

## Schlussbericht

### Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Standort: Translational Lung Research Center Heidelberg

**Partner: European Molecular Biology Laboratory (EMBL)**

Förderkennzeichen: 82DZL004A3

Förderperiode: 01.01.2016 – 31.12.2020

Autoren: Carsten Schultz, Rainer Pepperkok, Robert Prevedel

Gefördert durch



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Hinweis: Die Abschnitte I und III/1 beschreiben übergreifende Aspekte und sind bei allen DZL-Partnern weitgehend textgleich.

## Schlussbericht zum Verwendungsnachweis für das Vorhaben FKZ 82DZL004A3

Zuwendungsempfänger: European Molecular Biology Laboratory (EMBL)  
Vorhabenbezeichnung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)  
Laufzeit des Vorhabens: 01.01.2016 – 31.12.2020

---

### I. Kurze Darstellung des Vorhabens

#### – Aufgabenstellung und Zielsetzung

Lungenkrankheiten gehören zu den weltweit häufigsten Todesursachen. Es wird erwartet, dass ihre Häufigkeit und die damit einhergehende sozioökonomische Belastung in den nächsten Jahrzehnten weiter ansteigt. Mit dem Zusammenschluss der fünf führenden deutschen Lungenforschungszentren (Airway Research Center North (ARCN), Biomedical Research in Endstage and Obstructive Lung Diseases Hannover (BREATH), Universities of Giessen & Marburg Lung Center (UGMLC), Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC) und Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M)) wurde im November 2011 das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL), gegründet. Alle Partner stimmten einer kohärenten Forschungsstrategie zu, um die Mission des DZL zu erfüllen: **Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenkrankheiten.**

Das DZL-Programm fokussiert sich auf folgende **Krankheitsbereiche (DA – disease areas)**: Asthma und Allergie (AA), Chronische Obstruktive Lungenerkrankung/Emphysem (COPD), Zystische Fibrose (CF), Pneumonie und Akute Lungenschädigung (ALI), Diffuse Parenchymale Lungenerkrankungen (DPLD), Lungenhochdruck (PH), Lungenerkrankungen im Endstadium (ELD) und Lungenkrebs (LC). Für jede der untersuchten Krankheiten gilt, dass sich DZL-Forscher mit dem gesamten translationalen Forschungsprozess *from bench to bedside* („vom Labor bis zum Krankenbett“) befassen: Von der Untersuchung der molekularen Charakteristika und Mechanismen der Krankheit in humanem Biomaterial, humanen/experimentellen Zellsystemen und Tiermodellen bis hin zur Verwendung dieser Daten in der Praxis – z.B. als Grundlage für innovative klinische Studien oder in der praktischen Anwendung in der Patientenversorgung. Umgekehrt werden Erkenntnisse aus dem klinischen Bereich genutzt, um neue Basisforschung anzuregen (*from bench to bedside to bench*). Ein

übergeordnetes wissenschaftliches Konzept verbindet die verschiedenen Krankheitsbereiche. Die Forschung ist in kooperativen Programmen organisiert und wird von zentralen Plattformen (Management, Biobank und Datenmanagement, Bildgebung) sowie einer Vielzahl von eigenen oder assoziierten Kohorten und Registern sowie dem **Clinical Trial Board** ergänzt.

Das **DZL-Technologietransfer-Konsortium** unterstützt die Verwertung innovativer Erkenntnisse. In der **DZL Academy** werden junge Wissenschaftler durch zielgerichtete Programme wie die Finanzierung von Forschungsaufenthalten an anderen DZL-Standorten, lungenspezifische Vorlesungsreihen und wissenschaftliche Symposien, die Deutsch-Französische Lungenschule sowie dem Angebot des Mentorings gefördert.

Verschiedene Maßnahmen wie internationale Symposien, eine starke Internetpräsenz, Pressemitteilungen über DZL- und Standort-Websites sowie den Informationsdienst Wissenschaft, DZL-geförderte Publikationen und der patientenbezogene **Lungeninformationsdienst (LID)** sorgen für die öffentliche Wahrnehmung des DZL.

Mit der Evaluierung des DZL zum Abschluss der ersten Förderperiode (2011-15) wurden alle Programme der Krankheitsbereiche für das **DZL 2.0 (2016-20)** angepasst, um Erkenntnisse und technologische Durchbrüche über einen DZL-weiten iterativen Prozess einzubeziehen. Der gegenseitige Austausch von Ideen und Erkenntnissen über Forschungsbereiche hinweg soll weiter gefördert werden, z. B. durch die Etablierung von bereichsübergreifenden Forschungsthemen. Die Strategien der Plattform Biobanking und der Imaging-Plattform wurden umgestaltet, um die Vereinheitlichung von Verfahren und SOPs weiter zu fördern, das zentrale Datenmanagement (Data Warehouse) zu optimieren und die systembiologische/medizinische Analyse von DZL-Daten zu erleichtern.

Zusätzliche krankheitsspezifische Register/Kohorten, die weitere Interessensgebiete des DZL adressieren, sollen mit den jeweiligen Krankheitsbereichen (intern finanziert oder angegliedert) verbunden werden. Zudem soll sich das DZL mit extern finanzierten bevölkerungsbasierten Kohorten vernetzen. Das Programm der DZL Academy soll um neue Module erweitert und durch Einrichtung eines DZL Academy Boards besser strukturiert werden.

Neben CAPNETZ sollen im DZL 2.0 auch COSYONET und PROGRESS DZL-Partner werden, die DZL-Mittel erhalten. Wie im DZL 1.0 werden aus dem DZL-Budget lokale Infrastrukturen, Professuren und Nachwuchsgruppen sowie Standortbeiträge für zentrale wissenschaftliche Aktivitäten und Infrastrukturen wie Plattformen und gemeinsame Aktivitäten aus den Krankheitsbereichen finanziert: Das Gesamtbudget für zentrale gemeinsame Aktivitäten wird sich im DZL 2.0 um mehr als 60 % erhöhen.

