



LOEWE

ABSCHLUSSBERICHT



**LOEWE-Zentrum
UGMLC – Universities of Giessen and
Marburg Lung Center**

Inhalt

- 2 Statement des Koordinators
- 3 Projektinhalte
- 3 Wissenschaftlich-technische Ausgangslage
- 3 Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen
- 5 Erreichte Strukturentwicklung
- 6 Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld
- 6 Wichtigste Meilensteine des Projekts
- 8 Weitere Informationsmöglichkeiten
- 8 Zahlen und Fakten
- 9 Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstitute
- 11 Impressum

Das „Universities of Giessen and Marburg Lung Center (UGMLC)“ nahm am 01.01.2010 seine Arbeit als ein von der Hessischen Landesoffensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE) gefördertes Zentrum auf. Der Zusammenschluss der beiden mittelhessischen Universitätsmedizin-Standorte unter Beteiligung des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim bündelt die Expertise im Bereich der Lungenforschung, um durch gemeinsame Forschungsprojekte neue Therapien schneller in die klinische Praxis überführen zu können.

Im Bereich entzündlicher Lungenerkrankungen wie Asthma und chronisch-obstruktiver Erkrankungen sowie Pneumonie und im Bereich hyperproliferativer Lungenerkrankungen wie pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose und Lungenkrebs werden die Entstehung der Erkrankungen und Möglichkeiten zur Therapie von der molekularen Ebene bis hin zur Anwendung abgedeckt. Ein intensiver Austausch zwischen Labor und Klinik („bench-to bedside/bedside-to-bench“) wirkt sich positiv auf die Fortschritte in beiden Bereichen aus. Auf struktureller Ebene der beteiligten Einrichtungen trägt die Kooperation im LOEWE-Zentrum zur Schwerpunkt- und Profilbildung bei.

Bereits 2011 wurde das UGMLC Gründungsmitglied im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL). Dadurch konnten zusätzlich zu den im Rahmen der LOEWE-Förderung neu eingerichteten Professuren noch weitere, die Forschungsthematik ergänzende Professuren und Gruppen rekrutiert werden. Den Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern sowie den Ärztinnen und Ärzten eröffnen sich in diesem größeren nationalen Umfeld weitere Perspektiven zur Zusammenarbeit in ihren speziellen Gebieten sowie Möglichkeiten für Studien in größerem Umfang. Im Rahmen der Weiterführung des UGMLC als DZL-Standort wird zudem die Biomaterialbank erweitert und als Portal für den bundesweiten Verbund genutzt werden.

Erste herausragende Ergebnisse des Forschungsverbundes mit Auswirkung auf die klinische Praxis konnten bereits in Form der weltweiten Zulassung eines neuen Medikamentes zur Behandlung der pulmonalen Hypertonie erzielt werden. Außerdem wurde ein hoch innovativer Ansatz zur Behandlung von Asthma bronchiale entwickelt, der sich gegenwärtig in der klinischen Prüfung befindet. Solche Entwicklungen, die auf eigenen Forschungsergebnissen beruhen und es nach aufwändigen Untersuchungen zur Anwendung bringen, brauchen wahrhaftig einen „langen Atem“, den das UGMLC auch in der Zukunft im größeren Verbund des DZL haben wird.



Prof. Dr. Werner Seeger
Kordinator des LOEWE-Zentrums UGMLC
Justus-Liebig-Universität Gießen



Projekthalte

Wissenschaftlich-technische Ausgangslage

Trotz der hohen Relevanz von Lungenerkrankungen (weltweit zweithäufigste Todesursache) gibt es für viele dieser Krankheiten lediglich symptomatische Therapien und keine Heilung. Daher war und ist es ein Ziel des UGMLC, diesem Mangel durch Erforschung der Entstehungsmechanismen Abhilfe zu schaffen. Lungenerkrankungen mit Prototyp-Charakter, die auf grundlegenden Mechanismen beruhen (Entzündung und überschießende (Zell-/Material-) Vermehrung) werden im UGMLC untersucht (Asthma und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Pneumonie und pneumogene Sepsis, akutes respiratorisches Distress-Syndrom (ARDS), pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose und Lungenkrebs). Hierzu wurde ein kohärentes translationales Forschungskonzept entwickelt, das systematisch verfolgt wird: Ergebnisse, die im Labor gewonnen werden (Entschlüsselung molekularer Mechanismen mit vielfältigen Bezügen untereinander und zur pulmonalen Organogenese), werden zunächst an humanen Gewebeproben überprüft und in Modelle überführt. Anschließend können Therapiekonzepte entwickelt und schließlich in klinischen Studien getestet werden.

