

Infektionsforschung zwischen Grundlagen und Klinik

10 Jahre TWINCORE



Impressum

Herausgeber
TWINCORE
Zentrum für Experimentelle und
Klinische Infektionsforschung GmbH
Feodor-Lynen-Str. 7
30625 Hannover
Deutschland
www.twincore.de

Redaktion und Text
Dr. Jo Schilling (V.i.S.d.P.)
Dr. Heidrun Riehl-Halen (Text)

Bilder
Felix Schmitt
Ralf Mohr
MHH

Grafiken und Gestaltung
Britta Freise

Inhalt

04
Innovativ, interdisziplinär, international

06
Von der Idee zum Infektionsforschungszentrum

10
Fünf Institute - ein Ziel

12
Infektionsforschung auf der Überholspur

15
Infektionsforschung am Querschnitt

16
Viren und Wandlungen

17
Analytisch gegen Keime

18
Zwischen Schutz und Schaden

19
Klinisch sauber? - Experimentell geprüft!

20
Gib mir ein Zeichen!

22
TWINCORE statistisch



Innovativ, interdisziplinär, international

Das TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung

Infektionskrankheiten stellen uns auch im 21. Jahrhundert vor immer neue Herausforderungen: Schwer kranke Patienten benötigen einen besonderen Schutz vor Erregern. Bisher wenig bekannte Keime erreichen uns Menschen. Andere reagieren zunehmend unempfindlich auf Antibiotika. Das TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung stellt sich seit seiner Gründung vor zehn Jahren diesen Herausforderungen und verbindet naturwissenschaftliche Forschung mit der Praxis am Krankenbett.

„TWINCORE
hat sich zu einem Schmelztiegel
mit neugierigen,
kreativen Forschenden
aus über 30 Nationen
entwickelt.“

Professor Ulrich Kalinke,
Geschäftsführer des TWINCORE

Von der Laborbank zum Krankenbett und zurück

Wie der englische Name andeutet, entstand das TWINCORE im Kern aus einem Schulterschluss der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig. Markenzeichen des TWINCORE ist die translationale Infektionsforschung, die eine Brücke zwischen naturwissenschaftlicher Grundlagenforschung im Labor und klinischer Praxis am Krankenbett schlägt. Interdisziplinäre Forschungsteams entwickeln Modelle, mit denen sich Vorhersagen über Reaktionen im Menschen treffen lassen und analysieren molekulare Mechanismen der Krankheitsentstehung. Aus den Ergebnissen entwickeln sie neue Ansatzpunkte, um die Diagnostik sowie die Prävention und Therapie von Infektionserkrankungen des Menschen weiter zu verbessern. Fünf Institute beschäftigen sich am TWINCORE mit Forschungsschwerpunkten wie Immunologie, Bakteriologie, Virologie und Epidemiologie, um die komplexen Interaktionen von Krankheitserregern mit dem Menschen besser zu verstehen. Das TWINCORE liegt in unmittelbarer Nähe des Campus der Medizinischen Hochschule Hannover.

Interdisziplinäres Arbeiten und internationaler Austausch

Kurze Wege zwischen Klinik und Labor bestimmen auch die Arbeitsabläufe der rund 170 Beschäftigten des TWINCORE. Fast 90 Prozent von ihnen sind wissenschaftlich tätig. Ärztinnen und Ärzte, arbeiten Hand in Hand mit Naturwissenschaftler/innen, manchmal sogar in Personalunion als Physician-Scientists. In festen Arbeitsgruppen, aber räumlich flexibel sind viele gleichzeitig an der MHH oder am HZI tätig. Improvisationsgeist, innovative Ideen und kurze Wege sind am TWINCORE angesagt. Hier werden organisatorische Fragen im Florgespräch geklärt und wissenschaftliche Fragen bei Präsentationen auf den Prüfstand gestellt. Wer hier forscht, ist interdisziplinäres Arbeiten und internationale Begegnungen gewohnt: Derzeit stammen die Beschäftigten aus 23 verschiedenen Nationen und dutzenden Disziplinen. Großen Wert legt man hier auf die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Das TWINCORE bietet neben dem freiwilligen wissenschaftlichen Jahr, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Doktorarbeiten auch den binationalen Masterstudiengang AMIBA, Weiterbildungsmöglichkeiten im Rahmen der Sommerakademie LISA oder der TRAIN-Akademie an. Kein Wunder also, dass TWINCORE auch als Eliteschmiede für den Nachwuchs gilt.

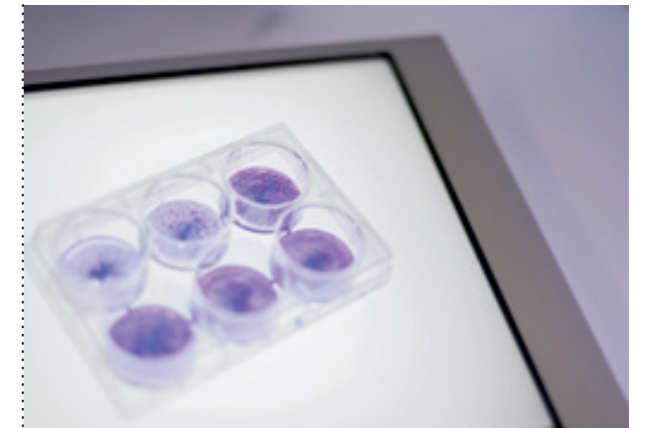


Von der Idee zum Infektionsforschungszentrum

Interview mit den Wegbereitern des TWINCORE

Von ersten Ideen, über umfangreiche Planungen, der Gründung des Zentrums bis zum Renommee als erfolgreiches Institut für Infektionsforschung vergingen mehr als zehn Jahre. Professor Dieter Bitter-Suermann, ehemals Präsident und Ärztlicher Direktor der MHH, sowie Professor Rudi Balling, der frühere Wissenschaftliche Geschäftsführer des HZI, und TWINCORE-Geschäftsführer Professor Ulrich Kalinke sprechen über die Anfänge.

△ v.l.: Dieter Bitter-Suermann, Rudi Balling, Ulrich Kalinke



Herr Balling, Herr Bitter-Suermann, Sie gelten als Gründerväter des TWINCORE und entwarfen das Konzept. Wie kamen Sie auf die Idee, diese Einrichtung zu gründen?

Rudi Balling: Wir müssen zurückgehen bis ins Jahr 2000. Die Basis war natürlich die Beziehung zwischen dem HZI, damals noch Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, und der MHH. Die Idee, dass man innerhalb von Niedersachsen eine Hochschule mit einem Helmholtz-Zentrum verbindet und die Vorteile der Grundlagenforschung mit der High-End Medizin zusammenbringt, hatten wir bereits und damals hatten wir schon eng zusammengearbeitet. Was fehlte, war ein Fokus, auch in Form eines Gebäudes.