– **Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde**

Das DZL wurde im Herbst 2011 als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) gegründet. Es ist als eingetragener Verein mit Sitz und Geschäftsstelle in Gießen organisiert. Die Mitgliedsorganisationen gliedern sich in fünf Standortverbände (siehe „Zusammenarbeit mit anderen Stellen“, unten). Das DZL wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und die Bundesländer, in denen die jeweiligen Standortverbände angesiedelt sind, gefördert. Die Finanzverwaltung im Auftrag des BMBF (90% der Mittel) und der Länder (10%) erfolgt durch das HelmholtzZentrum München, das Mittel an die Zuwendungsempfänger weiterleitet.

Das DZL wurde in den Jahren 2016-20 aufbauend auf den Ergebnissen der ersten Förderperiode (2011-15) fortgeführt (siehe unten). Mit der Evaluierung im Jahr 2015 wurde das ursprüngliche Programm basierend auf den Vorschlägen von Gutachtern und Wissenschaftlichem Beirat in einzelnen Punkten angepasst, um aktuellen Entwicklungen Rechnung zu tragen.

– **Planung und Ablauf des Vorhabens,**

Genauere Planung und Ablauf des Vorhabens sind im Meilensteinplan im Anhang detailliert dargelegt.

– **wissenschaftlich und technischer Stand, an den angeknüpft wurde (Angabe bekannter Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte sofern relevant)**

Grundlage für die zweite Förderperiode des DZL waren insbesondere die förderpolitischen Ergebnisse der ersten Förderperiode. Dabei sind zu nennen:

- Einbindung von 218 Wissenschaftlern/Ärzten in das DZL-Netzwerk
- Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland
- Einbindung internationaler, renommierter Wissenschaftler in den Beirat
- Durchführung von thematisch fokussierten, internationalen Symposien
- Aufbau und Gestaltung einer DZL-Website mit Bereich für die Mitglieder
- Bereitstellung von kompetitiven Mitteln für frühe klinische Studien (*investigator initiated*)
- Aufbau zentraler Daten-, Gewebe-, und Bilddatenbanken mit einheitlichen SOPs, Einverständniserklärungen, etc.

- Aufbau von Nachwuchsprogrammen (Mentoring, Deutsch-Französische Lungenschule)
- Publikationen (gesamt: ca. 2000, Impact-Faktor >10: 240)
- DZL-Beteiligung an klinischen Kohorten und Registern
- Informationen für Patienten durch Einbindung des Lungeninformationsdiensts am Helmholtz Zentrum München ([www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de))

Im **Bereich der Translation** (vom Forschungsergebnis zum Patienten) konnten in der ersten Förderperiode bereits Ergebnisse erzielt werden:

- Weltweite Zulassung einer neuen Therapie für Pulmonal-arterielle Hypertonie (Riociguat) (PH)
- Zulassung der weltweit ersten Therapie für chronisch-thromboembolische Pulmonale Hypertonie (Riociguat) (PH)
- Erstmaliger definitiver Nachweis der Wirksamkeit einer neuen, anti-proliferativen Therapie (Imatinib) bei Pulmonal-arterieller Hypertonie, allerdings noch keine Zulassung wegen Nebenwirkungen (PH)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GATA-3-DNAzym) bei Asthma (AA)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GM-CSF-Inhalation) bei akutem Lungenschaden (ALI)
- Erfolgreicher erster Einsatz der Wach-ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) am Patienten bei Lungenerkrankung im Endstadium (ELD)
- Weltweit erste präventive Studie (hypertone Kochsalzlösung) bei Kleinkindern mit Mukoviszidose (CF)
- Erste Anwendung neuer diagnostischer Methoden am Patienten (morphofunktionelles MRI der Lunge (PLI), funktionale Bestimmung des CTFR durch intestinale Messung (CF))

Die Entwicklungen in der **Plattform Biobanking** waren von wissenschaftlichem Nutzen für das gesamte DZL. Der Zugriff auf Biomaterialien und klinische Daten aus den Bereichen aller Disease Areas stellt für die DZL-weite und darüber hinaus gehende Lungenforschung einen absoluten Mehrwert dar. Des Weiteren stellen die geleisteten Arbeiten einen wichtigen Schritt zur Vernetzung des Biobankings zwischen den DZGs und weiteren nationalen Biobankstrukturen (z.B. AG Biobanken der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung, TMF, und German Biobank Node, GBN) dar.

## – Inhalte und Ergebnisse

Die vielfältigen und sich ergänzenden institutionellen Ausrichtungen der DZL-Partner in Bezug auf die Forschungsschwerpunkte und Expertisen, die **Bündelung der monetären (institutionelle Budgets, DZL-Budget, weitere Drittmittel) und nicht-monetären Ressourcen (Wissen, Technologien, Biobanken, Patientenkohorten etc.)** sowie die Anreize für standortübergreifende Kooperationen und Austauschprogramme waren von zentraler Bedeutung für den Erfolg des DZL.

Über die [DZL Academy](#) wurden junge Wissenschaftler durch zielgerichtete Programme gefördert, wie z.B. die Finanzierung von Forschungsaufenthalten an anderen DZL-Standorten, lungenspezifische Vorlesungsreihen und wissenschaftliche Symposien sowie das Angebot des Mentoring. Über die DZL-Homepage, die Organisation von internationalen Symposien und eine exzellente Publikationsleistung hat sich die Sichtbarkeit des DZL in der nationalen und internationalen Forschungslandschaft fest etabliert.

