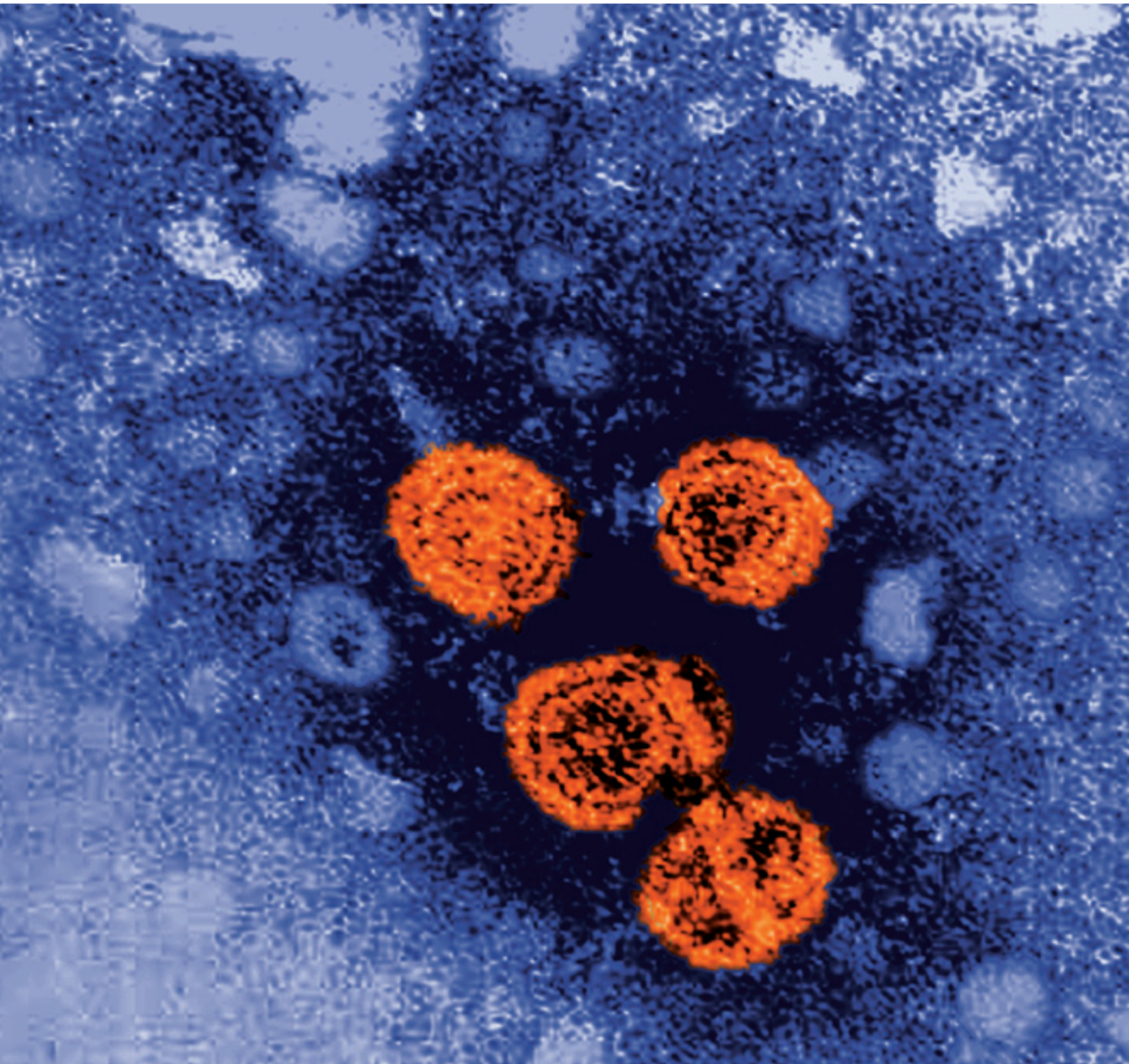


DEUTSCHES ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

Jahresbericht 2016



Titelbild: Hepatitis-B-Virionen (Viruspartikel) orange angefärbt; elektronenmikroskopische Aufnahme.



DZIF-JAHRESBERICHT 2016

Das DZIF auf einen Blick

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) koordiniert translationale Infektionsforschung in Deutschland und richtet sie strategisch aus. Seine Mission ist es, Ergebnisse aus der infektiologischen Grundlagenforschung in die klinische Forschung zu überführen und zu den Patienten zu bringen. 35 DZIF-Forschungseinrichtungen arbeiten gemeinsam gegen die weltweite Bedrohung durch Infektionskrankheiten.



Inhalt

Editorial	3
Über das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung	4

Wissenschaft – Translation im Fokus

Neu auftretende Infektionskrankheiten	6
Tuberkulose	8
Malaria	10
HIV	12
Hepatitis	14
Gastrointestinale Infektionen	16
Infektionen im immungeschwächten Wirt	18
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	20
Neue Antibiotika	22

Forschungsinfrastrukturen

Produktentwicklung	24
Klinische Studienzentren	24
Afrikanische Partner-Institutionen	25
Natürliche Wirkstoff-Bibliothek	25
Biobanken	26
Pathogenbank	26
Bioinformatik	27
Epidemiologie	27
DZIF-Academy	28
Zusammenarbeit im DZIF	29
DZIF-Highlights 2016	30
Wissenschaft und Öffentlichkeit	32
Externe Kooperationen	34
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	37

Daten und Fakten

Organisation und Gremien	38
Standorte und Mitgliedseinrichtungen	41
Finanzen	44
Personal und Auszeichnungen	46
Indikatoren 2016	48
Publikationen	50
Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung	54
Impressum	55

Editorial



Martin Krönke, Ulrike Protzer, Dirk Heinz

In den letzten Jahren hat die zunehmende Bedrohung der Gesundheit der Weltbevölkerung durch die rasche Entwicklung von antimikrobieller Resistenz und durch zahlreiche Virus-epidemien die besondere Aufmerksamkeit von öffentlichen Gesundheitsbehörden und Politik erlangt. Anfang 2017 veröffentlichte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Liste von zwölf Bakteriengruppen, die in der Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika prioritär behandelt werden sollten. Eine DZIF-Wissenschaftlerin an der Universität Tübingen war maßgeblich an der Erstellung dieser Prioritätenliste beteiligt. Das DZIF ist seit 2016 eine von neun Gründungsorganisationen der international agierenden Allianz „CARA“ (Conscience of Antimicrobial Resistance Accountability). CARA will dafür Sorge tragen, dass die auf nationaler Ebene entwickelten Aktionspläne zur Bekämpfung der Antibiotikaresistenz weltweit umgesetzt werden. Die zunehmende Antibiotikaresistenz und der dringende Bedarf für neue Wirkstoffe sind im DZIF seit seiner Gründung ein wichtiger Forschungsschwerpunkt. Gerade im vergangenen Jahr konnten einige erfolgversprechende neue Wirkstoffkandidaten generiert werden. Als Beispiel sei die Entdeckung von „Lugdunin“ genannt, eine völlig neuartige Substanz gegen multiresistente Erreger, die von Bakterien in der menschlichen Nase produziert wird. Und noch ein ganz besonderer Erfolg sei an dieser Stelle hervorgehoben: Der DZIF-Wissenschaftler Ralf Bartenschlager aus Heidelberg wurde mit dem hoch angesehenen Lasker-Award ausgezeichnet.

Ob es um antimikrobielle Resistenzen geht, um AIDS oder Malaria, Tuberkulose oder auch Zika-Viren und Bakterien kennen

keine Ländergrenzen und fordern globales Handeln. Die Zika-Epidemie in Südamerika, bei der DZIF-Wissenschaftler einen bedeutenden Beitrag zur Einschätzung der Gefahrenlage leisteten und die Diagnostik verbesserten, hat einmal mehr die internationale Verantwortung der Wissenschaftler deutlich gemacht. Mit seinen vier afrikanischen Partner-Institutionen hat das DZIF früh interkontinentale Kooperationen aufgebaut. 2016 wurden die afrikanischen Partnerinstitutionen mit der Einrichtung einer DZIF-Professur in Lambaréné, Gabun, konsequent aufgewertet und gestärkt. Diese verlässlichen Allianzen im DZIF ermöglichen klinische Studien und ganz generell konzertierte Aktionen direkt in den epidemischen Gebieten von Ebola, Malaria und anderen vernachlässigten Krankheiten.

Das DZIF ist 2016 als Mitglied der internationalen Product-Development-Partnership „CEPI“ (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations) aufgenommen worden. Zu den Gründern gehören unter anderem der Wellcome Trust sowie die Bill & Melinda Gates Stiftung, die insgesamt ca. 640 Millionen Dollar zusammengetragen haben. Unter der Ägide der WHO will CEPI Impfstoffe gegen zehn Viren mit besonders bedrohlichem pandemischen Potenzial entwickeln, die im Notfall sofort einsatzbereit sind. Ob Antibiotikaresistenzen oder Epidemien – das DZIF übernimmt globale Verantwortung.

Lesen Sie nun, was die DZIF-Wissenschaftler im Jahr 2016 in der translationalen Infektionsforschung bewegen und erreichen konnten. Wir wünschen eine interessante und anregende Lektüre.

Ihr Vorstand des DZIF e.V.

Prof. Dr. Martin Krönke

Prof. Dr. Ulrike Protzer

Prof. Dr. Dirk Heinz

Translation: Das DZIF und seine Mission

Sie kommen überall vor. Sie verbreiten sich rasant. Sie entwickeln sich weiter und widerstehen zunehmend gängigen Wirkstoffen: Infektionserreger sind eine der häufigsten Ursachen für Todesfälle weltweit. Durch Bakterien, Viren, Parasiten und Pilze ausgelöste Erkrankungen stellen eine der größten wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Herausforderungen unserer Zeit dar. Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) begegnet diesen mit einer Mission: der Translation. Die schnellere Überführung von Ergebnissen aus der biomedizinischen Forschung in die Klinik soll Infektionskrankheiten lindern und heilen.

TRANSLATIONAL UND THEMENSPEZIFISCH

Das DZIF bildet eine Brücke zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung: aus dem Reagenzglas zum Patienten, von der Testung zur Therapie. Um diesem Anspruch wissenschaftlich gerecht zu werden, hat das DZIF seine Arbeit dezentral in einem institutionsübergreifenden virtuellen Zentrum organisiert und thematisch strukturiert: In neun Schwerpunkten erforschen Wissenschaftler

und Ärzte Infektionskrankheiten wie „Tuberkulose“, „Malaria“, „HIV“, „Hepatitis“ oder „Gastrointestinale Infektionen“. Andere Forschungsbereiche beschäftigen sich mit bestimmten Problemfeldern wie „Neu auftretende Infektionskrankheiten“, „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ sowie „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“. Im Forschungsschwerpunkt „Neue Antibiotika“ geht es speziell um die Suche und Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen

Außergewöhnliches Ambiente in der Kölner Flora: DZIF-Jahrestagung 2016.



Bakterien. Eine Namensänderung von „Neuartige Antiinfektiva“ hin zu „Neue Antibiotika“ weist auf die zunehmende Fokussierung auf diese Wirkstoffgruppe hin.

SERVICE MIT SYSTEM

Den Wissenschaftlern stehen Experten in acht Translationalen Infrastrukturen zur Seite. Auf diese Service-Einrichtungen können DZIF-Forscher nach Bedarf zurückgreifen. Bei Fragen zur Zulassung und zu klinischem Bedarf berät die „Produktentwicklung“. Die Einheit „Klinische Studienzentren“ koordiniert klinische Studien an Probanden für die Infektiologie. Beim Umgang mit spezieller Software hilft die „Bioinformatik“. Probenmaterial aus Geweben, Körperflüssigkeiten oder Zellen erhalten die Wissenschaftler über DZIF-eigene „Biobanken“. Definierte Bakterienstämme werden von der „Pathogenbank“ gesammelt und analysiert. Die „Natürliche Wirkstoff-Bibliothek“ isoliert, archiviert und testet Naturstoffe; seit 2017 ist sie in den Bereich „Neue Antibiotika“ integriert und stärkt diesen besonders. In Kooperation mit Afrikanischen Partner-Institutionen können DZIF-Kollegen Infektionskrankheiten vor Ort erforschen, die es hierzulande seltener gibt. Seit 2016 unterstützt die Epidemiologie bei Studien zur Verbreitung von Erregern in bestimmten Gebieten oder Bevölkerungsgruppen. Neu hinzugekommen ist Anfang 2017 eine Infrastruktur für „Impfstoffentwicklung“.

HAND IN HAND

Damit der Informations- und Arbeitsfluss in alle Richtungen gelingt, müssen Wissenschaftler und Kliniker über die Grenzen ihrer Einrichtung und ihrer Disziplinen hinweg zusammenarbeiten. Dafür braucht es einen interdisziplinären Austausch, kooperative Strukturen und lösungsorientierte Projektarbeit zwischen Forschung, Entwicklung und Praxis. Wissenschaftler an Universitäten oder Forschungsinstituten, Mitarbeiter aus Behörden und Einrichtungen des öffentlichen Gesundheitsdienstes sowie Ärzte aus Kliniken und Praxen arbeiten eng zusammen. Die Vielfalt dieser Expertise auf dem Gebiet der Infektionsforschung zu bündeln, ist der Leitgedanke des DZIF.

NETZWERK MIT SYSTEM

Die Stärke des DZIF liegt dabei in der integrativen Struktur als enges Netzwerk. Wertvoll sind auch die Querkontakte: Alle beteiligten Universitäten, Kliniken, Forschungsinstitute und Behörden bringen standortübergreifend ihr Know-how aus der Infektionsforschung ein. In den DZIF-eigenen Strukturen, den Forschungsbereichen und Infrastrukturen wird diese Expertise intern gebündelt und koordiniert. Sie kooperieren wiederum mit spezialisierten externen Partnerinstituten, Industrieunternehmen und Ämtern. Darüber hinaus ist das DZIF Bestandteil eines übergeordneten nationalen Verbunds der Deutschen Zentren der Gesundheits-

forschung (DZG). Nicht zuletzt hat sich das DZIF auch als renommiertes Partner in europaweiten und internationalen Forschungsnetzwerken etabliert.

NATIONAL UND INTERNATIONAL

Neben den traditionell begründeten Partnerschaften in Afrika baut das DZIF konsequent seine internationalen Kontakte aus. Für die Tuberkulose-Forschung ist eine Klinik in Rumänien in das Netzwerk eingebunden worden. Gemeinsam mit dem französischen Institut INSERM (Institut National de la santé et de la recherche médicale) arbeitet das DZIF an HIV und Hepatitis. Das DZIF ist außerdem eine von neun Gründungsorganisationen von CARA (*Conscience of Antimicrobial Resistance Accountability*): Die internationale Allianz will dafür Sorge tragen, dass auch in Zukunft wirksame Antibiotika weltweit zur Verfügung stehen. Das DZIF engagiert sich darüber hinaus in der neu gegründeten Impfstoff-Initiative CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*). Nach den Erfahrungen mit Ebola, Zika und MERS will CEPI Impfstoffe entwickeln, die im Notfall sofort einsatzbereit sind.

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

- Produktentwicklung
- Klinische Studienzentren
- Afrikanische Partner-Institutionen
- Natürliche Wirkstoff-Bibliothek (bis Ende 2016)
- Pathogenbank (ab 2016)
- Biobanken
- Bioinformatik
- Epidemiologie (ab 2016)
- Impfstoffentwicklung (ab 2017)
- DZIF-Academy

Auf Unerwartetes vorbereiten

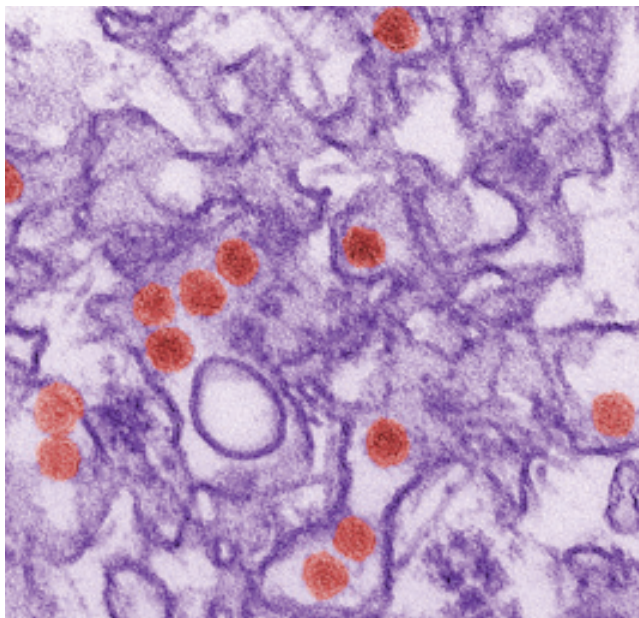
Die Auslöser neuer Infektionskrankheiten sind oft Viren wie Zika, MERS oder auch Ebola. Sie können vom Tier auf den Menschen übertragen werden und unerwartete Krankheiten auslösen. In dicht besiedelten Gebieten kann die Übertragung von eher seltenen Viren dann schnell zu einer Epidemie führen. Um die Ausbreitung einer Infektion einzudämmen, ist ein schnelles und koordiniertes Handeln nötig. Wissenschaftler aus Forschung, Klinik und öffentlichem Gesundheitsdienst arbeiten hierfür eng zusammen.

DZIF-Forscher im Schwerpunkt „Neu auftretende Infektionskrankheiten“ entwickeln Infrastrukturen und Plattformen, um bei Ausbrüchen zügig Diagnostika, Impfstoffe

und antivirale Medikamente gegen neue Viren entwickeln und bereitstellen zu können. Die nationale und internationale Vernetzung von Experten spielt dabei eine entscheidende Rolle.

Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurde eine Isolierstation für infizierte Patienten eingerichtet.





Zika-Viruspartikel (rot), festgehalten im Elektronenmikroskop.

AUF DIE RICHTIGE DIAGNOSTIK KOMMT ES AN

Eine zuverlässige Diagnostik ist zum Beispiel bei Verdacht auf eine Zika-Infektion wichtig, insbesondere für Schwangere. Das Virus kann schwere Fehlbildungen des kindlichen Gehirns verursachen, zu Fieber und entzündlichen Beschwerden bei Erwachsenen führen. Bei akuten Infektionen wird für die medizinische Diagnostik oft der Nachweis viraler RNA in Blut und Urin genutzt. Doch zahlreiche Infektionen werden nicht erkannt, weil das Ergebnis durch zu geringe Virusmengen verfälscht wurde. Um diese Unsicherheit zu beheben, haben DZIF-Wissenschaftler am Standort Bonn-Köln die sechs gebräuchlichsten Tests auf ihre Empfindlichkeit überprüft. Diese Tests weisen das Erbgut des Erregers kurz nach der Infektion mithilfe von Echtzeit-Reverse Transkription (RT)-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nach. Doch je nach Test, so die Ergebnisse, könnten 5 bis 50 Prozent der Patienten falsch beurteilt werden, wenn man die Diagnostik nicht durch Antikörper-Tests erweitert. „Wir wollten mit unserer Studie zeigen, dass ein negativer PCR-Test nicht immer eine verlässliche Aussage liefern kann“, erklärte Prof. Jan Felix Drexler. Die Forscher an der Universität Bonn entwickelten daher optimierte PCR-Tests und eine neuartige Kontrolle, die auch eine quantitative Bestimmung des Virus ermöglichen.