Wie ist dann aus der Idee dieses Zentrum geworden, in dem wir jetzt sitzen?

Rudi Balling: Das begann bei einer gemeinsamen Autofahrt von Hannover nach Berlin. Irgendwo bei Magdeburg erzählte Dieter Bitter-Suermann, dass das Gebäude des Max-Planck-Instituts für Experimentelle Endokrinologie zum Verkauf steht und innerhalb von drei Sekunden stand die Frage im Raum: Wäre das nichts für uns? In dem Moment hat es geblitzt.

Und in diesem ehemaligen Max-Planck-Gebäude befinden wir uns gerade...

Rudi Balling: Genau, aber das hat gedauert... Hier kamen eine Reihe glücklicher Umstände und auch Beziehungspflege zusammen. Ich komme ja ursprünglich aus der Max-Planck-Gesellschaft und die Schwelle, zum Telefon zu greifen, war gering. Die Entscheidung für den Verkauf fiel dann relativ schnell, nach etwa zwei Jahren.

Dieter Bitter-Suermann: Am HZI haben viele die Stirn gerunzelt, als die MHH kein Geld hatte und Rudi Balling gesagt hat: Dann kaufen eben wir, Helmholtz und das HZI, dieses Gebäude. Es gab dann allerdings noch viele Schwierigkeiten mit der Frage, wie eine medizinische universitäre Einrichtung mit einem Helmholtz-Institut rechtssicher kooperieren kann. Es hat weitere vier Jahre gedauert, bis das TWINCORE letztlich gegründet war.

Gibt es ein Ereignis, an das Sie sich im Zusammenhang damit besonders gerne erinnern?

Dieter Bitter-Suermann: Das war natürlich am Ende der erfolgreiche Zusammenschluss. Rudi Balling hatte, sportlich aktiv wie er ist, ein Tandem als Symbol für unseren Schulterschluss organisiert und wir haben eine Ehrenrunde damit auf dem TWINCORE-Gelände gedreht. Das war die festliche Eröffnung des TWINCORE im August 2008 und in dem Moment hat Ulrich Kalinke als Geschäftsführender Direktor das TWINCORE übernommen...

Rudi Balling: (lacht...)

Herr Kalinke, das klingt nach großen Herausforderungen: ein abgelegtes Max-Planck-Gebäude und zwei Muttereinrichtungen. Wie haben Sie die gemeistert?

Ulrich Kalinke: Oh ja... Wir haben massive Eingriffe am Gebäude vorgenommen. Der heutige Waschküchen- und Tierhausbereich bestand früher aus verschachtelten Gängen; durch den Umbau konnten wir Arbeitsabläufe vereinfachen. Dieser Bereich ist überhaupt nicht mehr wiederzuerkennen... Das Belüftungssystem der Labore entsprach nicht mehr den modernen Anforderungen... Aber wir haben das Ganze mit erstaunlicher Geschwindigkeit umsetzen können. Heute kommen viele Gäste und sagen: Ihr habt hier aber ein tolles, schickes, neues Gebäude bekommen!

Aber Wissenschaft ist mehr als moderne Labore und ein schickes Gebäude. Wie ist das TWINCORE zu dem geworden, was es heute ist?

Ulrich Kalinke: Wichtig waren die ersten Projekte, die zusammen mit Kliniken etabliert wurden und das lief sehr gut an. Aus der Zusammenarbeit von Thomas Pietschmann und Michael Manns sind die ersten „Physician-Scientists“ hervorgegangen, ein Konzept, das wir dann zusammen mit vielen jungen Ärzten aus den verschiedensten Disziplinen weiter entwickelt haben. Das war praktisch wie eine Initialzündung. In die Zeit fiel auch die Grundkonzeption der „Jungen Akademie“, die später als Förderinstrument für junge Ärztinnen und Ärzte mit zwei ärztlichen und naturwissenschaftlichen Mentorinnen und Mentoren umgesetzt wurde. Das hat hier viele neue Projekte befördert. Das war dann die nächste Ausbaustufe nach weiteren Jahren.

Dieter Bitter-Suermann: Wenn man lange in der Wissenschaft ist, lernt man: So etwas geschieht nicht in zwei, drei Jahren. Ich habe als Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats und Aufsichtsrats des HZI zuerst mit Jürgen Wehland, dann mit Rudi Balling, fast 10 Jahre gebraucht, um das HZI und die MHH zu verbinden. Seit der TWINCORE-Gründung sind noch einmal zehn Jahre vergangen, um mit den Wissenschaftlern Translation aus der Grundlagenforschung in die Medizin hineinzubringen. Diese zehn Jahre waren nicht nur eitel Sonnenschein. Es war ein mühevolleres Geschäft, das Bewusstsein zu schaffen, dass Translation Zukunft in der Infektionsforschung hat.

Apropos Zukunft: Welche Schwerpunkte sehen Sie dort, Herr Kalinke?

Ulrich Kalinke: Der Weg war sicherlich mühsam, aber wir haben jetzt hervorragende Interaktionen, auch mit großen Kliniken. Jetzt wollen wir diese Interaktionen vertiefen und noch nachhaltiger gestalten. Wir wollen unsere jungen „Wissenschafts-Stars“ hier am TWINCORE weiter entwickeln und uns künftig noch stärker auf bestimmte Themen fokussieren. Da spielen Atemwegsinfektionen eine zentrale Rolle, gastrointestinale Infektionen, Organbeteiligungen wie bei Lebererkrankungen und natürlich die Impfstoffforschung.

Herr Balling, Herr Bitter-Suermann, wenn Sie noch einmal zurückschauen auf Ihre Ideen während der Autofahrt nach Berlin, haben sich dann Ihre Erwartungen für das TWINCORE verwirklicht?

Dieter Bitter-Suermann: Wenn man mal Abstand von der Ansicht nimmt, so etwas müsste schneller gehen, dann ist TWINCORE an einem Punkt, wo sich meine Ideen voll verwirklicht haben.

Rudi Balling: Ich gehe noch ein Stück weiter: Wenn wir das TWINCORE nicht gegründet hätten, dann wäre die gesamte Wissenschaftsregion nicht in dem florierenden Zustand, in dem sie jetzt ist. Hier können sowohl die Städte Hannover und Braunschweig als auch das Land Niedersachsen - eigentlich wir alle - stolz sein. Ich glaube wir haben zum richtigen Zeitpunkt das Richtige getan.