Die Forschung im DZL wird zu einem hohen Maße in standortübergreifenden Projekten organisiert und profitiert von der Etablierung zahlreicher **krankheitsspezifischer Patientenkohorten/-register** und einem zentralen Gremium zur DZL-internen Förderung **klinischer IIT-Studien** (*investigator initiated trials*). In der Förderperiode 2016-2020 wurden 14 klinische Studien (Fördervolumen: 5,69 Mio. €) und 14 Projekte zur Antragsstellung (inkl. Einholung der behördlichen Genehmigungen) für geplante klinische Studien (Fördervolumen: 414 T€) unterstützt. Die Öffentlichkeitsarbeit des DZL fokussiert sich weiterhin auf die starke Präsenz des [Lungeninformationsdiensts](#) im Internet und dessen Organisation von Patientenforen sowie alljährlichen Gesprächsrunden der DZL-Pneumologen und -Wissenschaftler mit Patientenorganisationen im Rahmen der Konferenz der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.

Die zentralen **Plattformen Bildgebung und Biobank/Datenmanagement** sind essentielle Infrastrukturen geworden, die die enge Zusammenarbeit zwischen den Krankheitsbereichen fördern. Das **DZL Data Warehouse** umfasst mittlerweile Daten von 37.000 Patienten. Das zentrale Datenmanagement und die weitere Entwicklung der Funktionalität des Data Warehouse inklusive der Harmonisierung von Daten und Prozessen sind entscheidend für die optimale Nutzung dieser einmaligen Ressource. Das **DZL-Technologie-Transfer-Konsortium** unterstützt weiterhin die Verwertung innovativer Forschungsergebnisse.

In der zweiten Förderperiode wurden zusätzliche **strategische Partnerschaften** eingegangen, um die Expertise im DZL und den Ausbau der zur Verfügung stehenden Patientendaten zu stärken, insbesondere hinsichtlich der longitudinalen Beobachtung von Patienten mit COPD (COSYCONET, 2016), der Prävalenz von Lungenerkrankungen in der allgemeinen Bevölkerung in Deutschland (NAKO-Gesundheitsstudie, 2016), der

Untersuchung der genetischen Basis von Pathogenese und Resistenz der ambulant erworbenen Pneumonie (PROGRESS, 2016/17), der Epidemiologie von Lungenerkrankungen (Robert-Koch-Institut, 2017), der translationalen Lungenforschung im Bereich Bronchiektasen, die nicht durch Zystische Fibrose verursacht wurden (PROGNOSIS, 2016/17) sowie auch im Bereich Zystische Fibrose, Pneumonie und akutes Lungenversagen (Berlin Institute of Health, BIH, 2018).

Zu den **herausragenden Erfolgen** zählen die weltweite Genehmigung einer vom DZL geförderten neuen Medikation für PH, die Entwicklung von neuen pharmakologischen Ansätzen zur Bekämpfung von allergischem Asthma, COPD und akutem Lungenversagen, enorme Fortschritte in der Früherkennung und Behandlung von Zystischer Fibrose, die Etablierung von Wach-ECMO im Endstadium von Lungenerkrankungen, innovative Entwicklungen hin zu einer implantierbaren Lunge und neuartige Bildgebungstechniken – erstmals angewendet am Menschen. In allen Krankheitsbereichen wurden neue therapeutische Angriffspunkte identifiziert und in die präklinische Testung eingebracht sowie neuartige Zell- und Tiermodelle etabliert. Bis heute wurden aus DZL-mitfinanzierten Projekten hervorgehend knapp **50 Patente und Lizenzen** angemeldet bzw. erteilt. DZL-Wissenschaftler haben allein in den vergangenen fünf Jahren (2016 – 2020; DZL 2.0) mehr als **700 Manuskripte in hochrangigen Fachzeitschriften** (Impact-Faktor >10) der Lungenforschung bzw. Fachzeitschriften der lungen-relevanten Grundlagenforschung veröffentlicht. DZL-Wissenschaftler sind in über 250 klinische Studien der Phasen I-IV involviert und kooperieren mit über 100 internationalen kommerziellen Partnern, insbesondere im Rahmen von Projekten der Grundlagen- und angewandten Forschung, als auch in der Durchführung von klinischen Studien.

Über die fünf DZL-Standorte hinweg wurden **21 Professuren bzw. Nachwuchsgruppenleiter** mit der Unterstützung von DZL-Mitteln eingerichtet und international renommierte Professoren mit einem Schwerpunkt in der lungenrelevanten Forschung erfolgreich angeworben. Das Portfolio der zentralen Einrichtungen, die allen Standorten gleichermaßen zur Verfügung stehen, wurde erheblich erweitert und neue, dem DZL gewidmete Forschungsgebäude/Labore wurden bereits an spezifischen Standorten etabliert oder sind in Planung. Die **Anbindung von großen klinischen Lungenzentren an die Universitätsmedizin** (ARCN, TRLC, CPC-M) wurde erst durch die Gründung des DZL erreicht und dies hat die Forschungslandschaft für die Lunge in Deutschland nachhaltig geändert. Ohne diesen Zusammenschluss wäre die Bereitschaft zu der nun bestehenden kooperativen Zusammenarbeit zwischen Zentren sowie Grundlagenwissenschaftlern und Klinikern bei weitem nicht so erfolgreich. Das hat auch zu einem in Deutschland noch nie dagewesenen Ausbau der Methodenkompetenz, der technologischen Anlagen und der wissenschaftlichen Expertise für die Lungenforschung beigetragen.