FÜR EINE EBOLA-EPIDEMIE BESSER GEWAPPNET

Das Ebola-Virus kann zu Fieber, Erbrechen, Durchfall, inneren Blutungen und Organversagen führen. Unbehandelt verläuft die hochansteckende Krankheit in zwei von drei Fällen tödlich. Drei Jahre nach der Ebola-Epidemie in Westafrika ist ein wirksamer Impfstoff gefunden. An der erfolgreichen Erprobung der in Kanada entwickelten Vakzine rVSV-ZEBOV beteiligten sich auch DZIF-Forscher an den Standorten Hamburg-Lübeck-Borstel-Riems, Gießen-Marburg-Langen und Tübingen. Als Teil eines WHO-Experten-

Teams testeten sie den potenziellen Impfstoff erstmals am Menschen. Insgesamt wurden 158 freiwillige gesunde Erwachsene in Hamburg, Genf (Schweiz), Lambaréné (Gabun) und Kilifi (Kenia) geimpft und untersucht. „Die Ergebnisse zu Verträglichkeit, Sicherheit und Immunantwort sind sehr vielversprechend“, erklärte Prof. Marylyn Addo. Als Infektionsmedizinerin leitete sie die Studie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Die gegen das Virus gebildeten Antikörper waren sechs Monate später noch nachweisbar. Eine einmalige Impfung damit könnte bereits beim nächsten Ausbruch vor Ebola schützen.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

- Vorbereitung einer klinischen Phase-I-Studie (First-in-Man) eines MVA-basierten Impfstoffkandidaten gegen MERS-Coronavirus.
- Präklinische Evaluation einer Substanz mit Breitbandwirkung gegen Enteroviren, Alpha- und Beta-Coronaviren.
- ① Aufbau einer Sammlung für Zecken-, Nutz- und Haustierproben zur Virusdetektion.

① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Durchführung einer klinischen Phase-1-Studie First-in-Man mit dem 2016 produzierten MVA-MERS S-Prüfmedikament.
- Testung von *Cyclosporin-Analoga* und *Silvestrol* im Tiermodell auf antivirale Wirkung gegen Coronaviren.
- Vorbereitung eines FlexFund-Antrags zur Verstärkung der Internationalisierung des DZIF durch eine klinische Studie in den Afrikanischen Partner-Institutionen.



Koordinator:

Prof. Dr. Stephan Becker

Marburg

Flexible Behandlung gegen anpassungsfähige Bakterien

Tuberkulose (TB) ist die häufigste zum Tode führende Infektionskrankheit weltweit. Im Jahr 2015 erkrankten mehr als 10,4 Millionen Menschen erstmals an einer TB; 1,8 Millionen Patienten verstarben an dieser Erkrankung. Auslöser sind sogenannte Mycobakterien, die eine Lungenerkrankung verursachen und sich auf weitere Organe ausbreiten können. DZIF-Wissenschaftler im Forschungsbereich „Tuberkulose“ verfolgen die Evolution und Ausbreitung bestimmter Erregervarianten, entwickeln Diagnostika mit Biomarkern, neue Medikamente und individuelle Behandlungskonzepte.

Bei der Behandlung der Tuberkulose stellen diejenigen TB-Bakterienstämme, die gegen eines oder mehrere Antibiotika unempfindlich sind, eine große Herausforderung dar. Solche resistenten Stämme verbreiten sich zunehmend in Osteuropa, Asien und Afrika. Die Behandlung der Betroffenen ist teuer, zeitaufwändig und nur in der Hälfte der Fälle erfolgreich. In den am stärksten betroffenen Gebieten erschweren Co-Infektionen mit HIV und ein

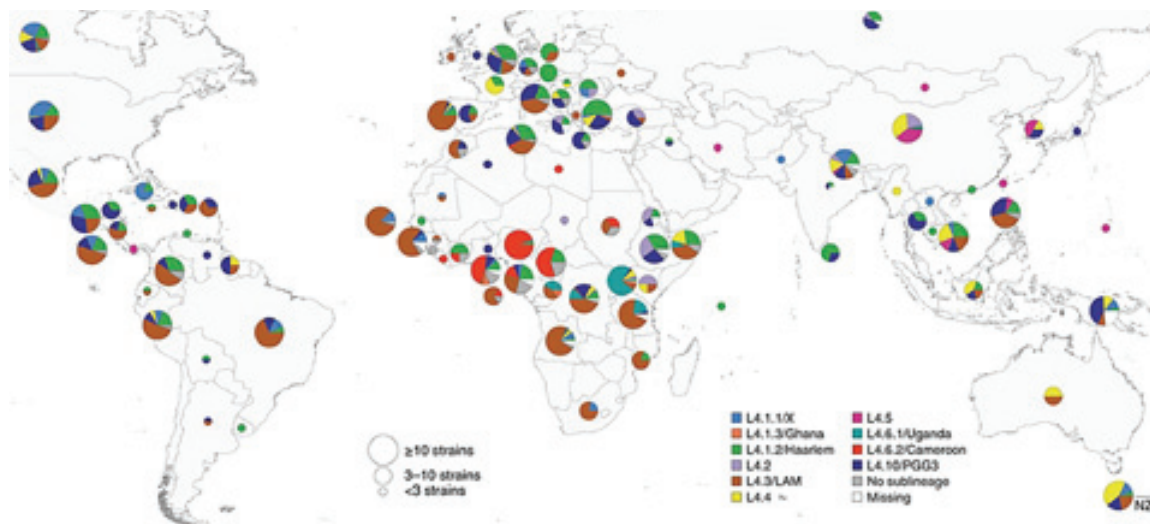
Mangel an Ressourcen die Therapie. Zudem gibt es keinen wirksamen Impfstoff und wenig neue Medikamente.

ANPASSUNGSSTRATEGIE AUFGEDECKT

DZIF-Wissenschaftler aus München und Borstel untersuchten in einem internationalen Team aus 75 Wissenschaftlern die globale Verbreitung von TB-Erregern. Die genetische Analyse der Erreger-Stämme von mehreren Tausend Patienten zeigte:

Das Röntgenbild der Lunge ist nach wie vor ein wichtiges Bewertungskriterium für Tuberkulose.





Wissenschaftler können die globale Verbreitung von verschiedenen TB-Stämmen anhand von genetischen Analysen ermitteln. Nach: Nat Genet 2016, 48(12):1535-1543

Tuberkulosebakterien sind in unterschiedlicher Weise an ihre Wirtspopulationen angepasst: „Spezialisten“ verbreiten sich nur in gewissen Regionen, „Generalisten“ dagegen weltweit. Diese Variation basiert auf genetischen Unterschieden. „Generalisten können damit sehr viel flexibler auf das Immunsystem unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen reagieren“, erklärt Prof. Stefan Niemann vom Forschungszentrum Borstel. Sie haben ihre molekulare Strategie angepasst und können sich dadurch global ausbreiten. Je ausgeklügelter TB-Bakterien ihre genetische Ausstattung adaptieren, desto schwieriger wird es, ein Mittel gegen sie zu finden. Das könnte die Entwicklung wirksamer Impfstoffe und Medikamente gegen Tuberkulose weiter erschweren.

BESSERE HEILUNGSCHENCEN GEGEN MULTIRESISTENTE ERREGER

Als gering gelten insbesondere die Heilungschancen für Patienten, die an einer multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) erkranken. Nach den üblichen WHO-Kriterien können hiervon nur 31 Prozent in Europa geheilt werden. Ein internationales Experten-Team unter Koordination von DZIF-Wissenschaftlern hat diese Einschätzung in einer Studie überprüft. Gemeinsam mit Ärzten des europäischen Tuberkulosenetzwerks TB-NET zeichneten sie fünf Jahre lang Therapieverläufe von 380 Patienten an 23 Behandlungszentren in Europa auf. Hierfür entwickelten sie einfache und aussagekräftige Kriterien und modifizierten die von der WHO verwendeten Kriterien. Als „geheilt“ bezeichneten sie danach diejenigen Betroffenen, die sechs Monate nach Therapiebeginn keine Bakterien mehr aufwiesen und ein Jahr nach Therapieende keinen Rückfall hatten. „Diese Kriterien sind einfacher zu ermitteln und die Ergebnisse stimmiger“, erklärte Studienkoordinator Prof. Christoph Lange vom Forschungszentrum Borstel. Durch eine individuelle Behandlung, so zeigten die Therapieverläufe, gäbe es deutlich bessere Heilungschancen gegen multiresistente Tuberkulose-Erreger – aber noch keine Entwarnung.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

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



ZIELE FÜR 2017

- 🕒 Das Erbgut spezifischer Tuberkulose-Erreger der Patienten soll exakt bestimmt werden, um die Behandlung individuell anzupassen.
- 🕒 Identifizierung von Kandidaten-Biomarkern, um die Dauer der M/XDR-TB-Therapie zu individualisieren.
- 🕒 Es soll ein klinisches Phase-I-Protokoll des potenziellen Tuberkulose-Medikaments beim BfArM eingereicht werden.



Koordinator:
Prof. Dr. Stefan Niemann
Borstel

Molekulare Mechanismen erkannt

Malaria zählt nach wie vor zu den gefährlichsten Infektionskrankheiten. Auch wenn die Sterblichkeit seit 2010 um rund ein Drittel sank, schätzt die WHO weltweit 212 Millionen Erkrankte und 429.000 Todesfälle jährlich. 90 Prozent der Fälle ereignen sich in Afrika, überwiegend bei Kindern unter fünf Jahren. Auslöser der Tropenkrankheit sind Parasiten, sogenannte Plasmodien, die durch den Stich von Mücken übertragen werden. Typisch für eine Malaria-Erkrankung ist ein Wechsel zwischen Fieber und fieberfreien Phasen.

Malaria-Parasiten gelangen über den Stich infizierter Mücken in den Menschen, wo sie rote Blutkörperchen befallen. Die durch *Plasmodium falciparum* ausgelöste Malaria tropica führt öfter zu Komplikationen, schweren und tödlichen Verläufen als andere Formen. Verantwortlich dafür ist, dass die Parasiten spezielle Proteine an die Oberfläche

befallener roter Blutkörperchen transportieren. Damit heften sie sich an die Wände kleiner Blutgefäße. Die befallenen Blutzellen können nicht mit dem Blutstrom weggespült und in der Milz herausgefiltert werden – so überleben die Parasiten. Doch die gebundenen Blutkörperchen verstopfen kleine Gefäße, stören die Durchblutung und die Organfunktion.

Die Entwicklung eines Impfstoffs gegen Malaria ist ein wichtiges Ziel der Forscher im DZIF.

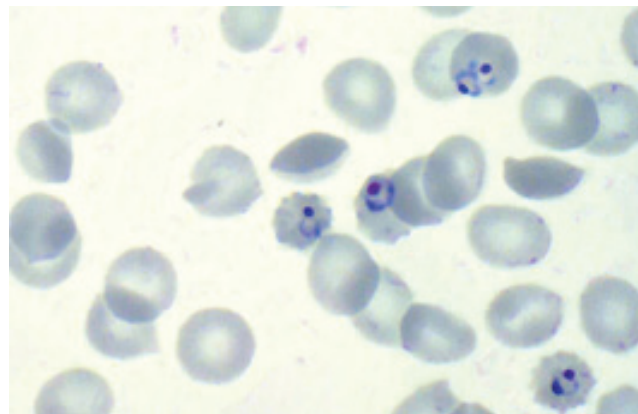


GRUNDLAGEN DER GENAKTIVITÄT AUFGEKLÄRT

„Die molekularen Mechanismen einer Malaria-Erkrankung konnten bisher nur unzureichend am Menschen geklärt werden“, erklärt Dr. Anna Bachmann vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg. Das für die krankheits-erregenden Eigenschaften des Parasiten verantwortliche Oberflächenprotein PfEMP1 ist im Parasiten auf sogenannten *var*-Genen gespeichert. Da in jedem Parasiten-Genom circa 60 Kopien dieser Gene vorliegen, können nacheinander verschiedene Protein-Varianten produziert werden, wodurch sich der Parasit der menschlichen Immunabwehr entziehen kann. Bachmann analysierte diesen Prozess erstmals an 18 Probanden, die noch keine Malaria hatten und sich einer kontrollierten Infektion mit *P. falciparum* aussetzten. Die Studie zeigte, dass in der Frühphase der Infektion in jedem Probanden nahezu die gleichen *var*-Gene abgerufen wurden: So wurden überwiegend *var*-Gene aktiviert, die an den Enden der Parasiten-Chromosomen lokalisiert sind. „Die Ergebnisse dieser In-vivo-Untersuchungen unterscheiden sich von denen in der Petrischale“, betont Bachmann. Parasiten, die zuvor in der Petrischale gezüchtet und zur Infektion der Mücken und letztendlich der Probanden verwendet wurden, zeigten ein deutlich anderes Aktivitätsmuster der *var*-Gene. Daraus schließen die Forscher, dass der Parasit nach der Übertragung auf den Menschen eine Art „Programm“ zur Aktivierung seiner Gene abrufen. Die Ergebnisse der Analyse am Menschen könnten eine gezieltere Entwicklung zukünftiger Therapie-Ansätze ermöglichen.

MIT RADIKALEN GEGEN RADIKALE ERREGER

Mit möglichen Therapie-Ansätzen beschäftigten sich DZIF-Wissenschaftler Professor Michael Lanzer und sein Team am Universitätsklinikum Heidelberg. Die Wissenschaftler konnten einen bekannten Schutzmechanismus vor schwerer Malaria aufklären: Ausgangspunkt war die Beobachtung, dass Patienten mit der in Afrika häufigen Sichelzellenanämie keine schwere Malaria entwickelten. Damit hatten die Forscher den Hinweis, dass die für diese Krankheit charakteristische Veränderung des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin eine Rolle spielen könnte. Irreversibel oxidierte Produkte des roten Blutfarbstoffs, wie z. B. Ferryl-Hämoglobin, kommen bei ihnen häufiger vor. Ferryl-Hämoglobin stört den Transport der parasitären Haftproteine und damit die Bindung der roten Blutkörperchen an die Gefäßwände. Auf der Suche nach einem künstlichen Auslöser für diesen Schutzmechanismus stießen die Forscher auf Sauerstoffradikale. Mäuse, die mit dem Nahrungsergänzungsmittel Menadion behandelt wurden, bildeten solche Sauerstoffradikale und waren vor einer schweren Malaria geschützt. „Auf dieser Basis könnte ein Wirkstoff gegen schwere Malaria entwickelt werden“, hofft Lanzer.



Der Malaria-Parasit *Plasmodium falciparum* (dunkelblau) hat menschliche Blutzellen befallen.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

➊ Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

➋ Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Das Tübinger Impfschema für Malaria soll weiter verbessert werden, eine Erstanwendung in Afrika ist geplant.
- Der Wirk- bzw. Resistenzmechanismus des experimentellen Malaria-Wirkstoffes wird weiter erforscht.
- Anhand von gut definierten klinischen Proben werden diagnostische Biomarker gesucht, die eine Differenzierung von Malaria und Sepsis bei erkrankten Kindern und Jugendlichen aus Afrika ermöglichen.



Koordinator:

Prof. Dr. Peter Kreamsner

Tübingen

Hoffnung auf Heilung

37 Millionen Menschen auf der Welt leben mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), dem Auslöser der Immunschwäche AIDS. Das Virus ist nach wie vor einer der größten Killer unter den Infektionskrankheiten.

Über eine Million Infizierte weltweit sterben jährlich daran.

Die Verbreitung variiert zwischen verschiedenen Ländern:

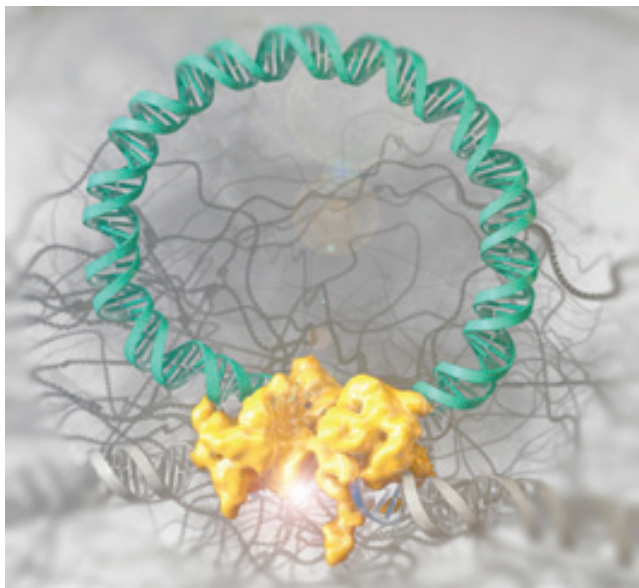
Fast 70 Prozent der HIV-Positiven leben in Afrika südlich der Sahara.

Dank der Entwicklung antiretroviraler Therapien im letzten Jahrzehnt ist HIV/AIDS in den Industrienationen eine behandelbare chronische Krankheit geworden. Trotz verbessertem Zugang zu Therapien auch in ökonomisch benachteiligten Regionen werden weltweit nur 46 Prozent der

Betroffenen mit diesen Therapien versorgt. Zudem gibt es noch kein Heilmittel und keinen Impfstoff gegen das Virus. DZIF-Forscher im Schwerpunkt „HIV“ konzentrieren ihre Forschungen auf Heilung und auf die Minderung der Viruslast und der viralen Reservoirs.

Laborarbeit in Afrika: Das Mbeya Medical Research Centre (MMRC) in Tansania ist ein wichtiger Partner des DZIF für klinische Studien zu HIV und Tuberkulose.





Die Brec1-Rekombinase (gelb) schneidet das HIV-Genom aus dem Erbgut infizierter Zellen heraus.

ENTFERNUNG OHNE NEBENWIRKUNGEN

Mit den derzeitigen Medikamenten kann HIV zwar unterdrückt, aber nicht vollständig zerstört werden. Denn das Virus hat sein Erbgut geschickt als sogenanntes Provirus in der Wirts-DNA versteckt. Auch bei langfristiger Behandlung bleibt das Erreger-Erbgut also im menschlichen Zellkern und wird bei Abbruch der Therapie wieder aktiv. Bisherige Versuche, das Provirus aus der DNA infizierter Wirtszellen herauszuschneiden, waren wenig effizient oder verursachten Nebenwirkungen. Ein Team von DZIF-Forschern des Heinrich-Pette-Instituts (HPI) in Hamburg und der TU Dresden haben nun ein Enzym, eine spezifische Rekombinase, entwickelt. Wie eine molekulare Schere schneidet die Designer-Rekombinase Brec1 die HIV-Gene aus dem Erbgut infizierter Zellen heraus und entfernt sie. Brec1 wirkt bei 90 Prozent aller bisher bekannten und klinisch relevanten HI-Viren ohne Nebeneffekte. „Unsere Ergebnisse stellen die Grundlage für erste klinische Studien zur Heilung von HIV-Patienten dar“, erklärt Prof. Joachim Hauber vom HPI. Erste klinische Studien stehen in absehbarer Zeit in Hamburg bevor.