Fünf Institute – ein Ziel

Gemeinsam forschen - für Menschen

Wie kann man Infektionserkrankungen besser erkennen, behandeln oder ihnen gar vorbeugen? Wie entstehen Infektionen im Menschen? Wie verläuft das Wechselspiel zwischen Erregern und Erkrankten? Auf diese und weitere Fragen suchen die Forschenden an fünf TWINCORE-Instituten im Team mit kooperierenden Kliniken eine Antwort. So unterschiedlich wie deren Arbeitsweise, Forschungsfokus und Entstehungsgeschichte, so übereinstimmend ist ihr Ziel: Neue Möglichkeiten für die Diagnostik, Prävention und Therapie zu erforschen, um die Gesundheit der Menschen mit Infektionskrankheiten zu verbessern.

△ v.l.: Gérard Krause, Ulrich Kalinke, Susanne Häußler, Tim Sparwasser, Michael Ott, Thomas Pietschmann

Das **Institut für Experimentelle Infektionsforschung** erforscht die Entstehung sowie den Verlauf (Pathogenese) von Infektionen im Menschen. Professor Ulrich Kalinkes Arbeitsgruppe ‚Experimentelle Infektionsforschung‘, fokussiert auf die Analyse der viralen Pathogenese. Sie untersucht beispielsweise chronische Infektionen mit Herpesviren, infektionsbedingte Gewebeentzündungen und entwickelt innovative Therapiestrategien. Die Arbeitsgruppe ‚Biomarker für Infektionskrankheiten‘ um PD Dr. Frank Pessler identifiziert messbare biologische Merkmale (Biomarker) sowohl bei Infektionskrankheiten als auch, um die Effizienz von Impfungen einzuschätzen und zu verbessern.

Das **Institut für Experimentelle Virologie** widmet sich ganz den Viren. Kennzeichnend ist die enge Zusammenarbeit mit den Kliniken der MHH, insbesondere der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie und der Klinik für Pädiatrische Pneumologie. Forschungsschwerpunkt in der Arbeitsgruppe ‚Experimentelle Virologie‘ um Professor Thomas Pietschmann sind Hepatitis Viren (HCV und HEV), die schwere entzündliche Lebererkrankungen auslösen können. Ein weiterer Fokus liegt auf dem Respiratorischen Syncytial-Virus (hRSV), einem Erreger von Atemwegsinfektionen. Um die Übertragungswege, insbesondere von Hepatitis C (HCV) und E (HEV) in Klinik und Praxis, geht es in der Arbeitsgruppe ‚Virus Transmission‘ von Professor Eike Steinmann. Die Arbeitsgruppe ‚Angeborene Immunität und Virale Evasion‘ der Juniorprofessorin Christine Goffinet untersucht Interaktionen von Wirtszellen und Viren auf zellulärer sowie molekularer Ebene, insbesondere mit Blick auf HIV-1. Und Dr. Gisa Gerolds Arbeitsgruppe ‚Virale Proteomik‘ erforscht Protein-Protein Interaktionen beim Viruseintritt.

Im **Institut für Infektionsimmunologie** stehen die Zellen des Immunsystems im Mittelpunkt. In der Arbeitsgruppe ‚Infektionsimmunologie‘ nutzen Professor Tim Sparwasser und sein Team aktuelle genetische Methoden zum Studium der Immunantwort durch aktivierende und hemmende Zellen. Die Nachwuchsforschergruppe ‚Wirt-Pathogen-Interaktionen & Immunmetabolismus‘ um Dr. Luciana Berod untersucht die Mechanismen, mit denen Krankheitserreger in den Stoffwechsel des Wirtes eingreifen. Im Fokus der Nachwuchsforschergruppe ‚Mukosale Infektionsimmunologie‘ von PD Dr. Matthias Locher stehen spezifische Immunzellen des Darms und deren Funktionen bei der Erregerabwehr.

Das **Institut für Molekulare Bakteriologie** beschäftigt sich als einziges TWINCORE-Institut ausschließlich mit Bakterien. Schwerpunkt ist die Erforschung von Antibiotika-Resistenzen und vernetzten Bakterien in Biofilmen. Das Forscherteam um Professorin Susanne Häußler ist an zwei Standorten angesiedelt, die ihre Expertise und technische Ausstattung ergänzen: Ihre Arbeitsgruppe am TWINCORE analysiert Biofilme mit molekulargenetischen Verfahren und Mikroskopen. Ihr zweites Team - am HZI - entwickelt molekulargenetische diagnostische Tests zur Vorhersage von Antibiotika-Resistenzen für den praktischen Einsatz in der Klinik. Im Fokus stehen Umweltbakterien, die bei Immungeschwächten zu schweren Atemwegserkrankungen führen können.

Das **Institut für Infektionsepidemiologie** ist die jüngste Brückeneinrichtung zwischen HZI und TWINCORE. Es ist aus der Abteilung Epidemiologie des HZI hervorgegangen. Das bisher nur virtuelle Institut geht epidemiologischen Fragen der Infektionsforschung nach. Professor Gérard Krause und sein Team erforschen das Verhalten übertragbarer Krankheiten auf Bevölkerungsebene und arbeiten eng mit der NAKO Gesundheitsstudie in unmittelbarer Nachbarschaft zusammen. Dank dieser Kooperation können die am TWINCORE entwickelten Diagnostikmethoden für epidemiologische Untersuchungen in einer großangelegten Langzeitstudie deutschlandweit erprobt werden.

Seit Beginn am TWINCORE beheimatet, ist die **Forschergemeinschaft Zell- und Genterapie**. Sie gehört formal der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH an. Professor Michael Ott und sein Team entwickeln innovative Behandlungsstrategien gegen akute und chronische Lebererkrankungen wie Leberzirrhose oder -zellkarzinome infolge von Infektionen. Dazu gehört die Reprogrammierung von narbenbildenden Zellen in neue Leberzellen sowie der Einsatz von Stammzellen, um geschädigtes Lebergewebe zu regenerieren. Außerdem wenden sie das gentherapeutische Verfahren CRISPR/Cas9 für genetische Korrekturen geschädigter Leberzellen an.

„Unsere Grundausrichtung ist es, die Achse zwischen Klinik und Naturwissenschaften zu stärken.“

Professor Ulrich Kalinke,
Geschäftsführer des TWINCORE



Infektionsforschung auf der Überholspur

Wofür translationale Forschung am TWINCORE steht und wie sie funktioniert

Noch vor wenigen Jahren arbeiteten Grundlagenforschung und klinische Forschung weitgehend getrennt voneinander - die Einen auf der Suche nach Erkenntnis, die Anderen auf der Suche nach Lösungen für klinische Probleme. „Translationale Forschung“ verbindet beide Zweige. Diese Ausrichtung konnte sich nach der Jahrtausendwende etablieren und das TWINCORE gehört zu den Vorreitern auf diesem Gebiet. Es entwickelt dieses Forschungsfeld bis heute weiter.