Mit der im Sommer 2017 empfohlenen Weiterentwicklung des Fördermodells der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung hat der **Wissenschaftsrat** den DZG gegenüber seine hohe Anerkennung für die geleistete Forschung ausgesprochen. Es heißt weiter, dass das Modell DZG sich zum einen in der Förderung der translationalen Forschung und zum anderen in der Erhöhung der Sichtbarkeit und Anerkennung der Forschung weltweit verdient gemacht hat. Der Wissenschaftsrat empfiehlt die Stärkung der bahnbrechenden Rolle des DZL und seiner fünf Partnerstandorte sowie bei Bedarf die Aufnahme weiterer Partner.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die in den ersten beiden Förderperioden geleistete Zusammenführung der leitenden deutschen Lungenzentren zu einem nationalen Zentrum mit einer kohärenten Forschungsstrategie und starken kooperativen Aktivitäten einen messbaren Mehrwert für die Lungenforschung in Deutschland generiert und die internationale Sichtbarkeit erheblich gestärkt hat. Das DZL geht mit den gewonnenen Erkenntnissen in die **dritte Förderperiode (2021-23)**.

– **konkreter Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Ergebnisse**

Die Forschungsergebnisse des DZL haben zu zahlreichen hochrangigen Publikationen geführt und Eingang in Leitlinien gefunden (siehe Abschnitt „Inhalt und Ergebnisse“). Um die Nutzung unserer Forschungsergebnisse zu fördern, wurden sie auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt. Ein DZL International Symposium wurde im Jahr 2016 eigens dafür organisiert. Zahlreiche angemeldete Patente und Ergebnisse klinischer Studien bieten Anwendungsmöglichkeiten unserer Forschung zur Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen. Einen konkreten Nutzer hatten auch Patienten, die an unseren, größtenteils gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst durchgeführten Informationsveranstaltungen – entweder beispielsweise aus Anlass des fünfjährigen Bestehens des DZL an den Standorten oder während des DGP-Kongresses – teilgenommen haben.

– **Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im Deutschen Zentrum für Lungenforschung arbeiten rund 260 Wissenschaftler und ihre Arbeitsgruppen aus 29 universitären und nicht-universitären Forschungseinrichtungen sowie Kliniken an fünf deutschen DZL-Standorten und weiteren Standorten der assoziierten Partner zusammen. Ein intensiver Austausch sowohl der DZL-Forscher zwischen den Standorten als auch des gesamten Verbundes ist daher von immenser Bedeutung für das gemeinsame Ziel, Lungenerkrankungen bestmöglich zu erforschen und bekämpfen zu können. Neben wöchentlichen Telefon-/Videokonferenzen und zahlreichen regelmäßigen Treffen der Arbeitsgruppen,

Gremien und administrativen Einheiten ist insbesondere das DZL-Jahrestreffen ein wichtiges Instrument, diese Kooperation zu befördern.

Mit zuletzt ca. 500 Teilnehmern und mehr als 270 Postern im Januar 2020 bietet das Jahrestreffen ein erfolgreiches Forum zur Darstellung der Forschungsfortschritte und der Vernetzung. Das bereits in der ersten Förderperiode (2011 - 2015) vom DZL initiierte und gesponserte internationale Symposium (internationale Referenten und Teilnehmer) wurde 2016 weitergeführt. Beide Konferenzen wechseln zwischen den Standorten und tragen somit auch zur Vernetzung der Forschung zwischen den Standorten und Kooperationsanbahnung mit externen/internationalen Partnern bei. Die Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates des DZL stehen dem Vorstand hinsichtlich der Ausgestaltung des Forschungsprogramms und der Weiterentwicklung des Zentrums beratend zur Seite.

Die Mitglieder und assoziierten Mitglieder des DZL:

<b>ARCN</b>	LungenClinic Grosshansdorf	Ghd
	Forschungszentrum Borstel	FZB
	Christian-Albrechts-Universität Kiel	CAU
	Universität zu Lübeck	UzL
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck	UKSH HL
	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel	UKSH KI
<b>BREATH</b>	Medizinische Hochschule Hannover	MHH
	Fraunhofer-Institut ITEM	ITEM
	Leibniz-Universität Hannover	LUH
<b>UGMLC</b>	Justus-Liebig-Universität Gießen	JLU
	Philipps-Universität Marburg	UMR
	Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim	MPI-BN
<b>TLRC</b>	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	RKU
	Thoraxklinik Heidelberg	Thorax
	European Molecular Biology Laboratory	EMBL
	Deutsches Krebsforschungszentrum	DKFZ

<b>CPC-M</b>	HelmholtzZentrum für Gesundheit und Umwelt	HMGU
	Ludwig-Maximilians-Universität München	LMU
	Klinikum der Universität München	KUM
	Asklepios Fachkliniken Gauting	ASK

Das DZL hat sich seit seiner Gründung an mehreren **Netzwerken zu Erforschung verschiedener Lungenkrankheiten** beteiligt und ist mit weiteren Organisationen assoziiert, die zur Realisierung der Forschungsvorhaben beitragen. Die Erweiterung und der Ausbau der Partnerschaften in den Bereichen Wissenschaft und Forschung, Nachwuchsförderung, Patienteninformation und -interessen, klinische Studien, Industrie und Aufklärungsarbeit werden aktiv verfolgt.

Das DZL kooperiert eng mit dem am HelmholtzZentrum München ansässigen **Lungeninformationsdienst (LID)** und unterstützt das Angebot allgemeinverständlich aufbereiteter Information aus Forschung und Klinik rund um Lungenerkrankungen. Die Wissenschaftler und Ärzte der DZL-Standorte übernehmen für die redaktionellen Beiträge des LID und individuelle Anfragen an den LID eine beratende Funktion. Gemeinsam mit dem DZL richtete der Lungeninformationsdienst Patientenforen an verschiedenen Standorten des Zentrums aus.