AUFKLÄRUNG ZUR VERBREITUNG

Seit Beginn der HIV-Epidemie untersuchen Forscher, warum sich HIV in Afrika stärker verbreitet als anderswo. DZIF-Wissenschaftler der LMU München und ihres afrikanischen Partnerinstituts in Tansania sowie der Uniklinik Bonn fanden im Rahmen einer Kohorten-Studie einen Zusammenhang zwischen der Empfänglichkeit für HIV und der Infektion mit dem Fadenwurm *Wuchereria bancrofti*. Der in Afrika vorkommende Wurm verursacht eine Erkrankung der Lymphgefäße. Bei schweren Verläufen kann es infolge eines Lymphstaus zur Elephantiasis, einer abnormen Vergrößerung von Körperteilen, kommen. Unter den rund 1000 HIV-negativen Studienteilneh-

mern im Südwesten Tansanias infizierten sich im Verlauf der 4-jährigen Beobachtungszeit insgesamt 32 mit HIV. „Patienten mit Wurminfektion hatten im Vergleich zu den wurmfreien Studienteilnehmern ein 2-3-fach erhöhtes Risiko für eine HIV-Ansteckung“, erklärt Dr. Inge Kroidl von der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin am LMU-Klinikum. „Mit der Bestätigung dieser lang gehegten Hypothese fängt die Arbeit erst an“, betont Prof. Michael Hoelscher, Leiter des Tropeninstitutes in München. Am Universitätsklinikum Bonn entwickelt das Team um Prof. Achim Hörauf, der seit Jahren an Fadenwürmern forscht, bereits ein wirksames Medikament gegen die Parasiten.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

● Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Vorbereitende (nicht-klinische) Untersuchungen zur Durchführung einer ersten klinischen Studie zur HIV-Entfernung.
- Das Maushaus in Köln nimmt seinen Betrieb für präklinische Studien zu HIV auf.
- Eröffnung des Forschungsneubaus „Center for Integrative Infectious Disease Research (CIID)“ mit einer europaweit einmaligen Image-Plattform für die HIV-Forschung.



Koordinator:

Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich

Heidelberg

Neue Heilmittel für Hepatitis

Weltweit sind etwa 400 Millionen Menschen mit dem Hepatitis B- (HBV), C- (HCV) und/ oder D-Virus (HDV) chronisch infiziert. Die oft schleichend verlaufende Infektion greift die Leberzellen an, kann zu Leberzirrhose und Krebs führen. Der WHO zufolge ist die Virushepatitis für 1,3 Millionen Todesfälle jährlich verantwortlich und wird als globale Gesundheitsgefahr angesehen.

Zwar gibt es gegen HBV eine vorbeugende Impfung sowie gegen HBV und HCV wirksame antivirale Medikamente. Doch weniger als ein Viertel der Infizierten wird diagnostisch erfasst und ein noch geringerer Teil behandelt. Selbst in Ländern mit guter Gesundheitsversorgung ist die

Therapie begrenzt: Bisherige Medikamente gegen Hepatitis B können die Erkrankung lindern, aber selten heilen, und gegen Hepatitis D gibt es bisher keine kausale Therapie. Eine verbesserte Diagnostik, die erleichterte Behandlung und die Entwicklung neuer Medikamente sind vonnöten.

In Laboruntersuchungen kann eine Virushepatitis nachgewiesen werden.

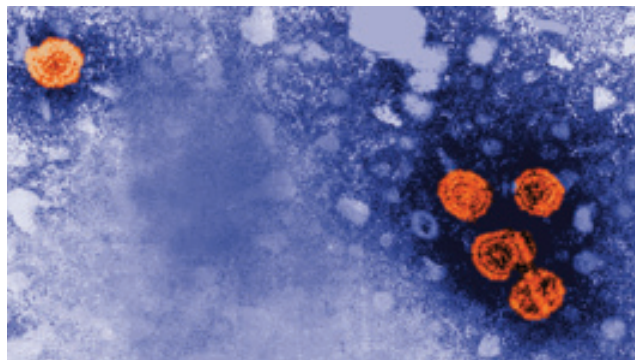


GRUNDLAGEN ZUR GEZIELTEN BEHANDLUNG GEKLÄRT

DZIF-Wissenschaftler am Institut für Virologie, Helmholtz Zentrum München und TU München, erforschen die Wechselwirkung zwischen HBV und menschlichem Immunsystem auf molekularer Ebene. „Im Mittelpunkt unserer Untersuchung steht die Virus-cccDNA, eine besondere DNA-Struktur, die nach der Infektion mit HBV in den Leberzellen überdauert“, erklärt Doktorandin Daniela Stadler. Gegen diese gehen HBV-spezifische T-Zellen des Immunsystems vor: Sie schütten die Signalstoffe Interferon- γ (IFN γ) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) aus. In der Folge kommt es zu einer Reduktion der Virus-cccDNA, ohne dass die Leberzellen zerstört werden. In ihrer Studie klärten die Wissenschaftler den Wirkmechanismus bei dieser Art von DNA-Reduktion auf: Die Signalstoffe der T-Zellen aktivieren APOBEC3-Enzyme, die Bausteine der Virus-DNA verändern, und weitere Proteine, die die Persistenzform des Virus degradieren. „Dieser Effekt hemmt das Virus, erzeugt aber keine toxischen Effekte und keinen sichtbaren Schaden für die Leberzelle“ erklärt Prof. Ulrike Protzer. Eine gezielte T-Zell-Therapie könnte damit auf zwei Wegen – durch diese nicht-zytolytischen Effekte und die bekannten zytolytischen Effekte – zur Heilung einer Hepatitis B beitragen und Folgeerkrankungen minimieren.

HOFFNUNG AUF HEILUNG BEI HEPATITIS B UND D

DZIF-Professor Stephan Urban und sein Team am Universitätsklinikum Heidelberg haben bereits einen neuen, ganz anderen Wirkstoff in die klinische Phase gebracht: Myrcludex B heißt der Virusblocker, der in Zukunft zur Therapie bei chronischer Hepatitis B sowie D dienen könnte. Die Forscher entwickelten ein Peptid aus der Virushülle, das passgenau an einen Rezeptor der Leberzelle bindet. Der Rezeptor ist ein bekannter Gallensalz-Transporter, wird aber vom Virus als Eintrittskanal in die Zelle missbraucht. Dockt man das Peptid an den Zell-Rezeptor, bleibt es wie der abgebrochene Bart eines Schlüssels im Schlüsselloch stecken. Das Virus kann die Leberzelle nicht mehr infizieren und sie ist durch Myrcludex B geschützt. Dies kann sowohl präventiv als auch therapeutisch genutzt werden. In zwei klinischen Studien zeigten die Wissenschaftler, dass der Wirkstoff vom Menschen sehr gut vertragen wird und effizient die Vermehrung beider Viren, Hepatitis-B und D, hemmt. „Myrcludex B ist der erste Vertreter einer neuen Therapiekategorie für Hepatitis B und D“, erklärt Prof. Walter Haefeli vom Universitätsklinikum Heidelberg. Für Hepatitis-D-Infektionen wäre es das erste spezifisch wirkende Mittel überhaupt. Es wird derzeit in einem beschleunigten Verfahren für die Hepatitis D weiterentwickelt.



Hepatitis-B-Virionen - bei Nachweis besteht Meldepflicht.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Die Versuche zur Eliminierung der HBV-Infektion in humanisierten Mäusen mittels Immuntherapien werden fortgesetzt.
- Im HepNet Study House der Deutschen Leberstiftung wird eine neue Studie zur Behandlung der chronischen Hepatitis E initiiert.
- Eine große epidemiologische Studie zur chronischen HBV wird in Burkina Faso durchgeführt. Ziel ist es, repräsentative Aussagen und Evidenz zur Seroprävalenz in der Allgemeinbevölkerung in einem einkommenschwachen Land zu generieren.



Koordinator:

Prof. Dr. Michael Manns

Hannover

Freund und Feind im Darm erforscht

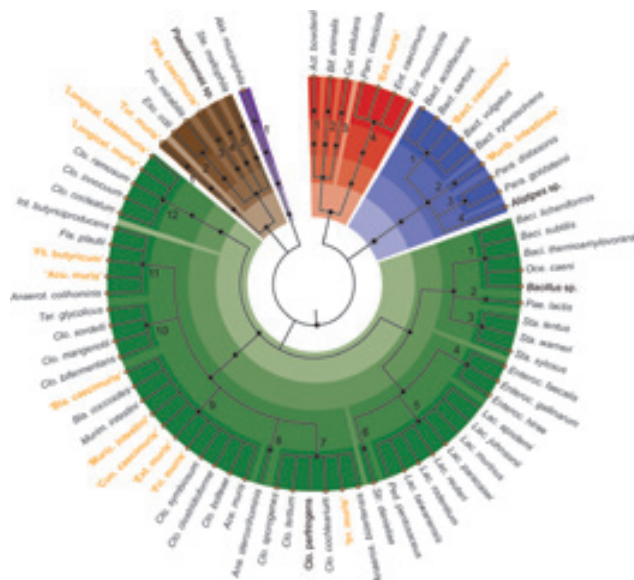
Magen-Darm-Infekte werden durch eine Vielzahl von Bakterien, Viren und Parasiten hervorgerufen. Typisch für die entzündlichen Erkrankungen sind Durchfall, Erbrechen oder Fieber. Diese Symptome führen insbesondere bei Kleinkindern zu Unterernährung und Anfälligkeit für weitere Infektionen. Durchfallerkrankungen sind nach WHO-Angaben weltweit für 1,5 Millionen Todesfälle jährlich verantwortlich. Gegen viele ursächliche Erreger gibt es weder Impfstoffe noch wirksame Therapien.

Der DZIF-Forschungsbereich „Gastrointestinale Infektionen“ zielt auf eine verbesserte Diagnose, Behandlung und Vorbeugung bakterieller Infektionen. Während bisherige Therapien krankmachende (pathogene) und nützliche

(kommensale) Bakterien im Darm oft gleichermaßen schädigen, verfolgen DZIF-Wissenschaftler neue Ansätze: Sie stärken die natürliche Darmflora und richten sich gezielt gegen die pathogenen Erreger.

Der Magenkeim *Helicobacter pylori* (grün) auf Magen-Epithelzellen (rot). Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme: Gut zu sehen sind die Fortsätze des bakteriellen Injektionssystems, über das das „Gift“ eingespritzt wird.





Die Bakterien im Darm kennenlernen: 76 Arten konnten die Wissenschaftler identifizieren und sequenzieren. Nach: Nat Microbiol 2016, 1(10):16131

MECHANISMEN IM MAGEN ENTSCHLÜSSELT

Einer dieser gefürchteten Krankheitskeime ist *Helicobacter pylori*. Er gilt als Auslöser von Magengeschwüren und Magenkrebs. Eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentstehung spielt die Bindung des Bakteriums an die Epithelzellen der Magenschleimhaut. Um die Mechanismen der Infektion besser zu verstehen, untersuchten DZIF-Forscher der LMU (Prof. Rainer Haas) und der TU München (Prof. Markus Gerhard) diesen Bindungsprozess zwischen Wirt und Erreger. „Dabei konnten wir neue Rezeptoren auf der Oberfläche der Epithelzellen identifizieren, die sogenannten CEACAMs“, erklärt Prof. Rainer Haas. Sie stellen einen bislang unbekanntem Rezeptortyp für *H. pylori* auf der Wirtseite dar. Auf bakterieller Seite vermittelt das Protein HopQ die Bindung. Das Molekülpaar ist außerdem für die schädliche Wirkung der Bakterien wichtig: Krankheitsauslöser ist zwar das bakterielle Protein CagA, das wie über eine Nadel in die Epithelzellen gespritzt wird. Dieses Injektionssystem wird aber erst durch die Bindung zwischen den Bakterien- und Wirtsproteinen in Gang gesetzt. Prof. Markus Gerhard glaubt: „Wenn man das bakterielle Molekül HopQ nutzt, können sich neue Optionen für Diagnostik und Therapie auf tun; darauf deuten unsere Daten hin.“

MENSCH UND MIKROBEN ANALYSIERT

Die 100 Billionen Bakterien, die im Menschen leben, sind in der Regel von Nutzen. Ein Großteil dieser Bakteriengemeinschaft (Mikrobiota) befindet sich im Magen-Darm-Trakt. Die Mikroben unterstützen die Verdauung, beeinflussen den Stoffwechsel und schützen vor Infektionen. DZIF-Wissenschaftler an der LMU München und der DSMZ in Braunschweig analysieren das Zusammenspiel der Mikroorganismen im Darm. „Durch vergleichende Mikrobiom-Studien aus Patientenproben haben wir bereits viel darüber gelernt, wie die Mikrobiota Infektionen verhindern könnte. Für tiefer gehende Analy-

sen müssen wir die Mikrobiota jedoch im Tierversuch gezielt verändern, um funktionelle Zusammenhänge zu verifizieren“, so Prof. Bärbel Stecher von der LMU München. Die Wissenschaftler beschrieben erstmals in einer öffentlich zugänglichen Datenbank, wie sich die Darmflora von Mäusen zusammensetzt. Außerdem konnten sie ein Gemisch aus nur 15 Bakterienarten im Darm einer Maus etablieren, das Mäuse genauso gut vor Salmonellen schützt wie die natürliche Darmflora. Das neue Modell ermöglicht erstmals gezielte Studien zur Interaktion zwischen Wirt, Mikrobiota und Erreger, welche langfristig zur Entwicklung neuer Therapien führen können.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

● Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Abschluss der SPECTRUM-Studie (s. 2016) inkl. bioinformatischer Auswertung der Daten.
- Identifizierung erster Mikrobiota-assoziiierter Biomarker für gastrointestinale Infektionen, insbesondere *Clostridium difficile*-Infektionen.
- Start der Crossdiff-Studie (Nachfolgestudie der SPECTRUM-Studie).



Koordinator:

Prof. Dr. Sebastian Suerbaum

Hannover

Therapien für eine starke Abwehr

Operationen, Tumorthérapien und Intensivmedizin verbessern die Lebenserwartung vieler Patienten. Doch diese Maßnahmen haben oft ihren Preis: Sie schwächen das Immunsystem und erhöhen die Anfälligkeit selbst für „harmlose“ Erreger.

Infektionen bei immungeschwächten Menschen spielen eine zunehmende Rolle im Klinikalltag. Angesichts der demografischen Entwicklung mit immer mehr chronisch kranken Menschen wird deren Anteil weiter steigen.

Auch genetische Variationen können Ursache für die Entwicklung von Immunschwächen sein. Doch lässt sich derzeit kaum abschätzen, welche Faktoren das Risiko für Immunschwächen wie stark erhöhen. DZIF-Wissenschaftler im Forschungsbereich „Infektionen im immungeschwächten Wirt“

analysieren genetisch bedingte sowie erworbene Immundefekte und forschen nach diagnostischen Biomarkern, mit deren Hilfe sich das Infektionsrisiko besser einschätzen lässt. Sie entwickeln Impfstoffe und Immuntherapien, um die Abwehr bei Immungeschwächten zu stärken und sie vor Erregern zu schützen.

Zellprodukte – wie aufgereinigte Immunzellen – werden im Reinraum unter sterilen Bedingungen hergestellt.



ERKRANKTE UNTERSUCHEN, URSACHEN AUFKLÄREN

Mehr als 90 Prozent der Menschen infizieren sich im Laufe des Lebens mit dem Epstein-Barr-Virus, kurz EBV genannt. Die Infektion verläuft im Kindesalter oft symptomlos oder ähnlich wie eine harmlose Erkältung. Vor allem bei Jugendlichen kann sie aber auch als Pfeiffer'sches Drüsenfieber auftreten und zu schweren Komplikationen wie Atemnot, Milzriss, Blutarmut, Gehirnentzündung oder Chronischem Müdigkeitssyndrom führen. Außerdem ist nach einem Pfeiffer'schen Drüsenfieber aus noch ungeklärten Gründen das Risiko für die Entwicklung von Multipler Sklerose und Lymphdrüsenkrebs erhöht. Warum die EBV-Infektion bei einigen harmlos, bei anderen aber schwerwiegend verläuft, ist bisher unklar. „Bei manchen schwer Betroffenen konnten angeborene Immundefekte identifiziert werden, in den meisten Fällen bleiben die Ursachen jedoch unbekannt“, erklärt die Kinderärztin Prof. Uta Behrends von der TU München. Im Zuge der 2016 gestarteten IMMUC-Studie will die DZIF-Wissenschaftlerin gemeinsam mit einem nationalen Forscherteam Risikofaktoren für schwere Verläufe identifizieren. Insgesamt 200 junge Patienten mit frisch diagnostiziertem Pfeiffer'schen Drüsenfieber werden über sechs Monate zu ihrem Krankheitsverlauf befragt und mithilfe von bekannten und neuen virologischen und immunologischen Tests genau untersucht. „Wir erwarten, dass durch die Studie neue Marker und Ursachen für komplizierte Verläufe identifiziert werden können“, so Behrends. Ziel der Forscher ist es, auf der Basis der Studienergebnisse die Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten EBV-assoziiierter Erkrankungen zu verbessern und zur Entwicklung eines schützenden Impfstoffs beizutragen.

MIT IMMUNZELLEN VORBEUGEN, INFEKTIONSRIKO VERRINGERN

Eine Zelltherapie gegen EBV und andere Viren testen DZIF-Wissenschaftler unter Leitung von Dr. Michael Neuenhahn und Prof. Dirk Busch an der TU München bereits in einer klinischen Studie. „Hier geht es darum, Patienten mit schwerer Leukämie, die nur durch eine Knochenmarktransplantation geheilt werden können, zu helfen“, erklärt Neuenhahn. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil durch die Knochenmarktransplantation neben den kranken Zellen auch die körpereigene Infektionsabwehr zerstört wurde und sich erst über Monate wieder aufbaut. Diese Immunschwäche können Erreger wie EBV oder andere Herpesviren ausnutzen und schwere Infektionskrankheiten auslösen. Bei der klinischen Studie erhalten die Patienten weltweit erstmals speziell aufgereinigte Immunzellen von gesunden Spendern, sogenannte T-Gedächtniszellen in geringen Mengen. Sie können bestimmte Erreger erkennen und abwehren. „Wir wollen so das Infektionsrisiko verringern, ohne Abstoßungsreaktionen gegenüber nicht-infizierten Körperzellen zu riskieren“, verdeutlicht Neuenhahn. Busch sieht in dem Verfahren darüber hinaus eine Art Blaupause: Es könnte auch in anderen Situationen, in denen das Immunsystem des Patienten geschwächt ist, zur Infektionsprophylaxe dienen.



In der IMMUC-Studie werden Risikofaktoren für komplizierte Verläufe des Pfeiffer'schen Drüsenfiebers (Infektöse Mononukleose) ermittelt.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

🔍 Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Zur Abschätzung des erregerspezifischen Infektionsrisikos immungeschwächter Patienten sollen weitere neue Biomarker identifiziert werden.
- Erreichen der vollen Rekrutierungskapazität der Tx-Kohorte und erste Kohorten-assoziierte Projekte.
- Identifikation neuer Inhibitoren für klinisch relevante Virusinfektionen bei Immunsuppression.
- Entwicklung eines GMP-kompatiblen Herstellungsprozesses für eine prophylaktische Vakzine gegen Epstein-Barr-Virus.
- Rekrutierung der anvisierten Patienten-Anzahl in den PACT-Trial (s. o.).