Das aus dem lateinischen stammende „translatio“ bedeutet Übersetzung. In der Medizin steht Translation für den schnellen Transfer wissenschaftlicher Erkenntnis in den klinischen Alltag. Durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und Klinik soll die Entwicklung neuer diagnostischer, therapeutischer und präventiver Verfahren den Patienten schneller zu Gute kommen. Dazu arbeiten Forschende in naturwissenschaftlichen Labors Hand in Hand mit Ärztinnen und Ärzten aus und auch in der Klinik. Sie handeln nach dem Prinzip „From bench - to bedside - and back to the bench“, übersetzt: Von der Laborbank zum Patientenbett und zurück. Der translationale Ansatz des TWINCORE bezieht sich auf die für Menschen relevanten Infektionskrankheiten.



Auf den Weg gebracht

Als das TWINCORE eröffnete, markierte es einen Trend zu dem sich auch das HZI und das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung bekennen: Translation. „Wir forschen nicht ins Blaue, wir machen uns Gedanken über den Bedarf der Patienten“, beschreibt Professor Michael Ott die Arbeitsweise am TWINCORE. Seine Arbeitsgruppe Zell- und Gentherapie gehört der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie an, forscht aber am TWINCORE, das sich zur Drehscheibe zwischen Wissenschaft und Klinik entwickelte. „An MHH und HZI fallen neue wissenschaftliche Ideen auf fruchtbaren Boden“, sagt Professor Tim Sparwasser, Leiter des Instituts für Infektionsimmunologie. Häufig kommen die Ideen für wissenschaftliche Untersuchungen aus der Klinik. „Roter Faden unserer Arbeit ist die Zusammenarbeit mit Ärztinnen und Ärzten“, sagt Professor Thomas Pietschmann. Der Leiter des Instituts für Experimentelle Virologie trifft sie in Fachzirkeln, hört sich ihre Fragen und klinischen Probleme an, leitete die ersten Projekte in die Wege.

Kooperation der kurzen Wege

Die Liste der Kooperationspartner ist lang und wächst stetig: Neben dem engen Austausch mit Kliniken der MHH, tun sich auch jenseits des Campus mehr und mehr nachbarschaftliche Kooperationen auf: Das 2014 eröffnete Clinical Research Center Hannover ermöglicht es Forschenden, klinische Studien mit menschlichen Probanden durchzuführen. Die NAKO Gesundheitsstudie des HZI erleichtert den Zugriff auf Daten langfristiger epidemiologischer Erhebungen, um mehr über Erkrankungsrisiken und relevante Krankheitserreger zu erfahren. „Die Epidemiologie ist per se translational - sie kann gar nicht anders!“, sagt Professor Gérard Krause, Leiter des am TWINCORE 2016 eingerichteten Instituts für Infektionsepidemiologie. Und mit dem 2015 initiierten Centre for Individualised Infection Medicine Ciim, ist bereits die nächste Einrichtung in Planung, die die translationale Entwicklung des TWINCORE weiter stärken wird. „Ich erwarte, dass die beiden Zentren sehr eng zusammenarbeiten und sehr voneinander profitieren werden“, sagt Professor Ulrich Kalinke, Geschäftsführer des TWINCORE.

Translationale Pfade

Mitunter bringt die Arbeit Forschende direkt ans Krankenbett, zu Patientinnen und Patienten. „Wir wollen wirklich live dabei sein“, betont Professorin Susanne Häußler, Leiterin des Instituts für Molekulare Bakteriologie. Sie ist Ärztin und Wissenschaftlerin zugleich. Physician Scientists - Ärztinnen und Ärzte, die Patienten in der Klinik betreuen und gleichzeitig grundlagenwissenschaftlich arbeiten - sind das Fundament, auf dem die translationale Entwicklung des TWINCORE steht. Um Nachwuchskräfte für solchen Karrieren zwischen Forschungslabor und Krankenbett zu gewinnen, installierte die MHH mit Unterstützung des HZI eigens die „Junge Akademie“ als Nachwuchsförderprogramm - ein Instrument, das zahlreiche Physician Scientists an das TWINCORE zog. „Künftig wollen wir auch erfahrene Oberärzte mit ihren Patientenkontakten bei uns mit eigenen Arbeitsgruppen verankern, damit wir den Translationsgedanken auf die nächste klinische Ebene heben und noch intensiver leben können“, sagt Professor Ulrich Kalinke. Erfolgreiche translationale Forschung hängt jedoch nicht nur an klugen Köpfen sondern auch an Material, das sie beforschen können: Die enge Zusammenarbeit mit Kliniken, den MHH Core Facilities und der Biobank der MHH ermöglicht den Forschenden am TWINCORE den Zugriff auf biologische Proben von Erkrankten und Gesunden.



Infektionsforschung am Querschnitt

Immunreaktionen verstehen - Menschen behandeln

Virusinfektionen lösen oft starke Reaktionen des Immunsystems aus, die zu Entzündungen und Gewebeschäden führen können. Die Prozesse dahinter erforscht das Team um Professor Ulrich Kalinke am Institut für Experimentelle Infektionsforschung. Nicht nur Zellkulturen und Modelle, sondern vor allem Patienten- und Probandenproben aus Kooperationen mit Kliniken der MHH sind ihre Grundlage für die Erforschung neuer Therapieansätze.

Beispiel Rheuma: Menschen mit rheumatoider Arthritis leiden an einer Fehlsteuerung des Immunsystems. Bei dieser Autoimmunerkrankung richtet sich das Immunsystem gegen körpereigenes Gewebe, Gelenke entzünden sich und schmerzen. Medikamente, die das Immunsystem dämpfen, können die Beschwerden zwar lindern, doch das hat seinen Preis: Nicht nur die schmerzhafte Entzündung im Gelenk wird gehemmt, sondern auch die Abwehr gegen Krankheitserreger. Betroffene haben häufiger Infektionen mit schweren Verläufen.