Bereits seit Gründung des DZL besteht eine enge Zusammenarbeit mit dem Netzwerk COSYCONET (German **COPD** and **SY**stemic consequences – **Comorbidities NET**work) durch Wissenschaftler, die beiden Einrichtungen angehören. Seit 2016 wird die Zugehörigkeit von COSYCONET zum DZL durch den Status als assoziierter Partner sowie finanzielle Unterstützung aus dem DZL-Budget untermauert. An dem deutschlandweiten Register für die Lungenerkrankung COPD, der weltweit dritthäufigsten Todesursache, sind 29 Studienzentren beteiligt. Im Rahmen der Kohortenstudie wird eine Langzeitbeobachtung an mehr als 2.700 COPD Patienten durchgeführt. Die Untersuchungen sollen neue Daten zur Entwicklung der Erkrankung, ihrem Schweregrad und ihren Begleiterkrankungen liefern. COSYCONET verfügt über eine Biobank, eine Bilddatenbank sowie phänotypische Daten, die als Grundlage für die verschiedenen Teilprojekte dienen

Seit Beginn des DZL ist CAPNETZ (German Competence Network for **Community-Acquired Pneumonia**) assoziierter Partner des DZL. Das Kompetenznetzwerk hat sich zum Ziel gesetzt, neue Erkenntnisse zur Entstehung und zum Verlauf der ambulant erworbenen Pneumonie (CAP) zu gewinnen, verbesserte diagnostische Standards und Therapien zu entwickeln, sowie Aufklärung und Prävention zu stärken. Mit der

europaweit größten, über 12.000 registrierten Patienten umfassenden epidemiologischen Studie und der weltweit umfangreichsten Datenbank zu CAP hat das DZL einen starken Partner gewonnen.

**Register und Patientenkohorten** sind für die translationale Forschung im DZL von großer und zunehmender Bedeutung. Große Kohorten und Register werden durch assoziierte Institutionen ins DZL eingebracht:

- PROGNOSIS (the PROspective German Non-CF Bronchiectasis Registry), Teil von EMBARC (European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration)
- Ped CAPNETZ (pädiatrische CAP-Kohorte innerhalb von CAPNETZ)
- COMPERA (Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension)
- NAKO (Nationale Gesundheitsstudie)
- PROGRESS (Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis)
- PRI (Pulmonary Research Institute) an der LungenClinic Grosshansdorf, seit 2015
- RKI (Robert-Koch-Institut), seit März 2017
- BIH (Berliner Institut für Gesundheitsforschung), seit März 2018

**Strategische Partnerschaften** wurden mit den beiden in der Lungenforschung relevanten Fachgesellschaften, der DGP (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin) und der GPP (Gesellschaft für pädiatrische Pneumologie) eingegangen. Zudem ist die Fachzeitschrift der DGP, die „Pneumologie“, Organ des DZL. In ihr erscheinen regelmäßig die „Mitteilungsseiten des DZL“, in denen Entwicklungen und Nachrichten des DZL an das deutschsprachige Fachpublikum kommuniziert werden.

Mit den anderen **Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG)** erfolgt ein regelmäßiger Austausch. Diese Zusammenarbeit ermöglicht es, dass Fragestellungen, die alle DZG betreffen, nicht mehrfach separat gelöst werden müssen. So treffen sich Geschäftsführer und Vorstände der DZGs regelmäßig, um gemeinsame Aktivitäten (World Health Summit, Parlamentarische Abende, DZG Magazin etc.) zu planen und um Strategien für gemeinsame Herausforderungen zu entwickeln. Zudem existieren auf Projektebene beispielsweise Verknüpfungen mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF: Tuberkulose, Infektionen der Lunge), dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK: kardiopulmonale Komorbiditäten) und dem Deutschen Konsortium Tumor- und Krebsforschung (DKTK: Lungenkrebs). Vertreter der DZGs begegnen sich in verschiedenen Foren wie der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.), wo

gemeinsame Strategien (z. B. im Biobankensektor, der Netzwerkorganisation oder der Wissenschaftskommunikation) entwickelt werden.

## II. Eingehende Darstellung des Vorhabens

### Krankheitsbereich COPD

#### **COPD-1.2: To employ FRET sensors for proteases as targets in lung emphysema in human biomaterial as well as in the mouse model**

Wie in COPD-2.5 beschrieben, können die neuen FRET-Reporter nun in der Fluoreszenz-basierten Zellsortierung (FACS) zur FRET-Messung eingesetzt werden. Dieses ist bis zu Beginn der COVID-Pandemie mit Zellen aus dem Sputum von COPD- und CF-Patienten durchgeführt worden (Hagner, Frey, et al., *Eur. Resp. J.* 2020; Guerra et al., *ACS Cent. Sci.* 2019; Guerra et al., *JACS* 2020). Die Technik ist ausreichend attraktiv für die wissenschaftliche Gemeinschaft, dass die Technik per Videofilm im Multimediajournal *Journal of Visual Experimentation (JoVE)* veröffentlicht wird (Frey et al., *JoVE* 2021).

Darüberhinausgehende Arbeiten wurden wegen des Umzugs des Schultz-Labors nicht vorgenommen.

#### **COPD-2.5: Erweiterung des FRET Sensor Tool Set**

Dieses Projekt ist das Herzstück der COPD- und CF-relevanten Arbeiten des Schultz-Labors, da die FRET-Reporter für alle Messungen in COPD-1.2, CF1.2, CF3.2 etc. essentiell sind. In der vorherigen Förderperiode hat das Schultzlabor Reporter für Neutrophilen- und Makrophagenelastase (NE und MMP12) synthetisiert und erfolgreich am Zellmodell, ex vivo am Tiermodell sowie an humanen Zellen getestet. In der Förderperiode 2016-2020 wurde das Reporterarsenal deutlich erweitert. Wir haben einen neuen Reporter für Cathepsin G (CathG) entwickelt, eine Protease, die wie NE von Neutrophilen während Neutrophilia sekretiert wird. Der CathG-Reporter wurde sowohl als lösliche als auch als membranständige Version hergestellt (Guerra et al., *ACS Cent. Sci.* 2019). Letztere konnte erstmalig erfolgreich in FRET-Messungen durch Fluoreszenz-basierte Zellsortierung (FACS) eingesetzt werden. Diese neue Technik erlaubt den Einsatz zum Screening von Proteaseinhibitoren (siehe CF-3.2). Diese Arbeit wurde 2019 in *Chemical & Engineering News* besprochen.