Koordinator:

Prof. Dr. Dirk Busch

München

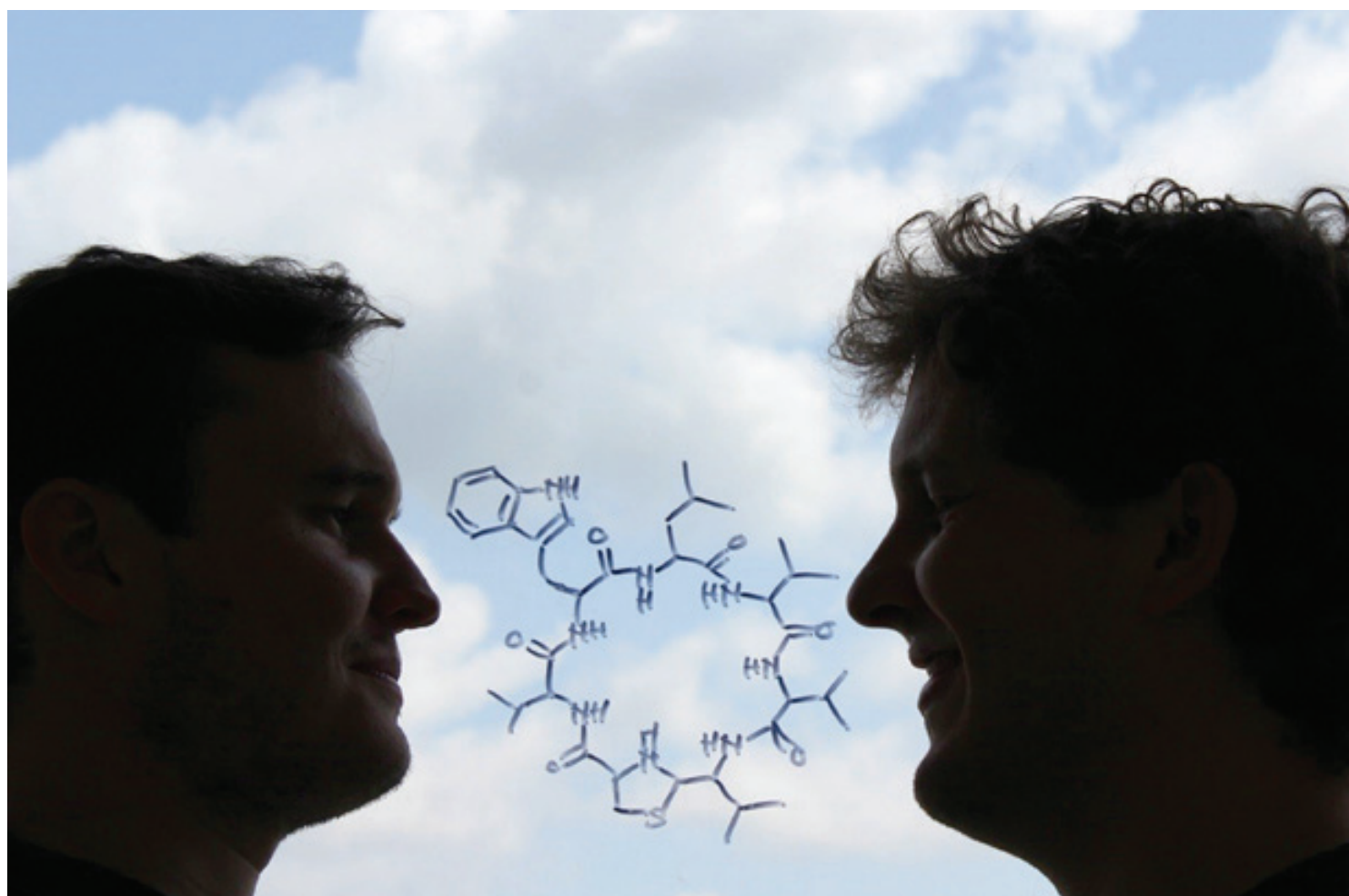
Resistenzen frühzeitig erkennen und gezielt bekämpfen

Bei Gesunden leben sie oft unbemerkt auf Körperoberflächen. Für Klinikpatienten können sie jedoch lebensbedrohlich sein: Infektionserreger sind für frisch Operierte, für Frühgeborene und chronisch erkrankte Patienten eine Gefahr. Über offene Wunden, Gefäß- oder Harnwegskatheter finden die Keime leicht Eintrittspforten in den Körper. Besondere Sorge bereitet Medizinern die Zunahme von Antibiotika-resistenten Bakterien. Gefürchtet sind etwa Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Enterobakterien, die unter anderem gegen Cephalosporine, die am häufigsten eingesetzten Breitband-Antibiotika, resistent sind.

Antibiotika-Resistenz führt zu höheren Kosten, längeren Krankenhausaufenthalten, einer intensiveren Pflege und erhöhter Mortalität. In Deutschland sterben bis zu 6.000 Menschen jährlich an Infektionen mit multiresistenten Bakterien

– weltweit sind es rund 700.000, so schätzt die WHO. DZIF-Wissenschaftler im Bereich „Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien“ entwickeln neue Strategien gegen die Entstehung und Ausbreitung von Resistenzen.

Die chemische Strukturformel des neu entdeckten Antibiotikums Lugdunin im Blick: Alexander Zipperer (links) und Martin Christoph Konnerth.



WENIGER IST MEHR: INTELLIGENTER ANTIBIOTIKA-EINSATZ

Eine wichtige Strategie, das Problem von multiresistenten Keimen in Krankenhäusern in den Griff zu bekommen, ist der gezieltere und intelligente Einsatz von Antibiotika – auch mit dem Begriff „Antibiotic Stewardship (ABS)“ bezeichnet. Im Rahmen der europaweiten Antibiotika-Therapie-Optimierungsstudie (ATHOS) untersuchten DZIF-Wissenschaftler ein breites Spektrum an Antibiotika-Klassen auf ihre Wirksamkeit: Ihr Augenmerk galt den multiresistenten Darmbakterien, die unter anderem gegen Cephalosporine der 3. Generation resistent geworden sind. „Wir konnten die Antibiotika-Empfindlichkeit für eine Vielzahl von Substanzen und neuen Substanz-Kombinationen testen“, erklärt PD Dr. Alexander Mischnik vom Universitätsklinikum Freiburg. Die Forscher wollten herausfinden, welche Wirkstoffe noch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in Kliniken eingesetzt werden können und wie man die Cephalosporine meiden kann. Die Daten von Mischnik und den Kollegen können als repräsentativ angesehen werden, basieren sie doch auf der bislang größten Erhebung zur Häufigkeit der multiresistenten Darmbakterien: Fast 400 Isolate wurden an sechs DZIF-Standorten gesammelt, darunter über 300 *E.coli*-Isolate, 35 *Klebsiella*- und 16 *Enterobacter*-Stämme. Die Ergebnisse interpretiert der Mediziner vorsichtig optimistisch: „Es gibt noch Therapieoptionen; verschiedene Antibiotika-Klassen sind wirksam.“ Freilich, so fügt er hinzu, fehlten für viele Substanzen die klinischen Studien.

KÖNNEN KEIME VOR ANDEREN KEIMEN SCHÜTZEN?

Dass die natürliche Keimbesiedelung nicht nur schädlich, sondern auch nützlich sein kann, bewiesen erneut DZIF-Wissenschaftler der Universität Tübingen: Einem Team um Prof. Andreas Peschel fiel auf, dass der Problemkeim *Staphylococcus aureus* nur selten in der Nase ist, wenn dort ebenso *Staphylococcus lugdunensis* vorkommt. Das in der menschlichen Nase siedelnde Bakterium produziert einen bisher unbekanntes Wirkstoff namens Lugdunin. Wie Versuche an Mäusen ergaben, ist Lugdunin in der Lage, nicht nur MRSA, sondern auch andere multiresistente Erreger zu bekämpfen. „Normalerweise werden Antibiotika nur von Bodenbakterien und Pilzen gebildet“, sagt Andreas Peschel und ergänzt: „Dass auch die menschliche Mikroflora eine Quelle für antimikrobielle Wirkstoffe sein kann, ist für uns neu.“ Eine Möglichkeit könnte sein, in Zukunft Risikopatienten mit harmlosen Lugdunin-bildenden Bakterien zu besiedeln, um so MRSA-Infektionen vorzubeugen. Tübinger Kollegen des Instituts für Organische Chemie fanden bei Struktur-Analysen heraus, dass Lugdunin aus einer bisher unbekanntes Ringstruktur von Aminosäurebausteinen besteht. Damit könnte es der erste Vertreter einer neuen Antibiotika-Stoffklasse sein.



Resistenzen lassen sich in einer Petrischale nachweisen.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

● Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Etablierung eines deutschlandweiten Netzwerks und Sammlung erster Proben zur Überwachung der Prävalenz von multiresistenten Erregern, Blutstrominfektionen und Clostridium-Infektionen.
- Auswertung der Studiendaten der Enterokokken-Kontakt-Isolationsstudie und Definition von Variablen und Parametern, die eine Enterokokken-Infektion und Besiedelung fördern.
- Einführung von Antibiotic-Stewardship-Maßnahmen und Überprüfung des Einflusses auf den Antibiotika-Verbrauch und die Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen.



Koordinatorin:

Prof. Dr. Evelina Tacconelli

Tübingen

Geballte Reaktionen auf Resistenzen

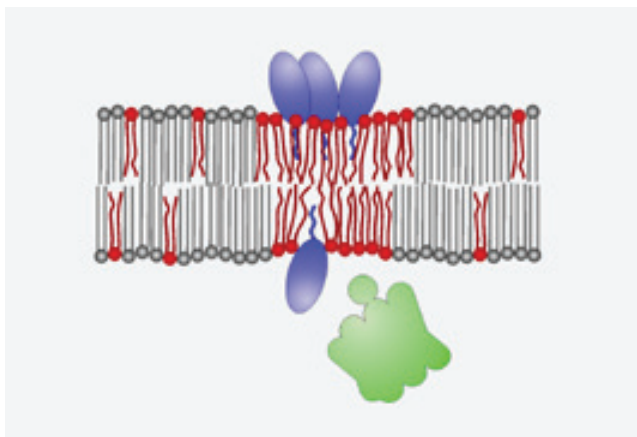
Antibiotika können Infektionskrankheiten heilen, erhöhen die Lebenserwartung und sind aus der Intensivmedizin nicht mehr wegzudenken. Doch immer mehr Erreger sind unempfindlich, also resistent gegenüber Antibiotika. Deren übermäßiger Einsatz begünstigt die Auslese resistenter und multiresistenter Keime, gegen die kaum noch ein Mittel wirkt. So verliert die antibiotische Prävention und Therapie zunehmend an Effektivität.

Obwohl die Medizin neue Mittel dringend benötigt, werden kaum noch Wirkstoff-Kandidaten entwickelt, denn die Suche nach neuen Substanzen ist für viele Pharmafirmen wirtschaftlich unattraktiv. DZIF-Wissenschaftler im Schwer-

punkt „Neue Antibiotika“ beteiligen sich daher am Screening neuer Wirkstoffe, sie erforschen Strategien zur Stärkung der natürlichen Immunabwehr und entwickeln neue Methoden zur effektiven Behandlung multiresistenter Bakterien.

Viele Arbeitsschritte sind notwendig, um letztendlich einen neuen Wirkstoff in der Hand zu haben.





Wirkschema: Mehrere Daptomycin-Moleküle (oben; blau) schieben sich mit dem Schwanz voran zwischen die Membran-Lipide (grau bzw. rot). Dabei ziehen sie fluide Membran-Lipide (rot) zu sich heran. In der Folge löst sich ein wichtiges Enzym (grün); der Zellwandaufbau wird gestört.

BLOCKADE IM BIOFILM

Einer der am meisten gefürchteten multiresistenten Krankenhauskeime ist *Pseudomonas aeruginosa*. Das Bakterium verursacht oft Wund-, Harnwegs- und Atemwegsinfektionen mit schwierigem Behandlungsverlauf. Der Problemkeim bildet häufig Biofilme. Das sind Lebensgemeinschaften, in denen Bakterien sich in einer schleimigen Schicht mit Zuckern und Proteinen vernetzen. In dieser Schutzwand sind die Erreger nicht nur vor dem Immunsystem sicher, sondern bis zu 1000-fach resistenter gegenüber Antibiotika. DZIF-Wissenschaftler am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) entdeckten, wie man diese Wand durchbricht: „Lektine sind Proteinmoleküle, welche die Bestandteile des Biofilms vernetzen – sozusagen wie der Zement in einer Mauer“, sagt Dr. Alexander Titz vom HIPS in Saarbrücken. Sie verknüpfen Zuckermoleküle wie Mannose oder Galaktose, die sich auf den Oberflächen von Bakterien und Wirtszellen befinden. Diese Zuckermoleküle wollen die Forscher chemisch so verändern, dass sie die Lektine blockieren. „Ist die Funktion der Lektine gestört, verliert der Biofilm seinen Halt. Der Verbund löst sich auf und die Bakterien werden für das Immunsystem und für Antibiotika wieder angreifbar“, erklärt Titz.

DAPTOMYCIN MANIPULIERT MEMBRANEN

Zu den wenigen Reserve-Antibiotika gehört Daptomycin. Es gilt oft als letzte Rettung gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA)-Bakterien. Seine Wirkweise war jedoch bisher unklar. „Den genauen Wirkungsmechanismus eines Antibiotikums zu verstehen, ist jedoch enorm wichtig“, betont Prof. Tanja Schneider vom Institut für Pharmazeutische Mikrobiologie der Universität Bonn. „So können wir beispielsweise besser abschätzen, mit welchen Antibiotika sich der Wirkstoff kombinieren lässt oder wie wahrscheinlich eine Resistenzbildung ist“, erklärt Schneider. In einer europaweiten Studie fanden die Wissenschaftler heraus, dass Daptomycin den Aufbau der Zellwand durcheinanderbringt: Daptomycin-Moleküle lagern sich in der bakteriellen Membran zusammen und erzeugen Aggregate. Zu diesem Zweck ziehen sie – ähnlich wie ein Magnet – leicht

bewegliche Fettmoleküle (Lipide) an sich heran. Es kommt zu schweren Störungen der Membranstruktur. So können sich an der Membran befestigte Proteine lösen und ihre Funktion verlieren. „Darunter sind auch Enzyme, die den Aufbau der Bakterienzellwand katalysieren“, erklären die Bonner Wissenschaftler. Die Folge ist gravierend: Ohne diese Schutzhülle gehen die Erreger zugrunde.



ZIELE FÜR 2016: BILANZ

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

● Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch

● Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2017

- Im Rahmen der präklinischen Testung von Coralopyronin A soll die Ausbeute bei der Herstellung der Substanz weiter optimiert werden. Zusätzlich soll ein Analyseprotokoll erarbeitet werden.
- Profilierung von 300 vorausgewählten Aktinomyzeten-Stämmen bezüglich der antibiotischen Wirkweise ihrer Produkte.
- Die Wirksamkeit der Aminochelocardine in präklinischen Harnwegsinfektionsmodellen soll *in vivo* und *ex vivo* untersucht werden. Zudem soll für eine weitere antibiotische Substanz ein erster Wirksamkeitsnachweis *in vivo* erbracht werden.



Koordinatoren:

Prof. Dr. Hans-Georg Sahl

Bonn



Prof. Dr. Rolf Müller (seit 2017)

Braunschweig/Saarbrücken

Vom Projekt zum Produkt



„Produktentwickler“ unterstützen auch die Entwicklung von Impfstoffen im DZIF.

IDENTIFIKATION, INSTRUKTION, INNOVATION

Der Weg von der Idee zum innovativen Medikament ist lang. 95 Prozent potenzieller Mittel scheitern bereits vor der ersten klinischen Erprobung, auch weil es an professioneller Unterstützung bei der Entwicklung mangelt. Daher begleiten Experten der Infrastruktur „Produktentwicklung“ (PDU) DZIF-Wissenschaftler von der Projektidee bis zum fertigen Arzneimittel. Die PDU arbeitet eng mit den Forschungsbereichen im DZIF zusammen, um geeignete Ansätze für neue Therapien zu identifizieren und die Entwicklung und Vermarktung innovativer Wirkstoffe zu unterstützen. Zu der Einheit gehört das *Office for Scientific and Regulatory Advice* (OSRA) am Paul-Ehrlich-Institut und am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, das bei regulatorischen Fragen berät. Unterstützung bei kommerziellen Aspekten leistet das *Translational Project Management Office* (TPMO) am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Derzeit arbeitet die PDU intensiv mit Wissenschaftlern in fünf DZIF-Projekten zu Fragen der präklinischen toxikologischen Prüfung und Wirkstoffherstellung nach den Richtlinien der Good Manufacturing Practice (GMP) zusammen. Darüber hinaus beteiligte sich die PDU an der Konzeption für die Ende 2016 eingerichtete DZIF-Infrastruktur „Impfstoffentwicklung“ sowie an der „R&D Blueprint-Initiative“ der WHO, bei der es um zügige Forschungs- und Entwicklungsmaßnahmen bei globalen Infektionsausbrüchen geht.



Koordinator:

Prof. Dr. Klaus Cichutek *Langen*

Jeder Schritt genau geplant



Bei klinischen Studien wird jeder Schritt genau kontrolliert.

GESCHULT, SORGSAM, QUALITÄTSGEPRÜFT

Neue Impfstoffe und Medikamente müssen vor einer Einführung auch am Menschen getestet werden. Im DZIF gibt es auf Infektionskrankheiten spezialisierte klinische Studienzentren, die in der Infrastruktur „Clinical Trial Unit“ (CTU) organisiert sind. Unter dem Dach dieses Netzwerks arbeiten zwölf Einrichtungen dieser Art zusammen. Bisher hat die CTU über 70 klinische Studien durchgeführt und 94 Machbarkeitsanfragen bearbeitet. Zentrale Koordinierungsstelle ist das „Coordinating Office“ in Köln. Bei klinischen Untersuchungen am Menschen ist jeder Schritt genau geplant, qualitätsgeprüft und dokumentiert. Dafür bedarf es erfahrener Prüfärzte.

2016 hat die CTU ein Konzept für modulartige Schulungen entwickelt. Ab Ende 2017 haben Klinikärzte und interessierte Naturwissenschaftler im DZIF die Möglichkeit, systematisch die erfolgreiche Planung und Durchführung von infektiologischen klinischen Studien zu erlernen.

Zudem führt die CTU in Kürze eine eigene Studie durch: Bei dem Projekt namens DOPPIO geht es um Pneumokokken-Impfungen bei Dialysepatienten. Lungenentzündungen infolge von Pneumokokken zählen zu den häufigsten Todesursachen in dieser Patientengruppe und der derzeit empfohlene Abstand zwischen zwei Impfungen wird von Experten aktuell in Frage gestellt. Die Wissenschaftler der CTU wollen nun herausfinden, wie lange der Impfschutz anhält.



Koordinator:

Prof. Dr. Oliver Cornely *Köln*

Interkontinental kooperieren



Mit Kliniken in Afrika bestehen langjährige Kooperationen.