Neue Impulse für Altbekanntes

Den Ursachen kamen Wissenschaftlerinnen des Instituts und ein Physician Scientist der Klinik für Immunologie und Rheumatologie der MHH auf die Spur. „Für solche Forschungsthemen brauchen wir junge Ärzte, die in der Klinik täglich Patientenkontakt haben und gleichzeitig hier forschen“, sagt Ulrich Kalinke. Das Team untersuchte die Funktion der T-Zellen Rheumakrankter, die unterschiedliche immunsuppressive Medikamente einnahmen. Diese Immunzellen spielen eine wichtige Rolle sowohl in der Abwehr von Infektionen als auch bei Rheuma. Das Ergebnis: Die Immunzellen der Erkrankten waren erschöpft und einem Erregerangriff nicht mehr gewachsen - ein „T-Zell-Burn-out“. Das Team aus Wissenschaftlerinnen und Klinikern untersuchte daraufhin unterschiedliche immunsuppressive Medikamente genauer und stellte große Unterschiede fest. „Es gibt offenbar Wirkstoffe, die den Rheumakranken helfen, ihre Infektionsabwehr aber dennoch weitgehend aufrecht erhalten“, sagt Ulrich Kalinke, „diese Spur verfolgen wir weiter.“

Mut zu neuen Ideen

Die Vorstellung, solche Probleme gemeinsam mit Klinik-Kollegen zu lösen, hat Ulrich Kalinke im Jahr 2007 gezeit: „Ich war am Paul-Ehrlich-Institut und meine Kollegen dort fragten mich, warum führst Du Gespräche mit dem HZI und der MHH über ein neues Zentrum? Du bist doch an einem der traditionsreichsten Institute Deutschlands.“ Doch Ulrich Kalinke verließ seinen sicheren Job und entwickelte seine Ideen für translationale Infektionsforschung am TWINCORE. „Die Vision stimmte - das war entscheidend“, sagt er und wurde für seinen Mut belohnt: Zahlreiche Kooperationen mit renommierten Kliniken sind entstanden, viele Projekte verwirklicht, über 700 Publikationen veröffentlicht und Ideen für neue Therapieansätze entwickelt. Und er sprüht weiterhin vor Ideen: Den Zusammenhang zwischen Infektionen und neurodegenerativen Erkrankungen, wie etwa Alzheimer, will er klären und ob Infektionen die Ursache für Depressionen sein können.



„Was mich wirklich fasziniert sind echte Durchbrüche, etwas wovon die Patienten profitieren.“

Professor Ulrich Kalinke

Viren und Wandlungen

Die Tücken der Viren verstehen und sie austricksen

Viren sind extrem wandelbar und schwierig zu bekämpfen. Im Institut für Experimentelle Virologie decken Professor Thomas Pietschmann und sein Team die Tricks der Wandlungskünstler auf. Sie untersuchen deren Zelleneintritt, wie sie sich aufbauen, dort vermehren und klären warum manche Menschen für sie anfälliger sind als andere. Die Spezialisten für RNA-Viren zielen dabei auf neue Ansätze für Impfstoffe und antivirale Mittel.

Unter diesen RNA-Viren bedrohen etwa das Hepatitis C-Virus (HCV) und das respiratorische Synzytial-Virus (RSV) die Gesundheit vieler Millionen Menschen: Bei Kleinkindern und Immungeschwächten kann RSV schwere Atemwegsinfektionen verursachen. Weltweit erkranken jährlich 30 Millionen Babys schwer, 50 000 sterben an den Folgen. Das Hepatitis C-Virus ruft häufig eine Leberentzündung, narbige Zirrhenosen und Leberkrebs hervor. Schätzungen der WHO zufolge, sind 71 Millionen Menschen chronisch mit dem Virus infiziert.

Virenforschung im Wandel

Dieses Hepatitis C-Virus zog Thomas Pietschmann 2007 in den Bann, als er mit einer Handvoll Wissenschaftler in den TWINCORE-Laboren begann. „Neben uns brummt die Bohrer und Handwerker bauten noch die Wände um“, schmunzelt der Mann der ersten Stunde. Er knüpfte die ersten Kontakte mit Klinikern der Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH, er startete erste Projekte, legte den Grundstein für das Verständnis der Virenfunktion: „Als ich hierherkam, konnte ich erstmals die vollständige Viren-Vermehrung in Zellkulturen nachbilden“, erzählt er. Durch die Einführung direkt antiviral wirkender Medikamente (DAAs) im Jahr 2014 hat die Erkrankung viel von ihrem Schrecken verloren. „Die HCV-Forschung hat sich mit der Zeit gewandelt“, sagt Thomas Pietschmann und reagiert auf diesen Wandel mit neuen Kooperationen. Heute forscht er an einem Impfstoff im HCV-Vakzin-Projekt, unterstützt vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

Netzwerke knüpfen - Nachwuchs unterstützen

„Und wir übertragen unsere Kernkompetenzen auf ein neues translationales Forschungsfeld“ sagt Thomas Pietschmann und meint das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV): „Weshalb erkranken manche Babys nur mit einem leichten Husten, während andere an der Atemwegsinfektion sterben?“ Es gibt keine Therapie, aber eine kostspielige Prophylaxe durch einen Antikörper. Er ist so teuer, dass diesen Schutz nur Babys mit hohem Erkrankungsrisiko erhalten können. Vier Jahre suchte Thomas Pietschmann gemeinsam mit der Klinik für pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie Merkmale für RSV-Anfälligkeit, verglich Betroffene mit Gesunden, fand genetische Besonderheiten. „Daraus entwickeln wir einen Schnelltest, um gefährdete Kinder zu erkennen, damit sie den Antikörper-Schutz erhalten“, plant er. Bis dahin werden noch einige junge Menschen in seinem Labor tüfteln: Teilnehmende der Jungen Akademie ebenso wie naturwissenschaftlicher Nachwuchs, denn Nachwuchsförderung liegt dem Sprecher der Graduierten Schule des HZI am Herzen.



„Auf molekularer Ebene zu verstehen und damit etwas zu bewirken, macht mir besonders Freude.“

Professor Thomas Pietschmann

Analytisch gegen Keime

Bakterien und Biofilme analysieren - richtige Therapien finden

Infektionen durch multiresistente Bakterien und Biofilme sind eine zunehmende Gefahr für Erkrankte in den Kliniken. Professorin Susanne Häußler und ihre Arbeitsgruppe am Institut für Molekulare Bakteriologie suchen systematisch nach krankheits-, resistenz- und biofilmerzeugenden Eigenschaften solcher Erreger. Neben klassischen Methoden, setzen sie auf molekulargenetische und mikroskopische Verfahren.