In 2020 wurde diese Technik erweitert, indem die NE- und CathG-Reporter mit Hoechst konjugiert wurden. Dadurch gelang es uns erstmalig, Proteaseaktivitäten auf von

Neutrophilen ausgestoßener DNA, sog. *neutrophil extracellular traps* (NETs), zu messen. Wir konnten zeigen, dass diese Anwendung sowohl in Sputumzellen und Lungenschnitten als auch in aktivierten Neutrophilen aus Humanblut durchführbar ist. Diese Arbeit wurde im Nov. 2020 ebenfalls in *Chemical & Engineering News* besprochen. Ein erheblicher Teil der Synthesen wurden im Schultz lab von Victoria Halls (co-first Autor) in Portland durchgeführt. Dies zeigt, dass, trotz des Umzugs des Schultz-Labs nach Portland im Jahr 2018, ein Teil der Projekte weitergeführt wurden.

Die Arbeiten von Verena Rickert-Zacharias zur Synthese und Anwendung von FRET-basierten Reportern für Kanal-aktivierende Proteasen (*channel-activating proteases*, CAPs) wurden ebenfalls in 2020 zum Abschluss gebracht. Die entsprechende Veröffentlichung gerade zur Publikation eingereicht. Die Fertigstellung wurde durch die zusätzlichen Arbeiten von Madeleine Schultz möglich gemacht.

#### **COPD-2.6: Validierung der FRET Sensoren für die klinische Anwendung**

Die Datenanalyse von Ergebnissen mit FRET-Sensoren wird mit umfangreichen Skripten in der Programmiersprache „R“ durchgeführt. Diese Skripte wurden während der Förderphase 2016-2020 weiterentwickelt. Es können nun alle notwendigen Parameter inklusive kinetischer Parameter rasch bearbeitet werden. Die zur Verfügung stehenden Auswertungsprogramme können jederzeit neuen Anforderungen gemäß angepasst bzw. erweitert werden. Die Auswertungsmakros stehen allen Mitgliedern des DZL kostenfrei zur Verfügung. Sie wurden bereits erfolgreich in Kooperation mit der AG Klingmüller und AG Mall eingesetzt (Kuchenov et al., *Cell Chem. Biol.* 2016; Hagner, Frey, et al., *Eur. Resp. J.* 2020).

#### **Krankheitsbereich Zystische Fibrose (CF)**

##### **CF-1.2: Fortsetzung von Modifikatoren-Studien in $\beta$ ENaC-transgenen Mäusen mit CF-ähnlicher Lungenerkrankung zur Identifizierung therapeutischer Angriffspunkte des unzureichenden Ionentransports, Mukus, Entzündung und Infektion.**

Bedingt durch die unter COPD-2.5 beschriebenen neuen Techniken zur Messung von Proteaseaktivitäten mittels Fluoreszenz-basierter Zellsortierung haben wir uns entschieden, die zur Verfügung stehenden Ressourcen vorwiegend dafür einzusetzen, Daten an humanen Proben zu erheben (siehe COPD-1.2). Es wurden in Zusammenarbeit mit dem UKHD und der Thoraxklinik vorwiegend klinische Proben von über 30 CF und COPD-Patienten gewonnen und untersucht. Die Ergebnisse sind z.T. in COPD-2.6 beschrieben und sind in die oben genannte Veröffentlichung (Hagner et al., *ERJ* 2020)

eingeflossen. Allerdings, wurde der Zugang zu Proben von COPD-Patienten durch den COVID-Ausbruch im März 2020 gestoppt. Die Ergebnisse waren ausreichend für zwei Exemplarstudien, die in die jüngst veröffentlichten Arbeiten zur Messung von Proteaseaktivitäten in Proben von CF- und COPD-Patienten eingeflossen sind (Hagner, Frey, et al., *Eur. Resp. J.* 2020; Guerra et al., *ACS Cent. Sci.* 2019; Guerra et al., *JACS* 2020)

Therapeutische Studien wurden wegen des Umzugs des Schultz-Labors nicht vorgenommen.

### **CF-2.2: Funktionelle Phänotypisierung korrigierter ‘professioneller’ Phagozyten im chimären Mausmodell**

Im Februar 2019 hat Dr. Antje Munder (BREATH) das TLRC Labor in Heidelberg besucht um Training in der Anwendung der FRET-Sonden zu den geplanten Phänotypisierungsversuchen zu erhalten. Die Anwendung der Sonden soll im Anschluss in Hannover etabliert werden. Das EMBL hat Sonden für erste Etablierungsexperimente zur Verfügung gestellt.

### **CF-3.2: Präklinische Evaluierung von kleinmolekularen Proteaseinhibitoren (z.B. NE, MMP12) in Mäusen mit CF-ähnlicher Lungenerkrankung**

Dieses Projekt wurde nicht wie geplant bearbeitet, da durch den Umzug des Schultz-Labors in die USA der direkte Kontakt mit der EMBL Core Facility und den dort vorhandenen Verbindungsbibliotheken nicht mehr gegeben war. Allerdings wurde die Verwendung der bisher hergestellten FRET-Reporter (COPD-2.5) in FACS-Maschinen optimiert, dass diese Anwendung der Technologie in Zukunft von anderen Konsortiumsmitgliedern, insbesondere von der Mall-Gruppe, durchgeführt werden kann.