Im Bereich der Regeneration hoffen wir, durch Verständnis der Regulationsvorgänge bei der Entstehung der Lunge mit ihren sehr unterschiedlichen Zelltypen auf Signalwege zu stoßen, die eine Re-Programmierung von Zellen und damit Wiederherstellung von zerstörtem Gewebe (z. B. beim Emphysem/COPD) ermöglichen oder eine Rückführung in den gesunden Zustand (reverse remodelling) von Gewebe erlauben (z. B. Blutgefäße bei der pulmonalen Hypertonie oder Lungenparenchym bei Fibrose und Krebs). Im Bereich Entzündung stehen sowohl infektiöse als auch nicht infektiöse Vorgänge im Mittelpunkt der Forschung. Besonders das Zusammenspiel von verschiedenen Zelltypen in der Lunge (sowohl Zellen der Immunabwehr als auch Gewebezellen) spielt hier eine Rolle bei der Entstehung als auch beim Abbau der Infektion sowie bei der Aufrechterhaltung der Funktion, die bisher nur wenig charakterisiert ist. Überschießende Vermehrung von Zellen und/oder Material ist Kenn-

zeichen einer weiteren Gruppe von Erkrankungen, die im Fokus des UGMLC stehen. Auch hier sind die Regulationsmechanismen zur Kontrolle des Wachstums weitgehend unbekannt, bzw. weisen starke Ähnlichkeit zu den Mechanismen der Organogenese auf, sodass eine gründliche Charakterisierung dieser Prozesse zur Entwicklung neuer Therapieansätze führen kann. Eine Bündelung der Ressourcen und Expertisen in diesen Bereichen bildet daher den Mittelpunkt der grundlagen-, krankheits- und patientenorientierten Forschung im UGMLC.

Entscheidend für den Aufbau der translationalen Kette ist der Ausbau der strukturellen Basis in Form von Plattformen wie einer Biomaterialbank mit humanem Lungengewebe, um ausreichendes und gut charakterisiertes Material zur Verfügung stellen zu können, sowie eines Moduls „Lunge“ im Koordinationszentrum Klinische Studien.

Auch im Bereich Nachwuchsförderung besteht speziell im Sektor Lungenforschung Nachholbedarf, sodass in das UGMLC sowohl bestehende Graduiertenprogramme als auch eine neue „UGMLC School“ (englischsprachig) eingebunden wurden, die in Workshops nicht nur Fachspezifisches sondern auch Beispiele für Karrieren in der Industrie und Möglichkeiten der Forschungsförderung vorstellt.

Im Rahmen des LOEWE-Projekts erreichte Erkenntnisse und getätigte Entwicklungen

Im Rahmen der Förderung durch das LOEWE-Programm konnte im UGMLC etwas erreicht werden, dem in der translationalen Forschung immer noch Seltenheitswert zukommt: Auf Basis von eigenen Vorarbeiten zu den Pathomechanismen der PH konnte ein therapeutisches Konzept zur Behandlung mittels Stimulation der löslichen Guanylat-Zyklase (Enzym in der Signalkette der Signaltransduktion des Stickstoffmonoxids (NO), beeinflusst u. a. den Blutdruck) entwickelt werden. In enger Kooperation mit der Firma Bayer konnte der Wirkstoff Riociguat nach Erprobung in klinischen Studien 2015 weltweit zur Zulassung für die Behandlung sowohl der pulmonal-arteriellen Hypertonie (PAH) als auch der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) gebracht

werden. Für die inoperable Form der CTEPH gibt es keine weitere zugelassene Medikamenten-Therapie. Die Erforschung des Wirkmechanismus des Medikaments beruht auf einer 130 Jahre alten Therapie mit Nitroglycerin: Initial als Sprengstoff verwendet, wird es bei Angina pectoris eingesetzt. Im Körper setzt es Stickstoffmonoxid (NO) frei, das die Gefäße erweitert und den Blutdruck senkt, aber auch sehr schnell abgebaut wird. NO wird auch vom Körper selbst gebildet. Patienten mit Lungenhochdruck bilden zu wenig NO und der Druck in den Lungenarterien steigt. Der innovative Wirkstoff dagegen stimuliert direkt ein Enzym namens lösliche Guanylatcyclase (sGC) und beeinflusst es gleichzeitig so, dass es auf das körpereigene NO sensibler reagiert. Die sGC nimmt im Herzkreislauf-System eine Schlüsselfunktion ein und reguliert wichtige physiologische Prozesse, wie zum Beispiel die Erweiterung von Blutgefäßen. Medikamente, welche die sGC direkt stimulieren und somit die Wirkung von NO verstärken oder gar ersetzen können, stellen eine hoffnungsvolle Therapie für Lungenhochdruck dar.