SCHRITTWEISE ZUM MODERNEN LABOR

In vielen Ländern Afrikas kommen Infektionskrankheiten wie Malaria, Tuberkulose oder AIDS öfter und ausgeprägter vor als bei uns. DZIF-Wissenschaftler arbeiten eng mit afrikanischen Partnern zusammen, um solche Krankheiten vor Ort besser erforschen zu können. Die Kooperation ermöglicht größere klinische Studien sowie epidemiologische Untersuchungen in Infektionsgebieten. Alle Partner profitieren dabei vom umfangreichen Erfahrungs- und Wissensaustausch. Die DZIF-Infrastruktur „Afrikanische Partner-Institutionen“ etabliert und stärkt die langfristige interkontinentale Zusammenarbeit mit Einrichtungen in Afrika. Dazu gehören Kliniken und Forschungszentren in Kumasi (Ghana), Lambaréné (Gabun), Nouna (Burkina Faso) und Mbeya (Tansania). Mit diesen vier Partneereinrichtungen unterhalten DZIF-Wissenschaftler bereits langjährige Kooperationen. Im Mittelpunkt stand 2016 der Ausbau von Labor-Infrastrukturen in allen afrikanischen Partner-Institutionen. Die Wissenschaftler wollen mit Patienten-Proben und epidemiologischen Daten unter anderem eine einfache Diagnostik etablieren, die zur schnellen Differenzierung zwischen Malaria und anderen Fieberekrankungen dient (siehe dazu Seite 29). Das DZIF beteiligt sich auch am „European and Developing Countries Clinical Trials Partnership“ (EDCTP). Gemeinsam mit den afrikanischen Partnern sollen weitere klinische Studien durchgeführt werden.



Koordinator:

Prof. Dr. Jürgen May Hamburg

Vom Naturstoff zum Wirkstoff



Beim Screening der Vielzahl von Naturstoffen helfen High-Tech-Roboter.

GESAMMELT, GELAGERT UND DELIEFERT

Viele Antibiotika stammen aus Naturstoffen. Die „Natürliche Wirkstoff-Bibliothek“ des DZIF sammelt, isoliert, charakterisiert und evaluiert Naturprodukte mit hohem Potenzial zur Wirkstoffentwicklung. Die Forscher setzen bei der Wirkstoffsuche auf Methoden der Funktionalen Genomik, der Systembiologie und neuartiger Screeningverfahren. Neben der Bibliothek stehen nun die zugehörigen Testmethoden und IT-Systeme DZIF-weit zur Verfügung. Die Bestände der Bibliothek umfassen derzeit über 700 Naturprodukte und rund 2500 Rohextrakte. Es handelt sich überwiegend um Metabolite, die im Stoffwechsel von Myxobakterien, Actinobakterien und Pilzen für den eigenen Bedarf produziert werden. Aus Myxobakterien konnten bereits viele potente Wirkstoffe gewonnen werden, unter anderem das Antibiotikum Sorangicin A. Um das Potenzial noch unentdeckter Metaboliten zu erschließen, werden im DZIF Organismen einer 9000 Stämme umfassenden Sammlung auf die Produktion neuer antibakterieller Substanzen analysiert.

2016 entdeckten die Wissenschaftler so das von Myxobakterium *Sorangium cellulosum* hergestellte Neosorangicin. Es ähnelt dem zuvor entwickelten Sorangicin A, einem RNA-Polymerase-Hemmer. Im Vergleich dazu zeigte die Neuentdeckung im Reagenzglas und *in vivo* eine deutlich höhere antibakterielle Aktivität gegenüber grampositiven sowie gramnegativen Bakterien und könnte ein neuer Wirkstoffkandidat werden.



Koordinator:

Prof. Dr. Rolf Müller Braunschweig/Saarbrücken

Patientenproben für die Projektforschung



Informationen über verschiedenste Bioproben sind über eine Zentraldatenbank verfügbar.

BIOMATERIAL AUF'S STICHWORT

Für viele Vorhaben benötigen Infektionsforscher humanes Probenmaterial wie Gewebe oder Körperflüssigkeiten. Qualitativ hochwertige, genau charakterisierte und systematisch erfasste Biomaterialien sowie die zugehörigen klinischen Informationen werden im DZIF durch eine zentral koordinierte Infrastruktur bereitgestellt. Die Experten der Infrastruktur „Biobanken“ beraten Forscher in der Projektgestaltung und Probenauswahl, unterstützen den Aufbau neuer Biomaterialsammlungen und bieten modernste Analysemethoden im Rahmen einer zentralen Technologieplattform an. Seit kurzem vereinfacht das zentrale Bioprobenregister (ZBR) des DZIF am Helmholtz Zentrum München die Suche nach Probenmaterial für die Infektionsforschung. Wie eine „Zentraldatenbank“ führt das ZBR dort Daten aus lokalen Datenbanken der Standorte zusammen und ermöglicht die Übersicht der im DZIF archivierten Proben. Auf Stichwortanfrage erhalten Wissenschaftler Auskunft über die Menge verfügbarer Biomaterialien. Die zuständigen Experten unterstützen DZIF-Kollegen bei ihrer Suche und Auswahl von Patientenproben. Zu den durchsuchbaren Probeninformationen gehören Patientenangaben wie das Geburtsjahr, medizinische Daten wie die Diagnose sowie Informationen zu Infektionen und Qualität der Bioproben. 2016 stand die programmatische Entwicklung, Installation und Testung des ZBR im Vordergrund. Seit Anfang 2017 bietet das ZBR den DZIF-Forschern seinen Service an.



Koordinator:

Prof. Dr. Peter Schirmacher *Heidelberg*

Wo Krankheitserreger konserviert werden



Pathogene werden unter modernen technischen Voraussetzungen langzeitkonserviert.

BAKTERIEN AUF BESTELLUNG

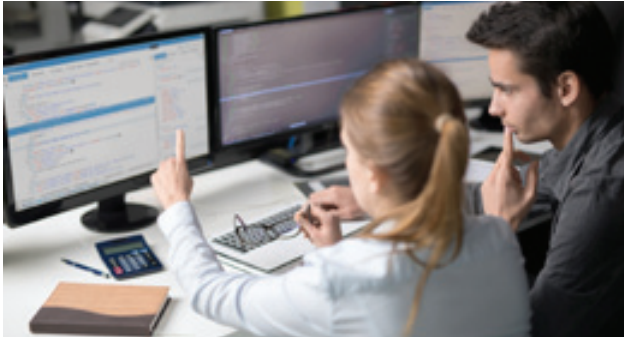
Für viele Studien benötigen Infektionsforscher Krankheitserreger, sogenannte Pathogene. Mit ihnen kann man zum Beispiel die Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen und Mensch erforschen, Antibiotika auf antibakterielle Wirkung testen oder neu auftretende Erreger mit bekannten vergleichen. Ein breites Spektrum an Erregern wird bei der „Pathogenbank“ des DZIF in der Deutschen Sammlung für Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) in Braunschweig aufbewahrt. Die Pathogenbank besteht seit 2016 als eigenständige DZIF-Infrastruktur. Die qualitätskontrollierten und gut dokumentierten Bakterien, Pilze oder Bakteriophagen werden für die Anwendung in der Forschung bereitgestellt. Für den professionellen Umgang mit den Pathogenen finden außerdem Trainingskurse statt. Die DZIF-Bestände sind in den letzten anderthalb Jahren auf mehr als 600 Stämme mikrobieller Krankheitserreger und Wirkstoffproduzenten angestiegen. Sie werden stetig für die Schwerpunkte der Infektionsforschung erweitert. Dazu gehören multiresistente Bakterien und Antibiotika-empfindliche „negative Kontrollstämme“. Dank der Kooperation mit der TU München gibt es eine Bakteriensammlung vom Darmtrakt der Maus, ein sogenanntes Mausmikrobiom. Aus der Zusammenarbeit mit der „Natürlichen Wirkstoff-Bibliothek“ steht ein Set von Indikatorstämmen für das Screening von Wirkstoffkandidaten in der Antibiotika-Entwicklung zur Verfügung.



Koordinator:

Prof. Dr. Jörg Overmann *Braunschweig*

Big Data in der Biomedizin



Spezielle Software und Analyse-Pipelines helfen bei der Auswertung riesiger Datenmengen.

SOFTWARE, SERVICE, SCHULUNGEN

Die Biomedizin wird durch den sprunghaften technischen Fortschritt in der Bioinformatik geprägt. Im Zuge der Genom-Entschlüsselung mit Next-Generation-Sequenzierung (NGS) und funktionellen Analysen (Proteomik, Metagenomik) entstehen große Datenmengen. Daten können immer schneller, einfacher und billiger gesammelt und ausgewertet werden. Diese Big-Data-Entwicklung bringt großen wissenschaftlichen Nutzen, setzt aber auch spezialisierte Software sowie Hardware-Kapazitäten bis in Terabyte-Dimensionen (1 Terabyte = 10^{12} Bytes) voraus. Die Infrastruktur „Bioinformatik“ unterstützt DZIF-Wissenschaftler bei der Auswertung und Interpretation ihrer Daten aus der Infektionsforschung. Dazu gehört die Entwicklung und Bereitstellung von Software oder Analyse-Pipelines, die die DZIF-Forscher bedarfsweise für die selbständige Nutzung herunterladen können. Anleitung dafür erhalten die Wissenschaftler in Bioinformatik-Workshops.

Ein Highlight war erneut der Metagenomik-Workshop, der 2016 erstmals in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Netzwerk für Bioinformatik (de.NBI) mit international renommierten Trainern stattfand. Weiterer Schwerpunkt 2016 war die DZIF-weite Ausschreibung für bioinformatische Forschungsvorhaben. Von elf eingegangenen Anträgen werden drei exzellente Verbundprojekte unterstützt.



Koordinatorin:

Prof. Dr. Alice McHardy Braunschweig

Vorkommen, Verbreitung, Vorsorge



Ein einfaches Instrument zur Blutselbstentnahme wird derzeit getestet.

APPS FÜR DIE KONTROLLE BEI AUSBRÜCHEN

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. Angesichts der wachsenden Bedeutung dieses Fachbereichs in einer zunehmend globalisierten Welt hat das DZIF 2016 die Infrastruktur „Epidemiologie“ eingerichtet. Sie bringt epidemiologische Aspekte in die Forschungsbereiche ein, unterstützt DZIF-Projekte mit ihrer Expertise und bietet methodische Workshops an. Daneben erstellt sie Reviews und entwickelt Instrumente für Studien in der klinischen und epidemiologischen Forschung. Dazu gehört beispielsweise die Entwicklung von Mobilfunk-Apps, mit denen Erreger-Ausbrüche in Echtzeit erfasst und kontrolliert werden können. Seit 2016 testen die Epidemiologen ein neues Instrument zur Blutselbstentnahme. Blutproben sind unerlässlich für die epidemiologische Forschung, doch die venöse Blutentnahme ist oft problematisch. Außerdem beteiligen sich die Epidemiologen an der NAKO-Gesundheitsstudie, einer Langzeit-Bevölkerungsstudie zu den Ursachen von Volkskrankheiten. Dank der engen Kooperation könnten die Epidemiologen zukünftig Zusammenhänge zwischen Infektionen und chronischen Volkskrankheiten erforschen.



Koordinator:

Prof. Dr. Gérard Krause Braunschweig

Nachwuchstalente unterstützen

Die DZIF-Academy unterstützt junge Talente auf ihrem Weg in die Infektionsforschung durch interdisziplinäre Förderung in der Mikrobiologie, Virologie, Immunologie und molekularen Medizin.

Von der Technischen Universität München aus koordiniert sie die Auswahl und Betreuung der Stipendiaten. Die Förderung für Studierende, junge Wissenschaftler und Klinikärzte findet individuell an verschiedenen DZIF-Standorten statt.



Die Academy fördert den Nachwuchs in der Infektionsforschung.

INDIVIDUELL FÖRDERN

Mit ihren Stipendien fördert die DZIF-Academy neben Doktoranden auch Ärzte bei der Qualifizierung in der Infektionsforschung oder verhilft jungen Eltern zu einer besseren Vereinbarkeit von Forschung und Familie. Weitere Stipendien ermöglichen während einer Standort-Rotation den Einblick in andere Institute und Methoden. Darüber hinaus vermitteln Seminare, Workshops und Coachings Fähigkeiten in Bioinformatik, Kommunikationstechniken oder im Bereich klinischer Studien. Die Academy vergibt außerdem jährliche Auszeichnungen, wie den Preis für translationale Infektionsforschung. 2016 neu eingeführt wurden die „Translational Seminar Series“: Alle DZIF-Standorte erhalten ein Budget zur Organisation und Durchführung eigener Seminare oder Tagungen mit translationalem Fokus.

KARRIEREWEGE AUFZEIGEN

Beliebtes Angebot der Academy ist die „translationale Herbstschule“ in Lübeck. Hier bekommen junge Ärzte und Wissenschaftler einen Einblick in die thematischen Schwerpunkte im DZIF, üben sich in Präsentationstechniken und tauschen sich mit DZIF-Experten aus. „Die Herbstschule ist eine etablierte Netzwerk-Plattform für Stipendiaten, aber auch eine gute Gelegenheit, Mentoren innerhalb des Zentrums zu gewinnen“,

meint Prof. Jan Rupp, Leiter der Klinik für Infektiologie und Mikrobiologie am Campus Lübeck. Mit dem Tagungsprogramm will der Mediziner auch Klinikärzte für die Infektionsforschung begeistern: „Es geht darum, Karrierechancen aufzuzeigen und die Entscheidung für den Lebensweg zu erleichtern.“ Davon profitierte auch Dr. Lena Biehl, die als DZIF-Stipendiatin bereits zwei Herbstschulen erlebte. Als besonders hilfreich empfand sie den interdisziplinären Austausch unter Kollegen, die in ihrer wissenschaftlichen Laufbahn ähnlich weit gekommen waren, und die Rückmeldung von Dozenten zu ihrem Forschungsprojekt. Die internistische Assistenzärztin und Mikrobiomforscherin an der Universität Köln will sowohl Fachärztin werden, als auch habilitieren.



Koordinatorin:

Prof. Dr. Ulrike Protzer

München

Nicht jedes Fieber geht auf Malaria zurück

An vier Orten in Afrika arbeitet das DZIF mit Wissenschaftlern des Landes eng zusammen, um Krankheiten wie Malaria, AIDS oder Tuberkulose dort näher untersuchen zu können, wo sie vor allem vorkommen. Genutzt werden dabei Kooperationen, die schon vor Jahren von deutschen Instituten aufgebaut worden sind. Ein erstes großes Projekt zu Malaria, das die Afrikanischen Partner-Institutionen im DZIF seit 2014 gemeinsam durchführen, demonstriert die Stärken dieser Zusammenarbeit.



Gemeinsam gegen Infektionen: Treffen der afrikanischen Partner in Tansania.

Malaria ist nach wie vor eine der gefährlichsten Infektionskrankheiten weltweit. Besonders betroffen sind die Menschen in Afrika, wo allein 2015 fast eine halbe Million Menschen an dieser Krankheit gestorben sind – etwa 90 Prozent sind Kinder unter fünf Jahren. Doch nicht jedes Kind, das mit Fieber in eine Klinik gebracht wird, leidet unter Malaria.

ES FEHLT EINE GENAUE DIAGNOSTIK

„In Afrika ist es ein großes Problem, dass die Diagnostik oft nicht ausreicht, um zielgenau zu behandeln“, erklärt Prof. Jürgen May vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) in Hamburg. Seit 2012 koordiniert er die Afrikanischen Partner-Institutionen im DZIF, eine Infrastruktur, die der Zusammenarbeit mit afrikanischen Wissenschaftlern dient. Ein erstes großes Projekt, das die Wissenschaftler gemeinsam auf den Weg brachten, sollte genau hier Abhilfe schaffen: „Wir wollten die Diagnostik vor Ort verbessern und mehr über das Vorkommen der Malaria erfahren“, erklärt May das ehrgeizige Vorhaben, das an allen vier Standorten in Afrika durchgeführt wurde. „Oftmals ist es so, dass Kinder, die mit hohem Fieber in die Klinik kommen, zunächst einmal gegen Malaria behandelt werden“, berichtet er. Häufig ein Irrtum, wie die Wissenschaftler in ihrer Studie „Fieber unbekannter Ursache“ feststellen konnten. Denn mitunter stecken auch bakterielle oder virale

Infektionen hinter dem Fieber; häufig erschweren sie den kleinen Patienten als Co-Infektionen das Leben.

TANSANIA – GHANA – GABUN – BURKINA FASO – DEUTSCHLAND

Auf einem Workshop aller Partner zu Beginn dieses Jahres wurden die Ergebnisse zusammengetragen und Erfahrungen ausgetauscht. In Ghana ist Malaria immer noch eine entscheidende Ursache des hohen Fiebers. Aber es zeigt sich auch, dass bakterielle Erreger wie Salmonellen in unseren Breiten meist nur Auslöser von Magen-Darm-Infektionen, oder virale Erreger hinzukommen können. Auch in Mbeya in Tansania zeigten die Analysen von Fiebererkrankungen, dass Malaria mit 40 Prozent ein Hauptauslöser bleibt. Die breite Diagnostik machte außerdem Viren sichtbar, die in dieser Region nicht vermutet wurden. In Burkina Faso ist die Fieber-Studie noch im Gange, in Lambaréné in Gabun laufen die letzten Auswertungen. Neben den Studienergebnissen und den Verbesserungen vor Ort hat das Projekt dazu geführt, dass die vier Partner-Institutionen des DZIF zusammengewachsen sind, über alle Grenzen hinweg. „Der nächste Schritt wird sein, dass wir jetzt, wo wir das Erregerspektrum bei Fiebererkrankungen kennen, Schnelltests entwickeln, um die Kinder gezielter zu behandeln und zu erkennen, ob resistente Erreger beteiligt sind“, so May.

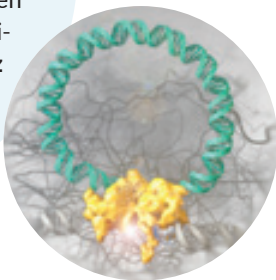
Nachrichten im Fokus

JANUAR

Wissenschaftler des DZIF und der Universität Gießen zeigen, dass das in China entdeckte **Colistin-Resistenzgen *mcr-1*** auch in Deutschland auftritt. Das Ergebnis ist brisant, denn Colistin gilt als Reserve-Antibiotikum der letzten Wahl für die Therapie multiresistenter Bakterien.

FEBRUAR

Am Heinrich-Pette-Institut wurde ein Enzym entwickelt, das hochspezifisch HIV-Proviren aus dem Erbgut der infizierten Zellen herauschneidet. Die Rekombinase Brec1 könnte ein **Ansatz zur Heilung von HIV** sein.



MÄRZ

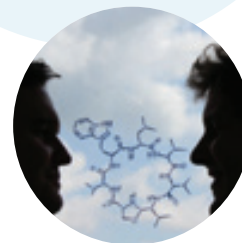
In Brasilien häufen sich Berichte über einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem **Zika-Virus und Hirn-Fehlbildungen** bei Neugeborenen. Experten des DZIF intensivieren die Forschung zu Zika-Viren.

JUNI

Am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg weisen Wissenschaftler nach, dass auch neuere Generationen von Antibiotika immer weniger wirksam gegen **Salmonellen-Infektionen im Blut** sind. In südlichen Regionen Afrikas und in Südostasien führen diese nach wie vor zu vielen Todesfällen.