### **Krankheitsbereich Interstitielle (Diffuse Parenchymatöse) Lungenerkrankung (DPLD)**

#### **DPLD-1: Einheitliche und umfassende Sammlung von Biomaterialien in DPLD-Kohorten, inklusive Hochdurchsatz Analysen von Geweben, Zellpopulationen und Einzelzellen**

Ziel dieses Teilprojekts war es in enger Zusammenarbeit mit der Thoraxklinik Heidelberg (AG Prof. Hauke Winter, DZL-PI) und der Entwicklungsabteilung GSK CellZone Heidelberg (AG Bergamini) ein Lungengewebemodell zur Erforschung molekularer Vorgänge und dem Testen möglicher Behandlungstherapien bei der Lungenfibrose zu etablieren und anzuwenden. Zunächst wurde ein *ex vivo* Lungengewebemodell mit ultradünnen

Gewebeschnitten aus IPF Patientenproben entwickelt, das es erlaubt den Verlauf von fibrotischen Markern (z.B. fibrilläres Kollagen) über einen Zeitraum von 2 Wochen quantitativ zu verfolgen. Detaillierte Mikroskop-basierte Studien zu Veränderungen der zellspezifischen Zusammensetzung des Gewebes sowie detaillierte proteomische und metabolomische Analysen der Proben zeigten eine gute Überlebensrate aller beteiligten Zelltypen und typische Veränderungen und Zelldifferenzierung durch Stimulierung mit dem Wachstumsfaktor TGFbeta, die eine erhöhte Synthese von Kollagenen und fibrotischen Markern zur Folge hat. Weiterhin wurde die Methode Second Harmonic Imaging (SHG) etabliert um den Verlauf von fibrillärem Kollagen in den lebenden Gewebeproben nach Gabe verschiedener Medikamentenvorläufer zu quantifizieren. Zusammengefasst konnte gezeigt werden, dass das etablierte Gewebemodell und angeschlossenen Analysemethoden für eine systematische Anwendung auf Patientenproben geeignet ist. Nach der Etablierung des Gewebemodells wurde es systematisch auf Patientenproben angewandt. Dies hat ergeben, dass ein Großteil von neu Synthetisiertem Kollagen1 nach Stimulierung mit TGFbeta nicht als fibrilläres Collagen1 abgelagert werden kann.

Die **Fortführung des Projekts im Jahr 2020** ergab, dass die Effizienz der Ablagerung von fibrillärem Kollagen1 durch Inhibitoren von Metalloproteinasen signifikant erhöht werden kann, sodass eine Messung der Ablagerung von fibrillärem Kollagen1 über die Zeit in den Gewebeproben gut verfolgt werden kann. Dies soll in der Zukunft angewandt werden um die Wirkung von anti-fibrotischen Substanzen über die Zeit quantitativ mittels SHG zu verfolgen (siehe auch DPLD-6). Weiterhin wurde im Jahr 2020 die Anzahl der getesteten Patientenproben signifikant erhöht um die Revision des eingereichten Manuskripts zu unterstützen. Die in den Jahren 2019 und 2020 auf diesem Projekt durchgeführten Arbeiten konnten im Eur. Res. J. veröffentlicht werden (Khan et al., 2020, Eur. Res. J.).

#### **DPLD-6: Entwicklung ausgewählter antifibrotischer / regenerativer therapeutischer Angriffspunkte mittels Medikamentenscreening auf Basis neuartiger phänotypischer Assays und in Tiermodellen von IPF**

Es wurde ein Hochdurchsatz Mikroskop-basierter Zellkultur Assay entwickelt und etabliert, der die Expression und Ablagerung von fibrillärem Kollagen 1 sowie weitere Extrazelluläre Matrix Proteine mittels Immunhistochemie quantifiziert. Dieser Assay wurde zur Charakterisierung von 767 FDA zugelassenen Medikamenten eingesetzt, mit dem Ziel neuartige Anwendungen der Medikamente für Lungenfibrose Patienten zu entwickeln. Für Medikament die Kollagen 1 in wiederholten Experimenten signifikant erhöhten oder verringerten wurden die Proben auch mittels Second Harmonic Imaging quantitative vermessen um die Menge an fibrillärem Kollagen1 zu bestimmen. Diese Arbeiten zeigten, dass Corticosteroide fibrilläre Kollagen 1 Ablagerungen erhöhen.

Medikamente, die Komponenten der Opioid Rezeptor Signalübertragung zum Target haben hemmen dagegen die Ablagerung von fibrillärem Kollagen 1.

Ziel der **Fortführung des Projekts im Jahr 2020** war es die Wirkung der Medikamente, die die Ablagerung von fibrillärem Kollagen 1 erhöhen oder verringern auch in dem unter DPLD-1 entwickelten Lungengewebemodell zu bestätigen. Dies zeigte, dass die erhöhte Ablagerung von fibrillärem Kollagen 1 nach Gabe von Corticosteroiden auch im Lungengewebemodell bestätigt werden kann. Die Ergebnisse für Medikamente, die die Signalübertragung des Opioid Rezeptors zum Target haben, sind nicht schlüssig und werden gegenwärtig mit mehreren Gewebeproben untermauert um statistisch signifikante Resultate zu erhalten.

### **NEU in 2020 – Platform Imaging**

Da die Fortführung der Arbeiten für die Meilensteine CF-1.2 und COPD-2.5 weniger Personal als ursprünglich bewilligt beanspruchen, wurden die freien Personal- und Reisemittel für ein neues Teilprojekt zur Verfügung gestellt, dass in DZL3.0 fortgeführt wird (PLI-2.4). In 2020 beschränkten sich die Arbeiten auf die Anschaffung von Faseroptik Komponenten für die Montage eines selbstgebauten Mikroskops und hoch-auflösenden Spektrometers, mit welchen Brillouin Lichtspektroskopie an biologischen Proben durchgeführt wird. Mit dieser nicht-invasiven 3D-multimodalen Bildgebung soll die Gewebeelastizität bestimmt werden, um die Änderungen in der Gewebemechanik mit etablierten Biomarkern von Lungenerkrankungen korrelieren zu können, was zum besseren Verständnis der Mechanismen der Krankheitsentstehung beitragen wird.