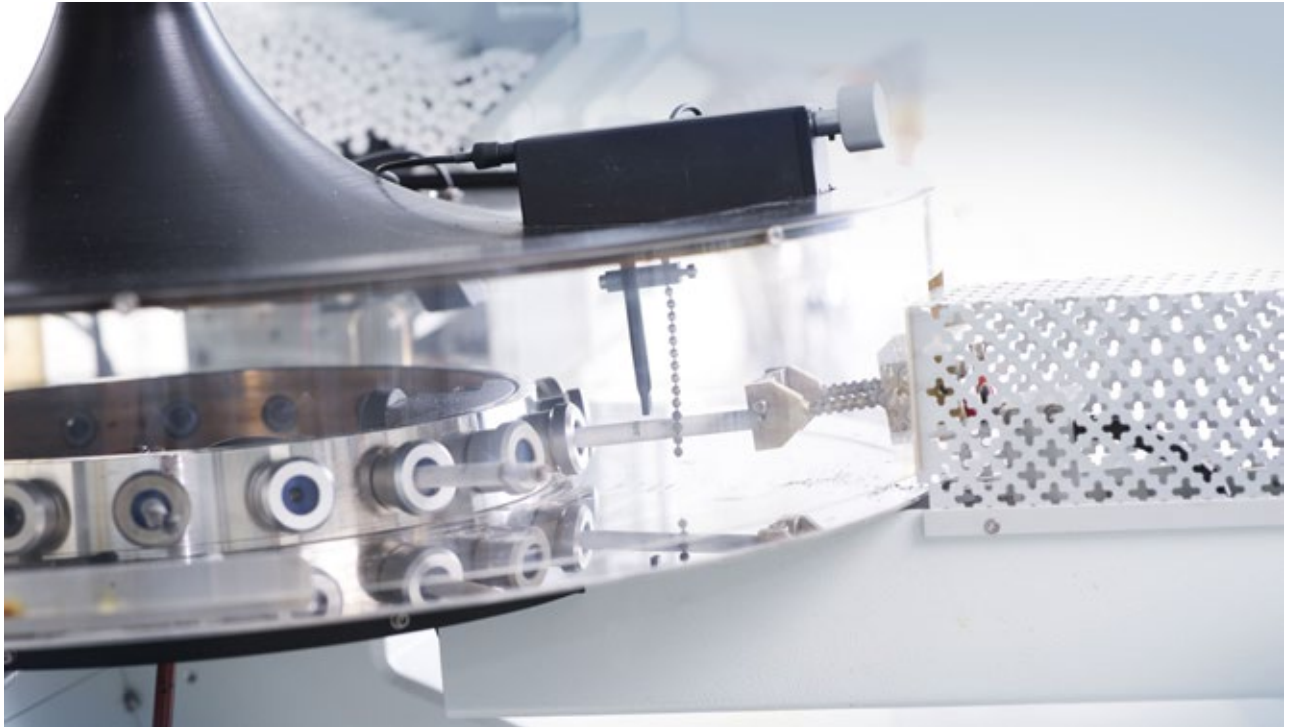
Auch bei einer weiteren Prototyp-Erkrankung konnten im UGMLC Fortschritte erzielt werden: Mit zirka 300 Millionen Betroffenen ist Asthma eine der häufigsten Erkrankungen weltweit. Ein Team um den Marburger Mediziner Prof. Dr. Harald Renz vom LOEWE-Zentrum UGMLC hat nun in Zusammenarbeit mit sterna biologicals (einem spin-off der Universität Marburg) einen neuartigen Wirkstoff entwickelt: Der Wirkstoff SB010 hemmt mithilfe künstlicher DNA-Moleküle ein Protein, das für typische Asthmasymptome verantwortlich ist. In einer jetzt erfolgreich abgeschlossenen Studie, publiziert im New England Journal of Medicine 2015, erwies sich das Präparat als sicher und gut verträglich. Die Beschwerden der Asthmapatienten konnten um bis zu 34 Prozent abgeschwächt werden. Es ist das erste Beispiel einer völlig neuen Wirkstoffklasse, der DNAsyme, die direkt an der Erbsubstanz angreifen und die Produktion bestimmter Enzyme blockieren, und bereitet somit den Weg zu einem neuartigen Therapieprinzip insbesondere schwerer Verlaufsformen des allergischen Asthmas. Gegenwärtig wird dieses Therapiekonzept weiter klinisch erprobt.