JULI

Das in der menschlichen Nase siedelnde Bakterium *Staphylococcus lugdunensis* produziert einen **bisher unbekanntem antibiotischen Wirkstoff** gegen multiresistente Erreger. DZIF-Wissenschaftler an der Universität Tübingen entdecken dieses „Lugdunin“ als potenziellen Lebensretter.



MAI

DZIF-Wissenschaftler der Universität Bonn entwickeln optimierte **Tests zur sicheren Diagnose von Zika-Viren** und eine Kontrolle für die Quantifizierung von Viren in Blut und Urin.



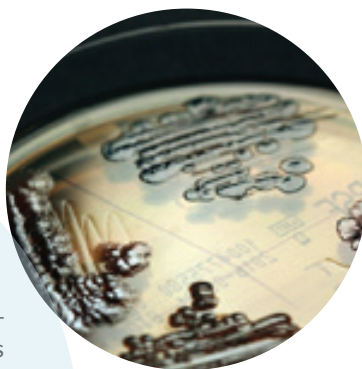
APRIL

Die klinische Phase-I-Prüfung eines potenziellen Impfstoffs gegen das gefürchtete **Ebola-Virus** kann an vier Standorten in Afrika und Europa erfolgreich abgeschlossen werden. Die getestete Vakzine „rVSV-ZEBOV“ hat sich als **sicherer Impfstoff** erwiesen, der eine anhaltende Bildung von Antikörpern gegen das Virus auslöst.

AUGUST

Für eines der vier menschlichen **Erkältungs-Coronaviren „HCoV-229E“** hat das Team um DZIF-Wissenschaftler Christian Drosten nun den Ursprung gefunden – es stammt ebenso aus Kamelen wie das gefürchtete MERS-Virus.

Wie kommen die **multiresistenten Keime** ins Krankenhaus? Dieser Frage gingen DZIF-Wissenschaftler von der Uniklinik Köln nach und finden in einer der bisher größten Studien dieser Art in Europa heraus, dass fast zehn Prozent der aufgenommenen Krankenhauspatienten die Keime bereits von zu Hause mitbringen.



SEPTEMBER

Das DZIF ist eine von neun Gründungsorganisationen, die die Allianz „**CARA**“ (Conscience of Antimicrobial Resistance Accountability) ins Leben rufen. Ihr Ziel ist die Unterstützung der UN-Resolution gegen mikrobielle Resistenzen.

Der Heidelberger Virologe **Prof. Ralf Bartenschlager** erhält in New York den Lasker-Award für seine Forschungsarbeiten zum Hepatitis-C-Virus. Der mit 250.000 US-Dollar dotierte Preis gilt als inoffizieller „amerikanischer Medizin-Nobelpreis“.

OKTOBER

Die Universität Tübingen richtet erstmals eine DZIF-Proessur in Afrika ein, die vom DZIF und von der Regierung von Gabun unterstützt wird. Berufen wird **Dr. Ayola Akim Adegnika**, derzeitiger Co-Direktor am CERMEIL in Lambaréné.

DEZEMBER

Das DZIF stärkt die **Antibiotikaforschung** und richtet einen Forschungsschwerpunkt darauf aus: Aus dem Bereich „Neue Antiinfektiva“ wird der Bereich „Neue Antibiotika“, in den die Natürliche Wirkstoff-Bibliothek integriert wird.

NOVEMBER

Über 300 Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen des DZIF kommen in der Flora in Köln zusammen, um neueste Entwicklungen in der Infektionsforschung zu diskutieren. Anlässlich der Jahrestagung erhält **Florian Klein** den DZIF-Preis für translationale Forschung für seine Arbeiten zu einer neuen Generation von breit-neutralisierenden Antikörpern im Kampf gegen HIV.



Wachsende Medienresonanz für die Infektionsforschung

An medientauglichen Themen mangelte es auch im Jahr 2016 in keiner Weise.

Nach dem Ebola-Jahr 2015 waren es die Zikaviren, die Ängste auslösten.

Der vor allem auf Südamerika begrenzte Ausbruch wurde zu einem globalen Problem, denn die Olympiade in Brasilien stand vor der Tür und Sportler wie Besucher wollten verlässliche Informationen zu Risikofaktoren. Die Kommunikationsabteilung begleitete dieses und viele andere Themen und bereitete sie für die Öffentlichkeit auf. Immer unterstützt von den Wissenschaftlern im DZIF, die für Interviews und Fragen zur Verfügung standen.

Neu auftretende Infektionskrankheiten wie Zika, aber auch das Problem von Antibiotikaresistenzen, Krankheiten wie Tuberkulose, Hepatitis, Malaria oder HIV und alle anderen Themen, die im DZIF erforscht werden, waren

2016 eine oder mehrere Nachrichten wert. Fünf bis sechs Pressemitteilungen konnte die Pressestelle zusammen mit ihren Einrichtungen monatlich veröffentlichen. Fast doppelt so viele wie im Jahr zuvor.

Bei der Jahrestagung des DZIF steht die interne Kommunikation im Mittelpunkt.



MEDIENWIRKSAM: MULTIRESENTENTE KEIME

Eine dieser Pressemitteilungen schildert die Ergebnisse einer großen Studie, in der die Verbreitung der gefürchteten multiresistenten Keime näher untersucht wurde. Die DZIF-Wissenschaftler konnten zeigen, dass 10 Prozent der Patienten die hartnäckigen Bakterien von zu Hause mitbringen. Ergebnisse, die für Medien und Öffentlichkeit von großem Interesse waren und auf besondere Medienresonanz stießen. So mancher hat Sorge, dass er sich bei einem Krankenhausaufenthalt mit multiresistenten Bakterien infiziert. Die DZIF-Pressestelle versucht immer wieder, diesen Sorgen und dem Informationsbedarf mit verlässlichen Informationen zu begegnen.

SCHNELL INFORMIERT ÜBER DIE WEBSITE

Verlässliche Informationen können besonders schnell über die Website an die Öffentlichkeit gelangen. Sie wird stetig aktualisiert und den Bedürfnissen angepasst. 2016 ist mehr Bewegung in die Seiten gekommen: In Kurzfilmen konnten fünf Stipendiaten der DZIF-Academy ihre Arbeit im DZIF vorstellen. Die Filme sind auch über den Youtube-Kanal anklickbar und bilden den Auftakt zu mehr bewegten Bildern im Netz.

GEMEINSAME GESUNDHEITSFORSCHUNG

Als eines von sechs deutschen Gesundheitszentren (DZG) setzt das DZIF auf Zusammenarbeit. Gemeinsam mit den fünf anderen Zentren wird die Aufgabe der Translation von Forschung öffentlich diskutiert. Forschungsergebnisse sollen möglichst schnell vom Labortisch zum Patienten gelangen – das ist das Ziel der Zentren, die jedes für sich eine der Volkskrankheiten bekämpft. Gemeinsam wurde 2016 für den World Health Summit ein Workshop organisiert, an dem die Sprecher der DZG sowie internationale Gäste teilgenommen haben. Das Thema der Diskussionsrunde lautete „Big Data“, ein Thema, das alle Zentren gleichermaßen betrifft. Im BMBF-Newsletter „Aktuelle Ergebnisse der Gesundheitsforschung“, der sich an ca. 1.500 Redaktionen bzw. Journalisten richtet, werden seit 2015 regelmäßig DZG-Themen präsentiert. Das DZIF konnte hier 2016 Spannendes über mögliche Therapien mit Gedächtniszellen veröffentlichen. Ein gemeinsames DZG-Forschungsmagazin wurde konzipiert und soll in diesem Jahr erstmals erscheinen – als Printversion und online.

SICHTBARKEIT NACH AUSSEN

Um national und international wahrgenommen zu werden, ist das DZIF immer wieder auch auf wissenschaftlichen Kongressen mit einem Messestand vertreten. Die „Translation City“, eine virtuelle DZIF-Stadt im Großformat, hat auf der ECCMID in Amsterdam viele Neugierige angelockt und so das DZIF über die Grenzen hinaus bekannter gemacht. Mit aktuellen Flyern und Broschüren aus der Pressestelle erhalten Interessierte gut aufbereitete Informationen.



Oben: Aufmerksame Zuhörer bei der Jahrestagung des DZIF.
Unten: Julia Pagel und andere Stipendiaten stellten sich der Kamera.

VERNETZUNG ÜBER INTERNEN AUSTAUSCH

Mehr als 500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sind derzeit im DZIF tätig. Für erfolgreiche Kooperationen in diesem Verbund ist es entscheidend, dass ein regelmäßiger Informationsaustausch erfolgt. Diese interne Kommunikation unterstützt die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit über einen vierteljährlichen Newsletter und über das DZIF-Intranet, das allen gleichermaßen als Austauschplattform zur Verfügung steht. Für den persönlichen Dialog über den eigenen Forschungsbereich hinweg sorgte auch 2016 die Jahrestagung, die in der Kölner Flora stattfand. Rund 300 Wissenschaftler und Mediziner kamen für drei Tage zusammen und diskutierten über ihre Projekte.

TRANSPARENZ ALS AUFGABE

Transparenz wird groß geschrieben im DZIF. Und so war es wieder eine wichtige Aufgabe der Pressestelle, die Ergebnisse und Highlights des Jahres 2016 anschaulich und informativ im Jahresbericht widerzuspiegeln. Das Ergebnis halten Sie in der Hand und es hält hoffentlich den Erwartungen stand. Wir bedanken uns an dieser Stelle für die Mitarbeit aller an unserer Presse- und Öffentlichkeitsarbeit – die es ohne Ihr Engagement nicht in dieser Form geben könnte.



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 Epide-

miologie von Blutstrominfektionen und *Clostridium-difficile*-Infektionen über einen Zeitraum von vier Jahren. Ein integraler Bestandteil vom R-Net ist eine jährlich durchzuführende Untersuchung zur Prävalenz von multiresistenten Bakterien (3GCREB und VRE) bei Aufnahme in das Universitätsklinikum. Das Ziel ist die Reduktion von Krankenhaus-assoziierten Infektionen.

Das DZIF macht regelmäßig auf Kongressen mit einem eigenen Stand auf sich aufmerksam.



Deutsche Leberstiftung/HepNet Study-House, Hannover

Das HepNet Study-House vernetzt Studienzentren zur Hepatitis-Forschung und schafft eine Plattform, um klinische Studien durchzuführen. Das DZIF kann Infrastrukturen und Kohorten für seine Projekte nutzen. Aktuell laufen Aktivitäten zu Hepatitis B, C, D und E. Mit der Deutschen Leberstiftung wurde ein weltweites Register von Patienten mit chronischer Hepatitis D eingerichtet (www.hepatitis-delta.org), das kontinuierlich ausgebaut wird; derzeit umfasst das Register Daten von mehr als 1.000 Patienten aus 15 verschiedenen Ländern. Im Jahr 2016 wurde unter anderem eine Studie zur Heilung von akuter Hepatitis C unterstützt: Sie zeigte erstmals auf, dass die in den letzten Jahren entwickelten Medikamente gegen chronische Hepatitis C auch eine akute Hepatitis C heilen können – und dies sogar schneller als die chronische Erkrankung.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

An der Universität Frankfurt a. M. findet ein Projekt im Forschungsbereich Hepatitis statt, in dem klinische Kohorten aufgebaut und virale Resistenzenanalysen durchgeführt werden. Die Blutproben von Patienten mit chronischer Hepatitis C vor einer Therapie bzw. nach Therapieversagen stehen allen Kooperationspartnern zur Verfügung. Im Fokus steht die Behandlung mit den neuartigen Wirkstoffen (Directly Acting Antivirals DAA), die seit 2014 gegen Hepatitis C eingesetzt werden können. Die klinischen Daten werden zusammen mit den Ergebnissen einer Analyse von Virus- und Wirtsgenen und den phänotypischen Resultaten ausgewertet und fließen auch in ein online-basiertes Tool ein. Dieses Tool soll helfen, den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen besser einzuschätzen und die Behandlung individuell anzupassen (siehe MPI für Informatik).

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

In einer klinischen Studie im DZIF erhalten Leukämiepatienten nach einer Knochenmarktransplantation erstmals speziell aufgereinigte Zellen des Immunsystems, sogenannte T-Gedächtniszellen. Die besonderen Immunzellen sollen die Patienten vor Infektionen schützen, bis deren eigene Abwehr funktioniert. Ein Teil der Studienpatienten wird in Würzburg behandelt; 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) ist eines der führenden Institute in der Naturstoff-Forschung. Als assoziierter Partner stellt es dem DZIF Naturstoffe insbesondere aus Pilzen zur Verfügung. In einem gemeinsamen Projekt wird das DZIF einen neuen, vielversprechenden Wirkstoff gegen Tuberkulose weiterentwickeln, der aus dem HKI kommt und bereits präklinisch getestet wurde.

Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken

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

Universität Bayreuth

Die Universität Bayreuth beteiligt sich an einem großen Screening-Projekt zu neuen Medikamenten gegen *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Dieses Projekt wird eine umfassende Plattform zur Identifikation und Wirksamkeitstestung für Medikamente erstellen und gleichzeitig Wirkstoffe identifizieren, die später getestet werden können. In einem Mausmodell, das eine dem Menschen ähnlichere Pathologie aufweist, werden verschiedene Kombinationen geprüft und mit verfügbaren menschlichen Daten validiert. Um jeweils die Wirkstoffkonzentrationen im Gewebe sichtbar zu machen, wurde in Bayreuth 2016 ein Imaging-Labor eingerichtet; es ist Teil eines neuen Lehrstuhls für Bioanalytik und Lebensmittelanalytik.

Universitätsklinikum Freiburg

Das Universitätsklinikum Freiburg ist Partner in mehreren DZIF-Projekten. In einem Projekt zu Infektionen im immungeschwächten Wirt wollen Wissenschaftler genetische Faktoren finden, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen einhergehen. Es sollen Biomarker identifiziert werden, die eine bessere Infektionskontrolle ermöglichen. Weitere Projekte beschäftigen sich mit dem gezielteren Einsatz von Antibiotika (siehe auch Charité). Das Universitätsklinikum Freiburg erfasst die Kolonisierung von Patienten mit bestimmten multiresistenten Erregern. Es werden auch alle Fälle von *Clostridium difficile*-assoziiertes Diarrhoe untersucht. Im Forschungsbereich „Infektionen im immungeschwächten Wirt“ ist das Universitätsklinikum Freiburg an der Entwicklung von neuen antiviralen Substanzen beteiligt.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Die Universität Münster ist Partner in einem Projekt, das neue Behandlungsstrategien gegen gastrointestinale Infektionen zum Ziel hat. Die derzeit gebräuchlichen Antibiotika schädigen in vielen Fällen die normale Darmflora und können zu Komplikationen führen. In einem zweiten Projekt geht es um Krankenhauskeime, speziell um Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien im Nasenraum. Für eine gezielte Behandlung werden neue lytische Phagenproteine untersucht, die in Münster bezüglich ihrer Effizienz und Spezifität analysiert werden.

KOOPERATIONEN MIT DER INDUSTRIE

Coris BioConcept, Gembloux (Belgien)

DZIF-Wissenschaftler des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln haben Antikörper gegen die Carba-penemase OXA-23 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.

Hyglos GmbH, Bernried

Hyglos GmbH und ein vom DZIF gefördertes Konsortium kooperieren im Bereich der Herstellung und präklinischen Entwicklung des Phagenlysin-Proteins HY-133 (siehe auch Universität Münster). Eine gemeinsame frühe klinische Entwicklung für die nasale Dekolonisierung von *Staphylococcus aureus* wird angestrebt.

ImevaX GmbH, München

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

Juno Therapeutics GmbH, Göttingen

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

MMV – Medicines for Malaria Venture, Genf (Schweiz)

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

Myr GmbH, Burgwedel

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

Sanaria Inc., Rockville (USA)

Am DZIF-Standort Tübingen entwickeln Wissenschaftler ein humanes Malaria-Infektionsmodell. Die Krankheit wird kontrolliert hervorgerufen, um neue Wirkstoffe und Vakzine

zu testen. Sanaria Inc. in Rockville, USA, ist Hersteller der in GMP-Qualität zur Immunisierung verwendeten Malaria-Erreger, die allen Kriterien zur Zulassung als Arzneimittel entsprechen.

4SC Discovery GmbH, Martinsried

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

Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, die Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können.

Mit dem Aufbau Deutscher Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) als langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außeruniversitären Forschungseinrichtungen, wie beispielsweise Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten, und Universitäten mit Universitätskliniken haben Bund und Länder dafür die Voraussetzungen geschaffen.



Sie forschen zum Wohle der Patienten: die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung.

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

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

translationalen, klinisch-anwendungsorientierten Forschung in Deutschland.

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

Die sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung arbeiten von Beginn an zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu nutzen. 2016 haben sie zum dritten Mal mit einem gemeinsamen Symposium am World Health Summit (WHS) in Berlin teilgenommen. Geplant wurde außerdem die gemeinsame Produktion eines Magazins, das 2017 erstmals erscheinen wird – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe. Und last but not least: Im BMBF-Newsletter stellen die DZG seit 2015 abwechselnd spannende Forschungsthemen vor.

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 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
- Natürliche Wirkstoff-Bibliothek (bis Ende 2016)
- Biobanken
- Pathogenbank (ab 2016)
- Bioinformatik
- Impfstoffentwicklung (ab 2017)
- Epidemiologie (ab 2016)
- 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. M. Krönke, Universität und Universitätsklinikum Köln (Vorsitzender)
- Prof. Dr. U. Protzer, Technische Universität München und Helmholtz Zentrum München (Stellv. Vorsitzende)
- Prof. Dr. D. Heinz, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

GESCHÄFTSFÜHRER

- Dr. T. Jäger, DZIF e.V.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

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

INTERNER BEIRAT

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

Standorte und Mitgliedseinrichtungen



Deutschlandweite Infektionsforschung



BADEN-WÜRTTEMBERG

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

Heidelberg

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

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

TTU-Koordination:

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

TI-Koordination:

- Biobanken (Koordination)

Tübingen koordiniert die Schwerpunkte *Malaria* und *Krankenhauseskeime und Antibiotika-resistente Bakterien*, bei *Gastrointestinalen Infektionen* und *Neue Antibiotika* sind Co-Koordinatoren am Standort tätig. Der Tübinger Fokus liegt auf der Translation von Forschungsergebnissen in die Medikamenten- und Impfstoffentwicklung sowie auf Infektionsmodellen und der Epidemiologie. Bei Infektionen, die durch Antibiotika-resistente, bakterielle Erreger ausgelöst werden, liegt der Schwerpunkt auf multi-resistenten Erregern wie z. B. Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und gramnegativen Erregern (z. B. den sogenannten ESBL). 2016 richtete die Universität Tübingen erstmals eine DZIF-Professur in Afrika ein, die vom DZIF und der Regierung von Gabun unterstützt wird.

Tübingen

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

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

TTU-Koordination:

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

BAYERN

Die Wissenschaftler an den DZIF-Einrichtungen in **München** beschäftigen sich insbesondere mit der Immunkontrolle von Infektionen und der Entwicklung neuer Therapieverfahren. Erreger-spezifische Immuntherapien (erste klinische Versuchsreihen sind angelaufen) sind darauf ausgerichtet, das körpereigene Abwehrsystem zu stärken, um Infektionserkrankungen gezielt besser zu kontrollieren oder gänzlich zu verhindern. Weitere Schwerpunkte am Standort München sind *Gastrointestinale Infektionen (GI)*, *HIV*, *Hepatitis* und *Tuberkulose*. Die Bereiche GI und HIV konnten durch die Neubesetzung zweier Lehrstühle am Max von Pettenkofer-Institut verstärkt werden.