„Wir wollen wissen, welche Bakterien-Resistenzen für die Patienten eine Rolle spielen.“

Professorin Susanne Häußler

Ihr Modellkeim ist das allgegenwärtige Bakterium *Pseudomonas aeruginosa*. Es fühlt sich im feuchten Milieu von Kathetern und Beatmungsgeräten besonders wohl und ist im Krankenhaus ein schwieriger Fall: Es bildet gerne widerstandsfähige Biofilme und ist gegen diverse Antibiotika resistent. Besonders Menschen, die im Krankenhaus Infektionen erworben haben und Menschen, die an der chronischen Atemwegserkrankung Mukoviszidose leiden, bereitet es große Schwierigkeiten. Für solche Menschen suchen Susanne Häußler und ihr Team mit Kooperationspartnern der MHH und des Städtischen Klinikums Braunschweig nach Verbesserungen.

Analysen für gezielte Antibiotika-Therapie

Das Hauptproblem ist die Diagnostik: Mit den üblichen Methoden vergehen Tage, bis klar ist, welches Antibiotikum gegen welchen Keim wirkt. „Solange können unsere Patienten aber nicht warten“, sagt Susanne Häußler. Sie kennt die Abläufe, ist selbst Medizinerin. „Wir müssen schneller herausfinden, welche Resistenzen auf den Stationen gerade kursieren und die

Patienten dort gefährden.“ Über 400 Stämme „ihres“ Spezialkeims hat sie in Gensequenzanalysen wie eine Detektivin durchsucht. Susanne Häußler lacht: „Meine Kollegen nennen mich deswegen Profilerin.“ Sie vergleicht Gene, Verhalten, stammesgeschichtliche Veränderungen, Resistenzen und sucht nach diagnostischen Markern. Sie legt damit den Grundstein für eine moderne molekulare Diagnostik, damit weniger Resistenzen entstehen und für die Patienten noch wirksame Antibiotika übrigbleiben. Aktuell etabliert sie ein wirksames Diagnostik-Werkzeug für die Klinik, das bei der Auswahl des richtigen Antibiotikums helfen wird.

Analytischer Erfolg

Susanne Häußler kennt beide Seiten - Beschwerden und Bakterien - seit Beginn ihrer Forschungstätigkeit: Einen Teil der Assistenzarzt-Zeit absolvierte sie an der MHH in der Medizinischen Mikrobiologie, einen weiteren in der Klinik. Später ging sie als Mikrobiologin zum HZI, leitet seit 2012 zusätzlich das Institut für Molekulare Bakteriologie am TWINCORE. Susanne Häußler ist eine Frau auf zwei, statt zwischen den Stühlen - in jeder Hinsicht: Kind oder Karriere? „Für mich war das keine Frage“, sagt sie. Beide Seiten sind ihr wichtig. Ihrer wissenschaftlichen Exzellenz hat diese Einstellung nicht geschadet: 2017 erhielt sie nach einem ERC Starting Grant auch den hoch dotierten ERC Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrats, mit dessen Förderung sie ihre Ideen für eine verbesserte Diagnostik vorantreibt.

Zwischen Schutz und Schaden

Immunzellfunktionen erforschen und beeinflussen

Ein fehlgesteuertes Immunsystem kann Autoimmunerkrankungen und Infektionen begünstigen. Menschen, die Intensivtherapien im Krankenhaus erhalten oder die multiresistenten Erregern ausgesetzt sind, sind besonders gefährdet, ebenso wie Ältere. Am Institut für Infektionsimmunologie erforscht das Team von Professor Tim Sparwasser das menschliche Immunsystem und Möglichkeiten, es in seiner Funktion zu unterstützen.

Das Immunsystem ist ein komplexes Zusammenspiel unzähliger Zellen, Organe und Moleküle. Es schützt den Körper vor Krankheitserregern, schießt dabei jedoch auch mal über das Ziel hinaus: Überschießende Reaktion können zu Autoimmunerkrankungen führen und körpereigene Strukturen schädigen. Für eine optimale Funktion kommt es auf die richtige Balance an.

Zwischen Abwehr und Autoimmunkrankheit

Das Team um Dr. Luciana Berod fand einen Weg, dieses Gleichgewicht zu beeinflussen: „Wir setzten beim Energiestoffwechsel an, denn unterschiedliche Immunzellen zeigen deutliche Unterschiede in ihrem Zellstoffwechsel“, sagt die Leiterin der Nachwuchsgruppe Wirt-Pathogen-Interaktionen & Immunmetabolismus. Die Synthese von Fettsäuremolekülen spielt eine zentrale Rolle bei der Bildung der Zellen, die Entzündungsprozesse fördern. Für die Entstehung regulatorischer Zellen sind sie jedoch unerheblich. Der Forschungsgruppe gelang es, das Gleichgewicht zwischen diesen Gegenspielern zu verschieben - mit einem Wirkstoff, den Forschende am HZI aus Myxobakterien gewannen: Soraphen A. „Es fördert die Entwicklung regulatorischer Zellen“, erklärt Luciana Berod, „und verschiebt damit das Gleichgewicht der Immunreaktion von der Entzündung weg, hin zu anti-entzündlichen Prozessen.“ Ähnliche Effekte zeigte Soraphen A auch bei der Entwicklung anderer Immunzellen. „Mit dem Eingriff in den Fettstoffwechsel haben wir einen neuen Ansatz für die Therapie von Immun- oder Infektionskrankheiten gefunden“, sagt Tim Sparwasser.

Zwischen Südamerika und Europa

Tim Sparwasser und die Argentinierin Luciana Berod sind auch über das Projekt hinaus ein gutes Team: Das Paar engagiert sich besonders für deutsch-südamerikanische Kooperationen und auch der wissenschaftliche Nachwuchs liegt beiden am Herzen. Sie sind die Gründer der „Lower Saxony International Summer Academy LISA“, die jährlich Studierende aus aller Welt an das TWINCORE lockt. Und während deutsch-argentinischer Fachtreffen sowie engen wissenschaftlichen Kooperationen mit Südamerika, reifte ihre Idee für einen deutsch-argentinischen Masterstudiengang Infektionsbiologie. Im August 2017 startete der erste Jahrgang mit acht Studierenden. „Der kulturelle Austausch ist uns, ergänzend zu exzellenter wissenschaftlicher Ausbildung, ein wichtiges Anliegen“, begründen Tim Sparwasser und Luciana Berod ihr Engagement.



„Translationale Forschung fördern heißt, den Nachwuchs fördern - und zwar über kontinentale Grenzen hinweg.“

Professor Tim Sparwasser

Klinisch sauber? – Experimentell geprüft!