Die Raucherlunge mit Emphysem als „Baustelle“. Regeneration und Reparatur von Lungenerkrankungen wie z. B. dem Emphysem sind übergeordnete Ziele des UGMLC.

Auf Seiten der Grundlagenforschung konnten neue Mechanismen und Komponenten entdeckt werden, deren Beeinflussung therapeutische Optionen eröffnet, deren „Machbarkeit“ aber noch weiter erforscht werden muss: Das Enzym „induzierbare Stickstoffoxid-Synthase“ (iNOS) ist ein wichtiger Mitspieler bei der Entstehung von pulmonaler Hypertonie und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)/ Emphysem durch Zigarettenrauch. In umfangreichen Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass entgegen der bisherigen Meinung COPD nicht primär als eine Erkrankung der Atemwege, sondern der Gefäße anzusehen ist, bei der die Herkunft der iNOS-produzierenden Zellen ausschlaggebend dafür ist, ob eine pulmonale Hypertonie oder ein Emphysem entsteht. Sowohl knochenmarksstämmige als auch nicht knochenmarksstämmige Zellen sind hier beteiligt. Im Tierversuch konnten beide Erkrankungen durch Einsatz eines Hemmstoffes des iNOS therapiert werden. Eine entsprechende Substanz für den klinischen Einsatz gibt es jedoch noch nicht.

Weitere Untersuchungen in diesem Bereich konnten zeigen, dass sowohl entzündungsrelevante Signalwege als auch Signalwege der Zellvermehrung in dem Transkriptionsfaktor FoxO1, einem wichtigen Regu-



Vorrichtung zur Produktion von kontrolliertem Zigarettenrauch für experimentelle Modelle.

lator im Zellzyklus, zusammenlaufen. Beide Prozesse spielen eine Rolle bei der Entstehung von Lungenerkrankungen wie PH. Im Lungengewebe von Patienten mit pulmonaler Hypertonie wurden verminderte FoxO-Spiegel gefunden, sodass durch pharmakologische Beeinflussung dieses Transkriptionsfaktors neue Therapien entwickelt werden könnten.

Eine Infektion mit Influenza-Viren kann zum lebensbedrohlichen Atemnotsyndrom (ARDS) führen, wenn die Entzündungsreaktion außer Kontrolle gerät und die Flüssigkeitsansammlungen in den Alveolen (Lungenödem) nicht resorbiert werden und damit der Gasaustausch wiederhergestellt werden kann. Forschende im UGMLC konnten das Zusammenspiel von Immunzellen (Alveolarmakrophagen) und Epithelzellen in diesem Prozess darstellen und ein von den Alveolarmakrophagen produziertes Zytokin (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL) identifizieren, das die Flüssigkeitsresorption beeinflusst, indem ein essentielles Transportprotein vermindert exprimiert und so der Abtransport verhindert und die Ödembildung verstärkt wird. Eine pharmakologische Unterbrechung dieser (fehlgeleiteten) Kommunikation zwischen den Zellpopulationen hätte klinische Bedeutung bei der Wiederherstellung der Lungenfunktion beim akuten Atemnotsyndrom (ARDS).

Einige der Erkenntnisse werden im Rahmen des Deutschen Zentrums für Lungenforschung, in dem das UGMLC ein wichtiger Partner ist, in klinische Stu-

dien überführt und können so weiterverfolgt werden, wie z. B. die Anwendung des GATA3 DNAzyms SB010 oder eines anti-proliferativen Medikaments (Pirfenidon) bei nicht-idiopathischen Formen der Lungenfibrose oder des Granulozyten-stimulierenden Faktors GM-CSF bei Pneumonie/ARDS zur Unterstützung der Regeneration des Lungengewebes.