München

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

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

TTU-Koordination:

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

TI-Koordination:

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

HAMBURG/ SCHLESWIG-HOLSTEIN

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

Hamburg - Lübeck - Borstel - Riems

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

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

TTU-Koordination:

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

TI-Koordination:

- Afrikanische Partner-Institutionen (Koordination)

HESSEN

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

Gießen - Marburg - Langen

Sprecher: Prof. Dr. Trinad Chakraborty (Justus-Liebig-Universität Gießen)

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

TTU-Koordination:

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

TI-Koordination:

- Produktentwicklung (Koordination)

NIEDERSACHSEN

Sieben Partnerinstitutionen arbeiten im DZIF am Standort **Hannover - Braunschweig** zusammen. Von hier aus werden die TTUs *Hepatitis* und *Neue Antibiotika* koordiniert. Die Wissenschaftler wollen unter anderem den Zugang zu Therapien gegen Hepatitis verbessern und forschen an neuen diagnostischen Markern für den Infektions- und Therapieverlauf. Auch werden neue Ansätze für eine effektive Behandlung und Kontrolle von resistenten Bakterien verfolgt und verschiedene molekulare Angriffspunkte für Wirkstoffe untersucht. Eine wichtige Rolle spielt die Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoff-Kandidaten, die als Antibiotika in Frage kommen.

Hannover - Braunschweig

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

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

TTU-Koordination:

- Gastrointestinale Infektionen (Co-Koordination)
- Hepatitis (Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Co-Koordination)
- Neu-auftretende Infektionskrankheiten (Co-Koordination)
- Neue Antibiotika (Koordination seit 2017)

TI-Koordination:

- Bioinformatik (Koordination)
- Epidemiologie (Koordination)
- Natürliche Wirkstoff-Bibliothek (Koordination bis Ende 2016)
- Pathogenbank (Koordination)

NORDRHEIN-WESTFALEN

Meilensteine der am Standort **Bonn - Köln** koordinierten TTU *Neue Antibiotika* waren die Aufklärung des Wirkungsmechanismus von Plectasin sowie die präklinische Entwicklung des neuen Antibiotikums Corallopyronin A. Zur Bündelung der Aktivitäten des DZIF in der Vakzineforschung wird eine TI *Impfstoffentwicklung* etabliert, die ab 2017 am Standort koordiniert wird. Hier werden u.a. Impfstoffe gegen bakterielle Pathogene wie *S. aureus* und *A. baumannii* bis zur klinischen Anwendung entwickelt. In der TTU *HAARBI* erforschen Wissenschaftler die Art und Häufigkeit von Kolonisierungen und Infektionen mit multi-resistenten 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 Köln, Universitätsklinikum Köln

TTU-Koordination:

- HIV (Co-Koordination)
- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotikaresistente Bakterien (HAARBI) (Co-Koordination)
- Neue Antibiotika (Koordination, ab 2017 Co-Koordination)

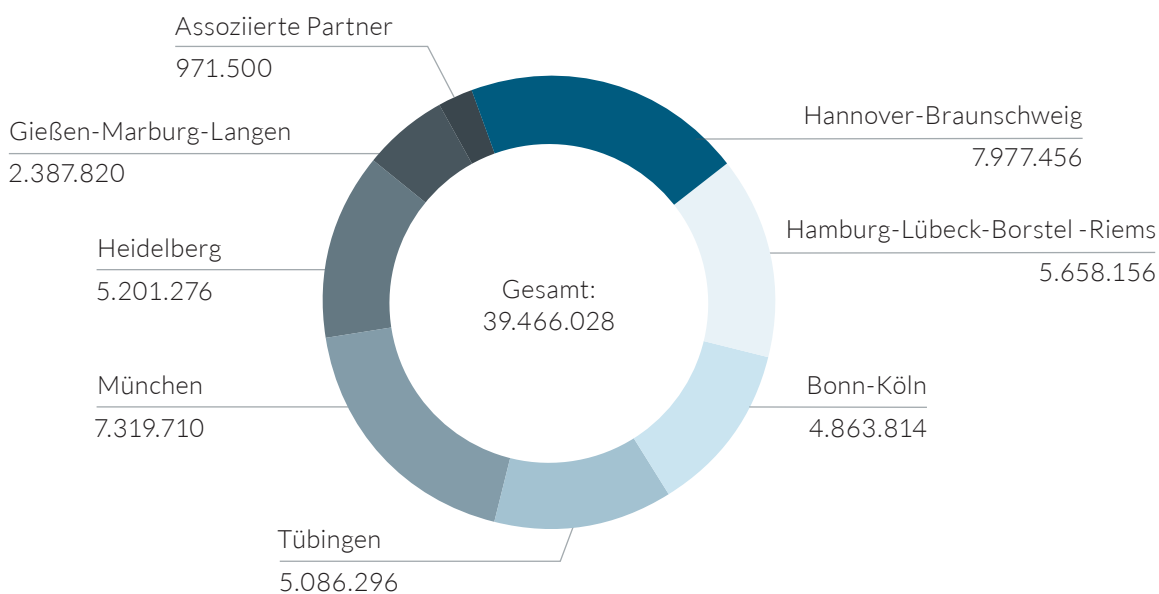
TI-Koordination:

- Klinische Studienzentren (Koordination)
- Impfstoffentwicklung (ab 2017)

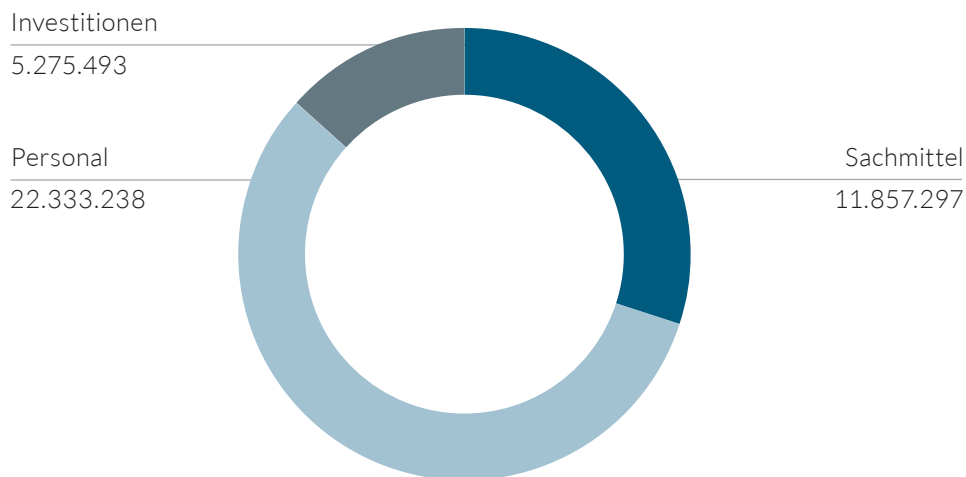
DZIF-Finanzdaten 2016

NACHGEWIESENE AUSGABEN 2016 IN EURO

NACH STANDORTEN



NACH AUSGABENART



NACH ARBEITSFELDERN

ARBEITSFELD	Euro
Neu auftretende Infektionskrankheiten	3.443.850
Tuberkulose	2.504.717
Malaria	3.862.747
HIV	3.721.434
Hepatitis	3.554.728
Gastrointestinale Infektionen	2.345.292
Infektionen im immungeschwächten Wirt	5.221.434
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	2.988.784
Neue Antibiotika	3.571.155
Produktentwicklung	580.184
Klinische Studienzentren	521.455
Afrikanische Partner-Institutionen	963.991
Biobanken	637.207
Natürliche Wirkstoff-Bibliothek	1.232.474
Bioinformatik	267.219
Pathogenbank	188.482
Epidemiologie	37.813
DZIF-Academy	1.832.462
Administration	1.990.600
Gesamtsumme	39.466.028

NACH ZUWENDUNGSGEBERN

ZUWENDUNGSGEBER	Euro
Baden-Württemberg	1.028.757
Bayern	724.786
Hamburg	388.341
Hessen	201.511
Niedersachsen	793.520
Nordrhein-Westfalen	481.961
Schleswig-Holstein	166.989
Finanzierungsanteile assoziierter Partner	96.916
Bund	35.583.247
Gesamtsumme	39.466.028

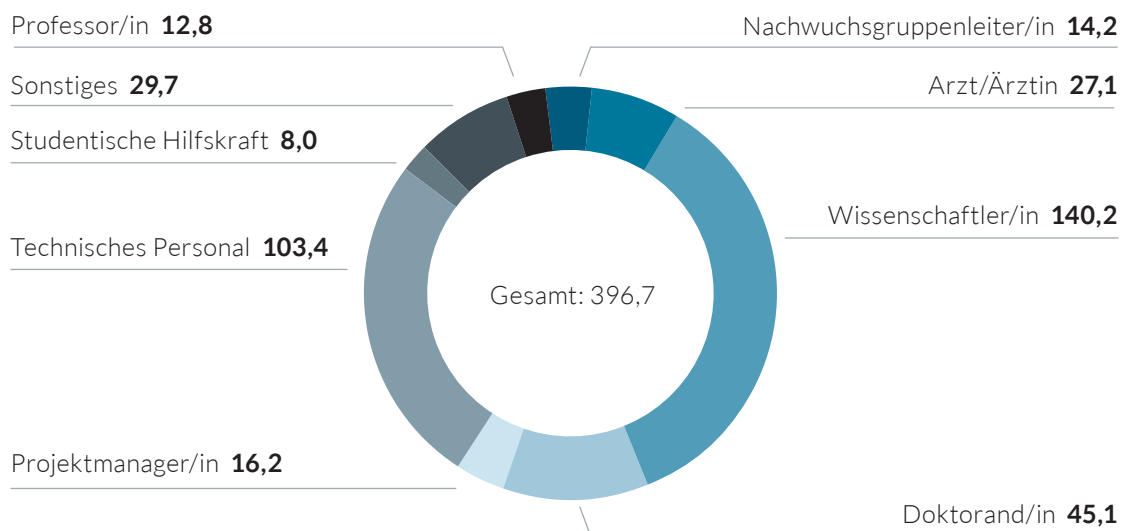
Die nachgewiesenen Ausgaben des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung betragen 2016 insgesamt rund 39,5 Millionen Euro. 139 Vorhaben und 85 Stipendien wurden 2016 im DZIF durchgeführt. Die Finanzierung erfolgt zu 90 % aus Bundes- und zu 10 % aus Landesmitteln.

Lediglich die Vorhaben der beteiligten Ressort-Forschungseinrichtungen werden vollständig aus Bundesmitteln finanziert. Das Fördermittelmanagement am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig leitet die Bundesmittel im Rahmen der Projektförderung an die DZIF-Partnereinrichtungen weiter. Die Ausgaben in Höhe des Bundesanteils wurden von den Partnern im Rahmen der Zwischen- bzw. Verwendungsnachweise für 2016 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	12	5	17
Nachwuchsgruppenleiter/in	9	8	17
Arzt/Ärztin	25	22	47
Wissenschaftler/in	75	123	198
Doktorand/in	38	52	90
Projektmanager/in	6	33	39
Technisches Personal	29	140	169
Studentische Hilfskraft	11	18	29
Sonstiges	26	28	54
Gesamtsumme	231	429	660

Das DZIF rekrutierte 2016 acht Mitarbeiter aus dem Ausland und verhalf 16 Müttern zum Wiedereinstieg nach Elternzeit.

PREISE UND AUSZEICHNUNGEN

PREISTRÄGER	AUSZEICHNUNG
Prof. Dr. Ralf Bartenschlager <i>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</i>	Lasker-Preis Hector-Preis European Virology Award
Dr. Linda Falgenhauer <i>Justus-Liebig-Universität Gießen</i>	Von Behring-Röntgen-Nachwuchspreis
Prof. Dr. Harald Groß <i>Eberhard-Karls-Universität Tübingen</i>	Matt Suffness Award
Prof. Dr. Christoph Klein <i>Klinik der Universität München</i>	Khwarizmi International Award
Prof. Dr. Florian Klein <i>Uniklinik Köln</i>	DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung
Prof. Dr. Christoph Lange <i>Forschungszentrum Borstel</i>	Spinoza Chair in Medicine
Dr. Christine Maurer <i>Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig</i>	Promotionspreis der Gesellschaft Deutscher Chemiker
Prof. Dr. Rolf Müller <i>Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland</i>	PHOENIX Pharmazie Wissenschaftspreis David Gottlieb Lecturer Berufung in die Leopoldina
Prof. Dr. César Muñoz-Fontela <i>Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg</i>	Society Needs Science Award Loeffler Frosch Award
Prof. Dr. Stefan Niemann <i>Forschungszentrum Borstel</i>	Hauptpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Prof. Dr. Jürgen Ruland <i>Klinikum rechts der Isar, TU München</i>	Berufung in die Bayerische Akademie der Wissenschaften
Prof. Dr. Tanja Schneider <i>Universität Bonn</i>	Wolfgang-Stille-Preis
Dr. Alina Steinbach <i>Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg</i>	Nicola Werner-Promotionspreis
Dr. Alexander Titz <i>Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland</i>	ERC Starting Grant
Dr. Karin Wisskirchen <i>Helmholtz-Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt</i>	Young Investigator Award (International Society for Cellular Therapy)

DZIF in Zahlen



FLEXFUNDS*

39 Zahl der FlexFunds-Anträge, die im Jahr 2016 bewilligt wurden

7.966.535 Euro Budget. Dies entspricht

20 % des jährlichen DZIF-Budgets

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



PROGRAMME DER DZIF-ACADEMY

19 Clinical Leave Stipendiaten

10 MD/PhD Stipendiaten

8 Maternity Leave Stipendiaten

48 MD Stipendiaten

4 Lab Rotations



WORKSHOPS UND SYMPOSIEN

24



PUBLIKATIONEN 2016 MIT DZIF-AFFILIATION

418

PUBLIKATIONEN 2016 MIT IMPACT FACTOR >10

64



KLINISCHE STUDIEN

47

KONFIRMATORISCHE PRÄKLINISCHE STUDIEN

30



KONFERENZBEITRÄGE

671



KOHORTEN

39



PATENTE UND SCHUTZRECHTE

43



PRESSEMITTEILUNGEN

60



INDUSTRIE-KOOPERATIONEN

8



ZAHL DER WEBSITE-BESUCHER

50.605



DATEN- UND BIOBANKEN

53



DZIF-INFOSTAND BEI KONGRESSEN

4

Wissenschaftliche Erfolge 2016

Im Folgenden finden Sie ausgewählte Publikationen aus dem Jahr 2016 (Impact Factor über 10*). Die vollständige Liste der DZIF-Publikationen kann auf der DZIF-Website eingesehen werden.

Grundlagenforschung

- Barrozo RM, Hansen LM, Lam AM, Skoog EC, Martin ME, Cai LP, Lin Y, Latoscha A, Suerbaum S, Canfield DR, Solnick JV (2016) *CagY Is an Immune-Sensitive Regulator of the Helicobacter pylori Type IV Secretion System*. **Gastroenterology**, 151(6):1164-1175.e3
- Becker D, Kaczmarek Z, Arkona C, Schulz R, Tauber C, Wolber G, Hilgenfeld R, Coll M, Rademann J (2016) *Irreversible inhibitors of the 3C protease of Coxsackie virus through templated assembly of protein-binding fragments*. **Nat Commun**, 7:12761
- Beyer M, Abdullah Z, Chemnitz JM, Maisel D, Sander J, Lehmann C, Thabet Y, Shinde PV, Schmidleithner L, Kohne M, Trebicka J, Schierwagen R, Hofmann A, Popov A, Lang KS, Oxenius A, Buch T, Heikenwalder M, Fatkenhauer G, Lang PA, Hartmann P, Knolle PA, Schultze JL (2016) *Tumor-necrosis factor impairs CD4(+) T cell-mediated immunological control in chronic viral infection*. **Nat Immunol**, 17(5):593-603
- Bubendorfer S, Krebs J, Yang I, Hage E, Schulz TF, Bahlawane C, Didelot X, Suerbaum S (2016) *Genome-wide analysis of chromosomal import patterns after natural transformation of Helicobacter pylori*. **Nat Commun**, 7:11995
- Cyrklaff M, Srismith S, Nyboer B, Burda K, Hoffmann A, Lasitschka F, Adjalley S, Bisseye C, Simpoire J, Mueller AK, Sanchez CP, Frischknecht F, Lanzer M (2016) *Oxidative insult can induce malaria-protecti-*

- ve trait of sickle and fetal erythrocytes*. **Nat Commun**, 7:13401
- Durek P, Nordstrom K, Gasparoni G, Salhab A, Kressler C, de Almeida M, Bassler K, Ulas T, Schmidt F, Xiong J, Glazar P, Klironomos F, Sinha A, Kinkley S, Yang X, Arrigoni L, Amirabad AD, Ardakani FB, Feuerbach L, Gorka O, Ebert P, Muller F, Li N, Frischbutter S, Schlickeiser S, Cendon C, Frohler S, Felder B, Gasparoni N, Imbusch CD, Hutter B, Zipprich G, Tauchmann Y, Reinke S, Wassilew G, Hoffmann U, Richter AS, Sieverling L, Chang HD, Syrbe U, Kalus U, Eils J, Brors B, Manke T, Ruland J, Lengauer T, Rajewsky N, Chen W, Dong J, Sawitzki B, Chung HR, Rosenstiel P, Schulz MH, Schultze JL, Radbruch A, Walter J, Hamann A, Polansky JK (2016) *Epigenomic Profiling of Human CD4+ T Cells Supports a Linear Differentiation Model and Highlights Molecular Regulators of Memory Development*. **Immunity**, 45(5):1148-1161
- Feldman M, Harbeck M, Keller M, Spyrou MA, Rott A, Trautmann B, Scholz HC, Paffgen B, Peters J, McCormick M, Bos K, Herbig A, Krause J (2016) *A High-Coverage Yersinia pestis Genome from a Sixth-Century Justinianic Plague Victim*. **Mol Biol Evol**, 33(11):2911-2923
- Gristick HB, von Boehmer L, West AP, Jr., Chamber M, Gazumyan A, Golijanin J, Seaman MS, Fatkenhauer G, Klein F, Nussenzweig MC, Bjorkman PJ (2016) *Natively glycosylated HIV-1 Env structure reveals new mode for antibody recognition of the CD4-binding site*. **Nat Struct Mol Biol**, 23(10):906-915