Übertragung von Viren in der Klinik vorbeugen

Angesichts zunehmender Resistenzen gegenüber Medikamenten wird es immer wichtiger Infektionskrankheiten vorzubeugen, statt sie zu behandeln. Besonders im Krankenhaus ist Hygiene das A und O. Professor Eike Steinmann und sein Team am Institut für Experimentelle Virologie sind Spezialisten für den effektiven Einsatz von Desinfektionsmitteln. Mit Pioniergeist überprüften sie Risiken und Reaktionen auf Viren.



„Wir wussten, es gibt immer wieder HCV-Übertragungen, aber noch keine Studien, die dies belegten.“

Professor Eike Steinmann

alarmierten: „Wir erkannten, dass HCV über mehrere Wochen auf Oberflächen infektiös ist und testeten zum ersten Mal die Wirkung von Desinfektionsmitteln“, sagt er. Diese Studie machte die Arbeitsgruppe Virus Transmission am TWINCORE im Jahr 2009 weltweit bekannt - es regnete Preise und Folgeprojekte.

Kooperationen mit Kliniken und kommunalen Einrichtungen

Kommunale Einrichtungen, Gesundheitsämter, Drogenberatungsstellen - sie alle kamen anschließend mit Fragen zu unterschiedlichen Erregern auf Eike Steinmann zu. Ganz nah an das Leben außerhalb des Forschungselfenbeinturms hat ihn seine Arbeit gebracht: Kann sich ein Baby über die Muttermilch mit HCV infizieren? Wie können sich Drogenabhängige in ihrem Alltag vor HCV und HIV aus fremden Spritzbestecken schützen? Diese Expertise sprach sich herum: 2017 testete das TWINCORE-Team Rezepte für Desinfektionsmittel der Weltgesundheitsorganisation (WHO), die in Krisengebieten aus einfachen Zutaten gemischt werden. Die WHO wollte wissen, ob diese Mittel auch vor neuen Erregern wie Zika- und Ebolavirus, SARS und MERS schützen. Im letzten Jahr folgte Eike Steinmann dem Ruf an das Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum und leitet dort nun die Abteilung für Molekulare und Medizinische Virologie. Dem TWINCORE bleibt er als Kooperationspartner treu und hält gerne weitere Virologie-Vorlesungen als Gastprofessor der MHH.

Jedes Mal bevor Pflegerinnen und Pfleger mit Patienten in Berührung kommen, ist das Reinigen ihrer Hände Pflicht, Oberflächen säubern sie nach Vorschrift und sterilisieren Instrumente, um zu vermeiden, dass sich Keime in der Klinik verbreiten. Doch machen gängige Desinfektionsmittel die Erreger tatsächlich zuverlässig unschädlich? Wie hoch ist das Ansteckungsrisiko im Krankenhaus? Wie werden Desinfektionsmittel richtig angewendet?

Übertragung von Erregern experimentell überprüft

„Ärzte aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH sorgten sich vor einer Hepatitis C-Übertragung durch Spritzen von Infizierten und fragten uns nach dem Risiko“, erinnert sich Eike Steinmann an die Anfänge. „Wir wussten, es gibt immer wieder Übertragungen, aber noch wenige Studien dazu“, erklärt er. Nicht akzeptabel für Eike Steinmann. Also simulierte er die Übertragungswege im Labor, überprüfte die Stabilität der Viren in Wasser, in angetrocknetem Blut, auf Rasierklingen und Zahnbürsten. Die Ergebnisse

Gib mir ein Zeichen!

Indikatoren für Infektionen entdecken und einsetzen

Biomarker sind messbare Zeichen biologischer Prozesse. Sie dienen dem Nachweis oder der Vorhersage von Krankheiten, sind wichtiges Hilfsmittel zur Therapiewahl. Am Institut für Experimentelle Infektionsforschung identifiziert die Arbeitsgruppe von PD Dr. Frank Pessler Biomarker für Infektionserkrankungen und für die Verbesserungen von Impfstoffen.



„Die Biomarkerforschung wird in den kommenden Jahren immer mehr zur Vorbeugung und Therapie von Infektionskrankheiten beitragen.“

Priv.-Doz. Dr. Frank Pessler

Oft entscheidet die Diagnostik über die richtige Vorbeugung oder Behandlung, wie zwei Beispiele zeigen: Entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) mit und ohne Infektion unterscheiden sich kaum voneinander – müssen aber vollkommen unterschiedlich behandelt werden. Ähnliches gilt bei der Grippeimpfung älterer Menschen: Ihr Risiko für schwere Infektionen ist hoch, der Impfschutz aber nicht immer wirksam.

Forschung für Individuen

Diese molekularen Bindeglieder zwischen dem einzelnen Menschen und seiner Krankheit treiben Frank Pessler an. Der Mediziner mit naturwissenschaftlicher Promotion im Rahmen eines MD/PhD Physician Scientist-Programmes in den USA forschte in den 1990er Jahren an HIV und arbeitete lange Jahre als Facharzt für Kinderheilkunde. „Von meinen Erfahrungen als Kinderarzt in den USA profitiere ich täglich, das macht besonders Freude.“ Er jongliert mit Ideen, Projekten und Kontakten, liefert mit seiner Biomarkerforschung Kliniken wertvolle Werkzeuge für die Praxis, ist ge-

fragter Partner für Biotech-Firmen und im Netzwerk zur personalisierten Medizin der Helmholtz-Gemeinschaft (iMed) eingebunden. Und er koordinierte die erste klinische Studie des TWINCORE, eine Grippeimpfstudie.

Wertvolle Zeichen zu Risiko und Wirkung

Wandlungsfähige Grippeviren sind für ältere Menschen eine große Gefahr. Grund dafür ist die schwächer werdende Immunabwehr im Alter. Dadurch verfehlen auch schützende Impfungen bei Älteren oft ihre Wirkung. „Es wird immer wichtiger, Menschen zu erkennen, die nicht auf gängige Impfstoffe reagieren, so genannte Nonresponder“, sagt Frank Pessler. Sein Team führte zwei Jahre lang am CRC Hannover Impfstudien an über 200 Probanden im Rentenalter durch. Auf der Suche nach Biomarkern für die Impfwirkung, fand es zwei charakteristische Botenstoffe, deren Konzentrationen im Blut von Nonrespondern deutlich verringert sind. Frank Pessler ist überzeugt: „Diese Personen könnten von höheren Impfdosen, häufigeren Impfungen, Impfstoffzusätzen oder neuesten Impfstoffen profitieren.“ Ähnlich hilfreich könnten in einer weiteren Studie identifizierte Biomarker bei Hirnhautentzündungen sein: „Die Diagnostik dafür ist entweder unzuverlässig oder langwierig, schnelles Handeln aber wichtig“, bemängelt Frank Pessler, „und die Therapien für verschiedene Varianten unterscheiden sich grundsätzlich.“ Gemeinsam mit der Klinik für Neurologie der MHH entdeckte sein Team, dass Infektionen mit dem Hirnhautentzündung auslösenden Varizella Zoster Virus (VZV) starke Veränderungen in einem Spektrum von 90 Stoffwechselprodukten im Hirnwasser zeigten. Dank dieser Merkmale werden sich künftig VZV-Infektionen von harmloseren unterscheiden lassen und damit schnell eine passende Behandlung ermöglichen.