Erreichte Strukturentwicklung

Im Rahmen der Förderung des UGMLC durch LOEWE wurden insgesamt drei neue Professuren und zwei Nachwuchsgruppen eingerichtet. Die Professuren wurden nach Ablauf der LOEWE-Förderung von den Universitäten übernommen und verstetigt. Diese Arbeitsgruppen tragen mit ihren Themen entscheidend zur Profilentwicklung beider Universitäten bei. Die geschaffene Infrastruktur (Biomaterialbank, Graduiertenausbildung, Technikplattformen, Transfer) bleibt in der Weiterführung des UGMLC als Standort des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) erhalten und wird weiter ausgebaut. Die Kooperation der Universitäten Gießen und Marburg wurde im November 2012 in einer Forschungsallianz gefestigt. Am Standort Gießen wird ein weiteres Forschungsgebäude (Center for Infection and Genomics of the Lung, CIGL) entstehen, das zusätzlich zur Biomaterialbank und den neuen DZL-Nachwuchsgruppen/Professuren in den Bereichen Pneumonie und Fibrose noch zwei weitere Gruppen im Bereich der Lungen-

forschung aufnehmen wird. Weiterhin werden dort Teile/Arbeitsgruppen des UGMLC, die neben DZL auch am Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) auf dem Gebiet Mikrobiologie und genomische Analytik beteiligt sind, einziehen.

Erreichte Bedeutung/Stellung im Themen-/Forschungsfeld

Während der insgesamt sechsjährigen Förderphase im Rahmen des LOEWE-Programms ist es gelungen, das UGMLC als international sichtbares Forschungszentrum zu etablieren.

Für alle relevanten Parameter (Publikationen, Drittmittelwerbungen, Translation und Nachwuchs) konnten hervorragende Leistungen erzielt werden. Das Zentrum UGMLC ist national und international hervorragend vernetzt und fungiert als Gastgeber für internationale Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und Konferenzen. Die gelungene Translation von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis

kann hier als Alleinstellungsmerkmal gelten, da eine erfolgreiche Umsetzung der Erkenntnisse durchaus nicht die Regel ist. Herausragendes Ereignis in diesem Zusammenhang ist die Verleihung des Innovationspreises der Bundespräsidenten 2015 an den UGMLC-Wissenschaftler und Arzt Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani in Kooperation mit Prof. Johannes Peter Stasch und Dr. Reiner Frey von der Bayer AG. Das von den Wissenschaftlern entwickelte Medikament Riociguat wurde 2014 weltweit zur Therapie der pulmonalen Hypertonie zugelassen.

Durch das Wachstum der Arbeitsgruppen auch durch internationale Berufungen konnte der Standort an Bedeutung sowohl im Hinblick auf wissenschaftliche Exzellenz als auch Internationalität gewinnen, was unter anderem zur Attraktivität als Forschungs- und Ausbildungsstandort für den Nachwuchs beiträgt. Als federführender Partner und Sitz der Geschäftsstelle des Deutschen Zentrums für Lungenforschung seit 2011 konnte das UGMLC seine Bedeutung als Forschungs- und Behandlungszentrum für Lungenerkrankungen ausbauen und festigen.

Wichtigste Meilensteine des Projekts



Bescheidübergabe im November 2009.



Science Tour, Station Gießen am 22.12.2012, Stand des UGMLC mit Lungenfunktionstest.



UGMLC/DZL
2012 Marburg

Symposium Remodeling, Repair
and Regeneration in Lung Diseases

June 21st to 23rd 2012

CZM-Congress Centre Rosenpark



UGMLC beim Hessentag.



Überreichung des Innovationspreises des Bundespräsidenten an Prof. Dr. Ardeschir Ghofrani.

Internationales Symposium des UGMLC in Marburg 2012.

Weitere Informationsmöglichkeiten

- <http://www.uni-giessen.de/ueber-uns/pressestelle>
- <http://www.ugmlc.de>
- <http://www.proloewe.de/de/loewe-vorhaben/nach-themen.html>
- <http://www.dzl.de>

Zahlen und Fakten

Förderzeitraum	01.01.2010 – 31.12.2015	Bemerkungen
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte LOEWE-Mittel	31.320.000 Euro	
bis Ende des Förderzeitraums verausgabte Drittmittel	62.926.850 Euro	
eingeworbene Drittmittel	138.751.331 Euro	längste Laufzeit 2020
Anzahl der beteiligten Personen	ProfessorInnen: 46 wiss. MitarbeiterInnen: 128 techn.-admin. MitarbeiterInnen: 57	
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums abgeschlossenen Promotionen	258	
Anzahl an Veröffentlichungen in Fachzeitschriften innerhalb des Förderzeitraums	1.061	
Anzahl an Konferenzbeiträgen innerhalb des Förderzeitraums		keine Angaben
Anzahl an innerhalb des Förderzeitraums zugeteilten Patenten	8	

