24 (links unten): Paul-Ehrlich-Institut | S. 24 (rechts unten): MedizinFotoKöln | S. 25 (links oben): DZIF/Johanna Brinkel | S. 25 (rechts oben): DZIF/Fabian Grein | S. 25 (links unten): BNITM | S. 25 (rechts unten): Medizinische Hochschule Hannover/Karin Kaiser | S. 26 (links oben): Benjamin Stottmeier | S. 26 (rechts oben): DSMZ | S. 26 (links unten): Universitätsklinikum Heidelberg | S. 26 (rechts unten): DSMZ/Jörg Overmann | S. 27 (links oben): www.istock.com/gorodenkoff | S. 27 (rechts oben): HZI/Verena Meier | S. 27 (links unten): Yamel photographie | S. 27 (rechts unten): Gérard Krause | S. 28: DZIF/Nadja Käding | S. 29: Dominik Buschardt | S. 30 (März): DZG/wirDesign | S. 30 (April): Bärbel Stecher | S. 30 (Mai): Universität Tübingen/Sebastian N. Wirtz | S. 31 (August): Helmholtz Zentrum München/Georg Bornkamm | S. 31 (September): CDC/James Archer | S. 31 (November): DZIF/Gerhard Kopatz | S. 32: DZIF | S. 33 (oben 1): DZIF/Gerhard Kopatz | S. 33 (oben 2): BIOCOCOM AG | S. 33 (rechts unten): DZIF/Sascha Gramann | S. 34: IDT Biologika/Hartmut Bösenner | 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 2020

Informieren Sie sich auch auf



LinkedIn