- Guo H, Konig R, Deng M, Riess M, Mo J, Zhang L, Petrucelli A, Yoh SM, Barefoot B, Samo M, Sempowski GD, Zhang A, Colberg-Poley AM, Feng H, Lemon SM, Liu Y, Zhang Y, Wen H, Zhang Z, Damania B, Tsao LC, Wang Q, Su L, Duncan JA, Chanda SK, Ting JP (2016) *NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses*. **Cell Host Microbe**, 19(4):515-528
- Hanzelmann D, Joo HS, Franz-Wachtel M, Hertlein T, Stevanovic S, Macek B, Wolz C, Gotz F, Otto M, Kretschmer D, Peschel A (2016) *Toll-like receptor 2 activation depends on lipopeptide shedding by bacterial surfactants*. **Nat Commun**, 7:12304
- Kong B, Bruns P, Behler NA, Chang L, Schlitter AM, Cao J, Gewies A, Ruland J, Fritzsche S, Valkovskaya N, Jian Z, Regel I, Raulefs S, Irmeler M, Beckers J, Friess H, Erkan M, Mueller NS, Roth S, Hackert T, Esposito I, Theis FJ, Kleeff J, Michalski CW (2016) *Dynamic landscape of pancreatic carcinogenesis reveals early molecular networks of malignancy*. **Gut**, 2016 Sep 19. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310913. [Epub ahead of print]
- Lei J, Hansen G, Nitsche C, Klein CD, Zhang L, Hilgenfeld R (2016) *Crystal structure of Zika virus NS2B-NS3 protease in complex with a boronate inhibitor*. **Science**, 353(6298):503-505
- Meininger I, Griesbach RA, Hu D, Gehring T, Seeholzer T, Bertossi A, Kranich J, Oeckinghaus A, Eitelhuber AC, Greczmiel U, Gewies A, Schmidt-Supprian M, Ruland J, Brocker T, Heissmeyer V, Heyd F,

* Impact Factor Stand 2015

- Krappmann D (2016) *Alternative splicing of MALT1 controls signalling and activation of CD4(+) T cells*. **Nat Commun**, 7:11292
14. Mejias-Luque R, Zoller J, Anderl F, Loew-Gil E, Vieth M, Adler T, Engler DB, Urban S, Browning JL, Muller A, Heikenwalder M (2016) *Lymphotoxin beta receptor signalling executes Helicobacter pylori-driven gastric inflammation in a T4SS-dependent manner*. **Gut**, 2016 Apr 13. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310783. [Epub ahead of print]
15. Seitz S, Iancu C, Volz T, Mier W, Dandri M, Urban S, Bartenschlager R (2016) *A Slow Maturation Process Renders Hepatitis B Virus Infectious*. **Cell Host Microbe**, 20(1):25-35
16. Stucki D, Brites D, Jeljeli L, Coscolla M, Liu Q, Trauner A, Fenner L, Rutaihwala L, Borrell S, Luo T, Gao Q, Kato-Maeda M, Ballif M, Egger M, Macedo R, Mardassi H, Moreno M, Vilanova GT, Fyfe J, Globan M, Thomas J, Jamieson F, Guthrie JL, Asante-Poku A, Yeboah-Manu D, Wampande E, Ssengooba W, Joloba M, Boom WH, Basu I, Bower J, Saraiva M, Vasconcellos SE, Suffys P, Koch A, Wilkinson R, Gail-Bekker L, Malla B, Ley SD, Beck HP, de Jong BC, Toit K, Sanchez-Padilla E, Bonnet M, Gil-Brusola A, Frank M, Penlap Beng VN, Eisenach K, Alani I, Ndung'u PW, Revathi G, Gehre F, Akter S, Ntoumi F, Stewart-Isherwood L, Ntinginya NE, Rachow A, Hoelscher M, Cirillo DM, Skenders G, Hoffner S, Bakonyte D, Stakenas P, Diel R, Crudu V, Moldovan O, Al-Hajaj S, Otero L, Barletta F, Carter EJ, Diero L, Supply P, Comas I, Niemann S, Gagneux S (2016) *Mycobacterium tuberculosis lineage 4 comprises globally distributed and geographically restricted sublineages*. **Nat Genet**, 48(12):1535-1543
17. Sunami Y, Ringelhan M, Kokai E, Lu M, O'Connor T, Lorentzen A, Weber A, Rodewald AK, Mullhaupt B, Terracciano L, Gul S, Wissel S, Leithauser F, Krappmann D, Riedl P, Hartmann D, Schirmbeck R, Strnad P, Huser N, Kleeff J, Friess H, Schmid RM, Geisler F, Wirth T, Heikenwalder M (2016) *Canonical NF-kappaB signaling in hepatocytes acts as a tumor-suppressor in hepatitis B virus surface antigen-driven hepatocellular carcinoma by controlling the unfolded protein response*. **Hepatology**, 63(5):1592-1607
18. Tagawa T, Albanese M, Bouvet M, Moosmann A, Mautner J, Heissmeyer V, Zielinski C, Lutter D, Hoser J, Hastreiter M, Hayes M, Sudgen B, Hammerschmidt W (2016) *Epstein-Barr viral miRNAs inhibit antiviral CD4+ T cell responses targeting IL-12 and peptide processing*. **J Exp Med**, 213(10):2065-2080
19. Xia Y, Carpentier A, Cheng X, Block PD, Zhao Y, Zhang Z, Protzer U, Liang TJ (2016) *Human stem cell-derived hepatocytes as a model for hepatitis B virus infection, spreading and virus-host interactions*. **J Hepatol**, 66(3):494-503
20. Xu S, Ducroux A, Ponnurangam A, Vieyres G, Franz S, Musken M, Zillinger T, Malassa A, Ewald E, Hornung V, Barchet W, Haussler S, Pietschmann T, Goffinet C (2016) *cGAS-Mediated Innate Immunity Spreads Intercellularly through HIV-1 Env-Induced Membrane Fusion Sites*. **Cell Host Microbe**, 20(4):443-457
- Präklinische Forschung**
1. Karpinski J, Hauber I, Chemnitz J, Schafer C, Paszkowski-Rogacz M, Chakraborty D, Beschorner N, Hofmann-Sieber H, Lange UC, Grundhoff A, Hackmann K, Schrock E, Abi-Ghanem J, Pisabarro MT, Surendranath V, Schambach A, Lindner C, van Lunzen J, Hauber J, Buchholz F (2016) *Directed evolution of a recombinase that excises the provirus of most HIV-1 primary isolates with high specificity*. **Nat Biotechnol**, 34(4):401-409
2. Perin PM, Haid S, Brown RJ, Doerrbecker J, Schulze K, Zeilinger C, von Schaewen M, Heller B, Vercauteren K, Luxenburger E, Baktash YM, Vondran FW, Speerstra S, Awadh A, Mukhtarov F, Schang LM, Kirschning A, Muller R, Guzman A, Kaderali L, Randall G, Meulemann P, Ploss A, Pietschmann T (2016) *Flunarizine prevents hepatitis C virus membrane fusion in a genotype-dependent manner by targeting the potential fusion peptide within E1*. **Hepatology**, 63(1):49-62
3. Tawar RG, Heydmann L, Bach C, Schuttrumpf J, Chavan S, King BJ, McClure CP, Ball JK, Pessaux P, Habersetzer F, Bartenschlager R, Zeisel MB, Baumert TF (2016) *Broad neutralization of hepatitis C virus-resistant variants by Civacir hepatitis C immunoglobulin*. **Hepatology**, 64(5):1495-1506
4. Wnek M, Ressel L, Ricci E, Rodriguez-Martinez C, Guerrero JC, Ismail Z, Smith C, Kipar A, Sodeik B, Chinnery PF, Solomon T, Griffiths MJ (2016) *Herpes simplex encephalitis is linked with selective mitochondrial damage; a post-mortem and in vitro study*. **Acta Neuropathol**, 132(3):433-451
5. Zipperer A, Konnerth MC, Laux C, Berscheid A, Janek D, Weidenmaier C, Burian M, Schilling NA, Slavetinsky C, Marschal M, Willmann M, Kalbacher H, Schitteck B, Brotz-Oesterhelt, Grond S, Peschel A, Krismer B (2016) *Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization*. **Nature**, 535(7613):511-516
- Klinische Forschung**
1. Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, Yerly S, Dayer JA, Kraehling V, Kasonta R, Adegnika AA, Altfeld M, Auderset F, Bache EB, Biedenkopf N, Borregaard S, Brosnahan JS, Burrow R, Combescure C,

- Desmeules J, Eickmann M, Fehling SK, Finckh A, Goncalves AR, Grobusch MP, Hooper J, Jambrecina A, Kabwende AL, Kaya G, Kimani D, Lell B, Lemaitre B, Lohse AW, Massinga-Loembe M, Matthey A, Mordmuller B, Nolting A, Ogwang C, Ramharter M, Schmidt-Chanasit, Schmiedel S, Silvera P, Stahl FR, Staines HM, Strecker T, Stubbe HC, Tsofa B, Zakii S, Fast P, Moorthy V, Kaiser L, Krishna S, Becker S, Kieny MP, Bejon P, Kremsner PG, Addo MM, Siegrist CA (2016) *Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe*. **N Engl J Med**, 374(17):1647-1660
2. Blank A, Markert C, Hohmann N, Carls A, Mikus G, Lehr T, Alexandrov A, Haag M, Schwab M, Urban S, Hafeeli WE (2016) *First-in-human application of the novel hepatitis B and hepatitis D virus entry inhibitor myrcludex B*. **J Hepatol**, 65(3):483-489
3. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, Macievich M, Kokina K, Petrachenkova M, Lehr T, Lempp FA, Wedemeyer H, Haag M, Schwaab M, Haefeli WE, Blank A, Urban S (2016) *Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: First results of a phase Ib/IIa study*. **J Hepatol**, 65(3):490-498
4. Busch M, Herzmann C, Kallert S, Zimmermann A, Hofer C, Mayer D, Zenk SF, Muehe R, Lange C, Bloom BR, Modlin RL, Stenger S (2016) *Lipoarabinomannan-Responsive Polycytotoxic T Cells Are Associated with Protection in Human Tuberculosis*. **Am J Respir Crit Care Med**, 194(3):345-355
5. Deterding K, Spinner CD, Schott E, Welzel TM, Gerken G, Klinker H, Spengler U, Wiegand J, Zur Wiesch JS, Pathil, Cornberg A, Umgelter A, Zollner C, Zeuzem S, Papkalla A, Weber K, Hardtke S, von der Leyen H, Kock A, von Witzendorf D, Manns MP, Wedemeyer H (2016) *Ledipasvir plus sofosbuvir fixed-dose combination for 6 weeks in patients with acute hepatitis C virus genotype 1 mono-infection (HepNet Acute HCV IV): an open-label, single-arm, phase 2 study*. **Lancet Infect Dis**, 17(2):215-222
6. Ewer K, Rampling T, Venkatraman N, Bowyer G, Wright D, Lambe T, Imoukhuede EB, Payne R, Fehling SK, Strecker T, Biedenkopf N, Kraehling V, Tully CM, Edwards NJ, Bentley EM, Samuel D, Labbe G, Jin J, Gibani M, Minhinnick A, Wilkie M, Poulton I, Lella N, Roberts R, Hartnell F, Bliss C, Sierra-Davidson K, Powlson J, Berrie E, Tedder R, Roman F, De Ryck I, Nicosia A, Sullivan NJ, Stanley DA, Mbaya OT, Ledgerwood JE, Schwartz RM, Siani L, Colloca S, Folgori A, Di Marco S, Cortese R, Wright E, Becker S, Graham BS, Koup RA, Levine MM, Volkman A, Chaplin P, Pollard AJ, Draper SJ, Ballou WR, Lawrie A, Gilbert SC, Hill AV (2016) *A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola Vaccine Boosted with MVA*. **N Engl J Med**, 374(17):1635-1646
7. Grundmann H, Glasner C, Albiger B, Aanensen DM, Tomlinson CT, Andrasevic AT, Canton R, Carmeli Y, Friedrich AW, Giske CG, Glupczynski Y, Gniadkowski M, Livermore DM, Nordmann P, Poirel L, Rossolini GM, Seifert H, Vatopoulos A, Walsh T, Woodford N, Monnet DL (2016) *Occurrence of carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study*. **Lancet Infect Dis**, 17(2):153-163
8. Langhans B, Nischalke HD, Kramer B, Hausen A, Dold L, van Heteren P, Huneburg R, Nattermann J, Strassburg CP, Spengler U (2016) *Increased peripheral CD4+ regulatory T cells persist after successful direct-acting antiviral treatment of chronic hepatitis C*. **J Hepatol**, 66(5):888-896
9. Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, McCaughan G, Buti M, Prieto M, Calleja JL, Peck-Radosavljevic M, Mullhaupt B, Agarwaal K, Angus P, Yoshida EM, Colombo M, Rizzetto M, Dvory-Sobol H, Denning J, Arterburn S, Pang PS, Brainard D, McHutchison JG, Dufour JF, Van Vlierberghe H, van Hoek B, Forns X (2016) *Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial*. **Lancet Infect Dis**, 16(6):685-697
10. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas G, Racil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JA, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kaufhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJ (2016) *Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis*. **Lancet Infect Dis**, 16(7):828-837
11. Muenchhoff M, Adland E, Karimanzira O, Crowther C, Pace M, Csala A, Leitman E, Moonsamy A, McGregor C, Hurst J, Groll A, Mori M, Sinmyee S, Thobakgale C, Tudor-Williams G, Prendergast AJ, Klooverpris H, Roider J, Leslie A, Shingadia D, Brits T, Daniels S, Frater J, Willberg CB, Walker BD, Ndung'u T, Jooste P, Moore PL, Morris L, Goulder P (2016) *Nonprogressing HIV-infected children share fundamental immunological features of nonpathogenic SIV infection*. **Science Transl Med**, 8(358):358ra125
12. Ruibal P, Oestereich L, Ludtke A, Becker-Ziaja B, Wozniak DM, Kerber R, Korva M, Cabeza-Cabrero M, Bore JA, Koundouno FR, Duraffour S, Weller R,

- Thorenz A, Cimini E, Viola D, Agrati C, Reptis J, Afrough B, Cowley LA, Ngabo D, Hinzmann J, Mertens M, Vitoriano I, Logue CH, Boettcher JP, Pallasch E, Sachse A, Bah A, Nitzsche K, Kuisma E, Michel J, Holm T, Zekeng EG, Garcia-Dorival I, Wolfel R, Stoecker K, Fleischmann E, Strecker T, Di Caro A, Avsic-Zupanc T, Kurth A, Meschi S, Mely S, Newman E, Bocquin A, Kis Z, Kelterbaum A, Molkenthin P, Carletti F, Portmann J, Wolff S, Castilletti C, Schudt G, Fizet A, Ottowell LJ, Herker E, Jacobs T, Kretschmer B, Severi E, Ouedraogo N, Lago M, Negredo A, Franco L, Anda P, Schmiedel S, Kreuels B, Wichmann D, Addo MM, Lohse W, De Clerck H, Nanclares C, Jonckheere S, Van Herp M, Sprecher A, Xiaojiang G, Carrington M, Miranda O, Castro CM, Gabriel M, Drury P, Formenty P, Diallo B, Koivogui L, Magassouba N, Carroll MW, Gunther S, Munoz-Fontela C (2016) *Unique human immune signature of Ebola virus disease in Guinea*. **Nature**, 33(7601): 100-104
13. Schwameis M, Kundig T, Huber G, von Bidder L, Meinel L, Weisser R, Aberer E, Harter G, Weinke T, Jelinek T, Fatkenhauer G, Wollina U, Burchard GD, Aschoff R, Nischik R, Sattler G, Popp G, Lotte W, Wiechert D, Eder G, Maus O, Staubach-Renz, Grafe A, Geigenberger V, Naudts I, Sebastian M, Reider N, Weber R, Heckmann M, Reisinger EX, Klein G, Wantzen J, Jilma B (2016) *Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial*. **Lancet Infect Dis**, 17(3):322-329
14. Todt D, Gisa A, Radonic A, Nitsche A, Behrendt P, Suneetha PV, Pischke S, Bremer B, Brown RJ, Manns MP, Cornberg M, Bock CT, Steinmann E, Wedemeyer H (2016) *In vivo evidence for ribavirin-induced mutagenesis of the hepatitis E virus genome*. **Gut**, 65(10):1733-1743
15. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, Kirschner J, Bremer B, Lehmann P, Hardtke S, Deterding K, Port K, Westphal M, Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H (2016) *Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta*. **Hepatology**, 65(2):414-425

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-Zentrum für
 Medizin und Biowissenschaften
 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
F +49 (0)531-61 81-11 53
info@dzif.de
www.dzif.de

Projektkoordination: DZIF-Pressestelle

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

Layout: www.freisedesign.de

Fotos: Titel: CDC/Dr. Erskine Palmer | S. 3: DZIF/Kurt Bauer | S. 4: DZIF/Andreas Kerschgens | S. 6: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) | S. 7 (oben): CDC/Cynthia Goldsmith | S. 7 (unten): Leopoldina/Foto: Markus Scholz | S. 8: Christoph Lange | S. 9 (oben): nach Stucki D et al; Nature Genetics (2016) | S. 9 (unten): Forschungszentrum Borstel | S. 10: Universität Tübingen/Paul Mehnert | S. 11 (oben): Universität Tübingen/Michael Lanzer | S. 11 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 12: DZIF | S. 13 (oben): Heinrich-Pette-Institut | S. 13 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 14: TU München | S. 15 (oben): CDC/Dr. Erskine Palmer | S. 15 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 16: Max von Pettenkofer-Institut/ Rainer Haas | S. 17 (oben): Nature Microbiology (2016) | S. 17 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 18: TUM/Michael Neuenhahn | S. 19 (oben): TUM/U. Behrends | S. 19 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 20: Foto: Martin Christoph Konnerth | S. 21 (oben): IMMIH, Köln/Axel Hamprecht | S. 21 (unten): Evelina Tacconelli | S. 22: HIPS/Bellhäuser | S. 23 (oben): AG Schneider/Uni Bonn | S. 23 (unten 1 und 2): DZIF/scienceRELATIONS; HIPS | S. 24 (links oben): Universität Tübingen/Paul Mehnert | S. 24 (rechts oben): MedizinFotoKöln | S. 24 (links unten): Paul-Ehrlich-Institut | S. 24 (rechts unten): MedizinFotoKöln | S. 25 (links oben): DZIF | S. 25 (links unten): Bernhard-Nocht-Institut | S. 25 (rechts oben): HIPS/Bellhäuser | S. 25 (rechts unten): HIPS/Universität des Saarlandes | S. 26 (links oben): HMGU/Kühn | S. 26 (rechts oben): DSMZ/Hanno Kessel | S. 26 (links unten): Universitätsklinikum Heidelberg | S. 26 (rechts unten): DSMZ/Jörg Overmann | S. 27 (links oben): Fotolia | S. 27 (links unten): Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung | S. 27 (rechts oben): HZI/János Krüger | S. 27 (rechts unten): Gérard Krause | S. 28 (oben): TU München | S. 28 (unten): DZIF/scienceRELATIONS | S. 29: DZIF | S. 30 (Mai): cdc/James Gathany | S. 31 (August): IMMIH, Köln/Hamprecht | S. 31 (November): DZIF/Andreas Kerschgens | S. 31 (September): Universität Heidelberg | S. 32: DZIF/Andreas Kerschgens | S. 33 (oben 1): DZIF/Kerschgens | S. 33 (oben 2): Standbild/Film: Blitzfang | S. 33 (unten rechts): DZIF/Sascha Gramann | S. 34: DZIF | S. 37: DZIF/ScienceRELATIONS

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



ClimatePartner^o
klimaneutral
Druck | ID 11022-1707-1002

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

Gefördert von:



Bayerisches Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst



Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen



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 2017