Kurzvorstellung der beteiligten Hochschulen und außeruniversitären Forschungsinstitute

Justus-Liebig-Universität Gießen

<http://www.uni-giessen.de>

Die JLU ist eine differenzierte Volluniversität mit einem breiten Fächerspektrum, das in elf Fachbereichen organisiert ist (Recht und Wirtschaft, die Sozial-, Geistes- und Kulturwissenschaften, Psychologie und Sport, Natur- und Lebenswissenschaften sowie Veterinär- und Humanmedizin). Seit vielen Jahren entwickelt die JLU auf dieser breiten Grundlage sehr erfolgreich ihre beiden Profildomänen Kultur- und Lebenswissenschaften. In beiden Bereichen existieren zahlreiche Verbundprojekte – u. a. Sonderforschungsbereiche, Forschergruppen und Graduiertenkollegs – Grundlagen für den Erfolg in beiden Phasen der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder. Seit 2006 werden das International Graduate Centre for the Study of Culture (GCSC) und das Excellence Cluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS, gemeinsam mit dem MPI Bad Nauheim und der Goethe-Universität Frankfurt) gefördert.

JUSTUS-LIEBIG-



UNIVERSITÄT
GIESSEN

Philipps-Universität Marburg

<http://www.uni-marburg.de>

Die 1527 gegründete Philipps-Universität Marburg setzt auf die Förderung fachkultureller Vielfalt und Internationalität, in der Überzeugung, dass sich Erkenntnisfortschritte interdisziplinär durch herausragende Leistungen in den Einzelwissenschaften vollziehen. Ihre Profildomänen umfassen: „Sicherheit, Ordnung und Konflikt“, „Sprachdynamik“, „Physik und Chemie von (Halbleiter)-Grenzflächen“, „Kognitive und angewandte Neurowissenschaften“ sowie „Biowissenschaften und Medizin“, ausgewiesen durch Sonderforschungsbereiche, Graduiertenkollegs sowie nationale und internationale Forschungsverbünde und sechs Leibniz-Preisträgerinnen und -Preisträger. Für ihren Nachwuchs strebt die Universität eine umfassende Qualifizierung in früher Selbstständigkeit an. Ihre Studierenden möchte sie zu kritisch denkenden sowie selbstbewusst und umsichtig agierenden Persönlichkeiten heranbilden.

Philipps



Universität
Marburg

Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim

www.mpi-hlr.de

Das Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung erforscht die Entwicklung der Organe des Herz-Kreislauf-Systems und der Lunge sowie die Entstehung von Erkrankungen dieses Organsystems inklusive der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Das Institut beherbergt in zwei Gebäuden vier Forschungsabteilungen: I Entwicklung und Umbau des Herzens (Prof. Dr. Dr. Thomas Braun), II Pharmakologie (Prof. Dr. Stefan Offermanns), III Genetik der Entwicklung (Prof. Dr. Didier Stainier), IV Entwicklung und Umbau der Lunge (Prof. Dr. Werner Seeger). Darüber hinaus sind am Institut zur Zeit vier unabhängige Forschergruppen aktiv. Das Institut wurde im Jahr 2004 neu gegründet und ein zweites, neues Forschungsgebäude 2009 in Betrieb genommen. Das Institut in Bad Nauheim kooperiert eng mit den benachbarten Universitäten.



HESSEN



Das Forschungsförderungsprogramm LOEWE ist eine Förderinitiative des Hessischen Ministeriums für Wissenschaft und Kunst.

Impressum

Herausgeber:

Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst
Rheinstraße 23 – 25
65185 Wiesbaden

Inhalt:

LOEWE-Zentrum UGMLC –
Universities of Giessen and Marburg Lung Center

Redaktion:

LOEWE-Geschäftsstelle im
Hessischen Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Layout:

Christiane Freitag, Idstein

Fotos:

LOEWE-Zentrum UGMLC – Universities of Giessen and Marburg Lung Center
S. 2: © W. Seeger; S. 5 und S. 7 Abb. 1: © Hessen schafft Wissen;
S. 6: © JLU-Pressestelle/Franz Möller (Archiv); S. 7 Abb. 3: © ProLOEWE;
S. 7 Abb. 4: © Presse- und Informationsamt der Bundesregierung/Carsten Koall