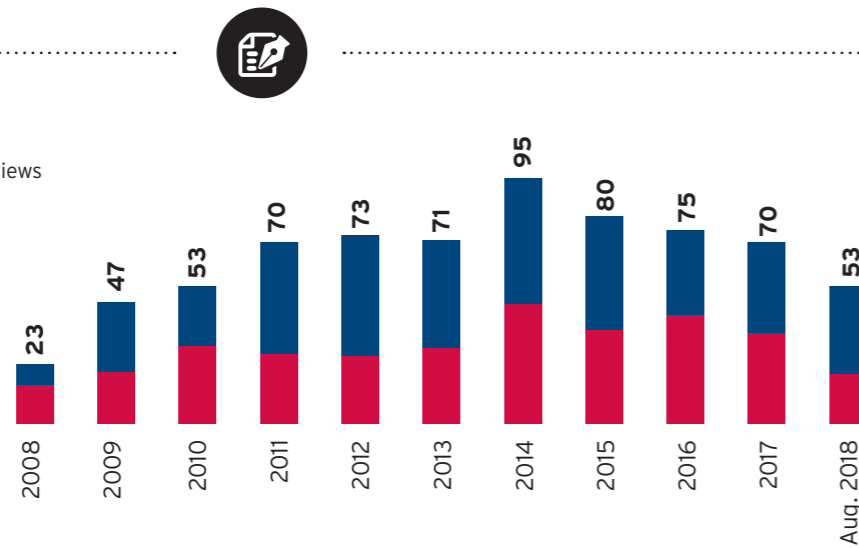
TWINCORE statistisch

Kennzahlen zur wissenschaftlichen Präsenz, Infrastruktur und Nachwuchsförderung

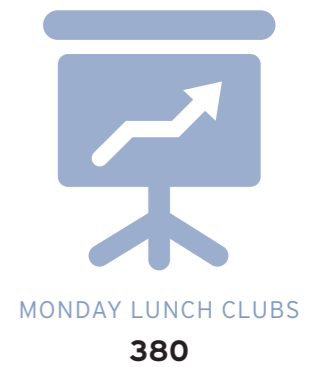
PUBLIKATIONEN

Originalpublikationen und Reviews
davon mit Erst-/
Letztautorenschaft
Gesamt: 710

TWINCORE Zitierungen
Gesamt: 31.156

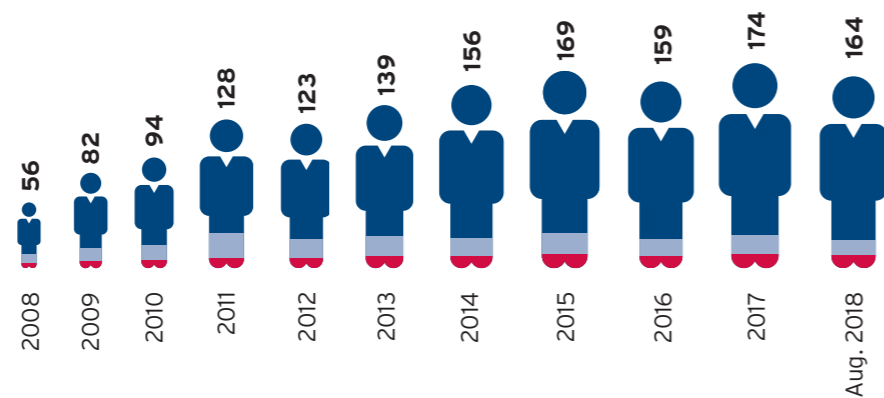


LEHRVERANSTALTUNGEN



MITARBEITENDE

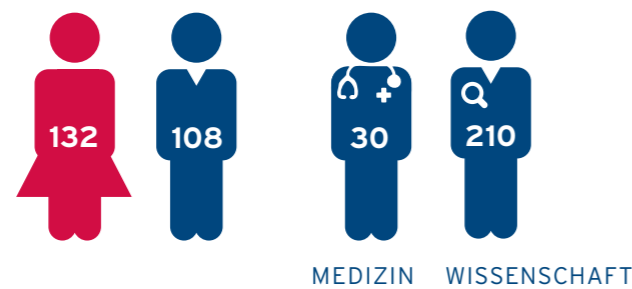
Wissenschaft
Service
Verwaltung



ABSCHLÜSSE

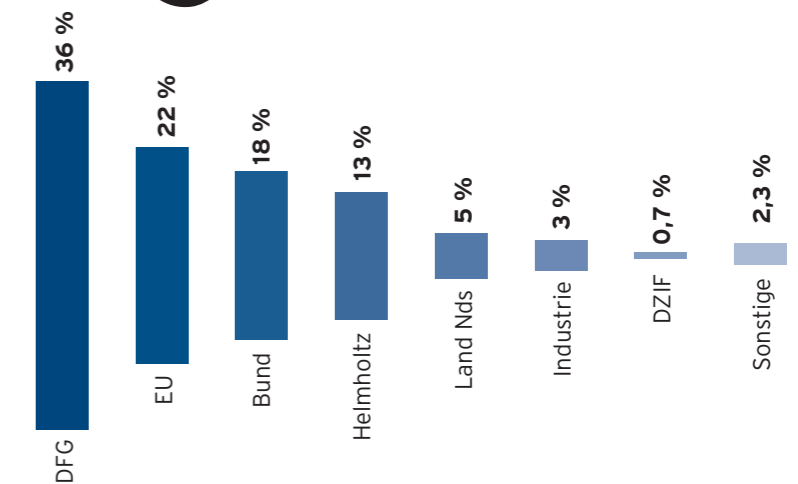


FORSCHENDE



DRITTMITTEL

Mittelgeber
2008 - 2017
Gesamt: 16.715.581 €



TWINCORE
Zentrum für Experimentelle und
Klinische Infektionsforschung GmbH

Feodor-Lynen-Str. 7
30625 Hannover
Deutschland

www.twincore.de

TWINCORE, eine gemeinsame Einrichtung von

MHH
Medizinische Hochschule
Hannover

HZI HELMHOLTZ
Zentrum für Infektionsforschung