### **III. Erfolgskontrollbericht**

#### **1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms,**

- Einbindung von über 240 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, Ärzten und Ärztinnen in das DZL-Netzwerk
- Beschäftigung von 525 Personen (344 VZÄ) aus DZL-Mitteln; hiervon 69 % weiblich
- Finanzierung von 21 Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen; hiervon 44 % weiblich
- Kooperation zwischen 29 führenden deutschen Forschungseinrichtungen an fünf Standorten
- Über 700 Publikationen mit Impact-Faktor >10 und über 50 Patente aus DZL-mitfinanzierten Projekten

- Anbindung weiterer Institutionen, Kohorten und Register als assoziierte DZL-Partner (RKI, NAKO, Berliner Institut für Gesundheitsforschung (BIH), PROGNOISIS, ped-CAPNETZ, PROGRESS, COSYCONET)
- Assoziierung großer Thorax-Kliniken (ARCN, TLRC, CPC-M)
- Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland
- Erweiterung des internationalen Beirats, bestehend aus renommierten Wissenschaftlern, um einen Vertreter der Industrie
- Durchführung von Jahrestreffen mit bis zu 500 Lungenforschern
- Fortführung der Förderung aus kompetitiven Mitteln für frühe klinische Studien (*investigator initiated*) und Etablierung der Förderlinie zur Erstellung von Anträgen für solche Studien beim DZL und weiteren öffentlichen Förderern (BMBF, DFG).
- Beteiligung an mehr als 250 klinischen Studien der Phasen I – IV
- Ausbau der zentralen Daten-, Gewebe-, und Bilddatenbanken mit einheitlichen SOPs
- Einverständniserklärungen von bis dato >37.000 Patienten für Daten- und Biomaterial-nutzung
- Integration erster Omics-Datensätze im Bereich Datenmanagement
- Etablierung periodischer Updates im DZL Data Warehouse
- Entwicklung eines *Broad Informed Consent* für pädiatrische Studien
- Aufbau der DZL Academy zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses mit entsprechenden Förder- und Fortbildungsveranstaltungen (in Präsenz und digital); Abschluss des Programms „Deutsch-Französische Lungenschule“; jährliche Munich International Autumn School for Respiratory Medicine (MIAS)
- Informationen für Patienten über den Lungeninformationsdienst des DZL ([www.lungeninformationsdienst.de](http://www.lungeninformationsdienst.de))
- Etablierung der stärkeren Vernetzung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung und Beginn erster gemeinsamer Projekte im Bereich Öffentlichkeitsarbeit (Zeitschrift Synergie, Patientenbeteiligung, etc.) und Forschung (Bereich Medizinalchemie)
- Empfehlung des Wissenschaftsrats zur Institutionalisierung der DZG
- Erhalt des renommierten Balzan-Preises im Jahr 2019

Im Bereich der **Translation** (vom Forschungsergebnis zum Patienten) wurden in der zweiten Förderperiode exemplarisch folgende Ergebnisse erzielt:

- Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze (GATA-3-DNAzym) zur Behandlung von Asthma, COPD und Akutem Lungenversagen
- Maßgebliche Fortschritte in der Früherkennung und Behandlung von Säuglingen mit Mukoviszidose (CF)

- Identifizierung von Troponin I als Biomarker für die Vorhersage der Sterblichkeit bei COPD
- Identifizierung genetischer Marker für die Entstehung von Fibrose und deren Krankheitsverlauf (DPLD)
- Abbauprodukt aus Kollagen 4/Tumstatin als neuer potenzieller diagnostischer Serum-Biomarker für die Atemwegsverlegung bei Asthmapatienten identifiziert (AA)
- Nachweis der Reduktion negativer klinischer Ereignisse bei CTEPH bei Kombinationstherapie mit Ambrisentan und Tadalafil von Beginn an im Vergleich zur Monotherapie (PH)
- Nachweis der Zunahme der Anfälligkeit für *P. aeruginosa*-Infektionen durch Verringerung der Mikrobiomdiversität nach Antibiotikabehandlung (ALI)
- Nachweis der EML4-ALK Fusionsvariante V3 als Hochrisiko-Faktor für ALK+NSCLC Patienten, der mit akzelerierter Metastasierung, frühem Therapie-versagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren und Chemotherapie sowie kürzerem Gesamtüberleben einhergeht (LC).
- Wirkstoffe, die mTORC1 dauerhaft aktivieren und damit die Autophagie von therapieresistenten Tumorzellen hemmen, sind ein vielversprechender neuer Ansatz für Patienten mit Tumoren, deren Resistenz von mTOR abhängt (LC).
- Etablierung der Wach-ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) bei Lungenerkrankungen im Endstadium (ELD)
- Entwicklung innovativer Wege zu einer implantierbaren Lunge (ELD)
- Anwendung neuer Bildgebungsverfahren am Menschen (PLI)
- Identifizierung neuer therapeutischer Targets in allen Krankheitsbereichen und Überführung in die vorklinische Testung
- Entwicklung neuer Zell- und Tiermodelle
- Etablierung neuer Patientenkohorten und -register
- Ausbau der Kooperationen mit der Industrie im Bereich der Plattform Imaging Durchführung verschiedener IITs mit Industriebeteiligung (z.B. GI Hope, Relief, GATA-3)

## **2. Kurzfassung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen**

- Entwicklung neuer FRET-basierter Reporter für Cathepsin G (Guerra et al., ACS Cent. Sci 2019)
- Erstmaliger Einsatz der FRET Reporter im Durchflusszytometer (Guerra et al., ACS Cent. Sci 2019, Hagener, Frey et al., Eur. Resp. J. 2020, Frey et al., JoVE 2021)
- NE und CathG-Reporter erstmals auf extrazellulärer DNA angewendet (Guerra et al., JACS 2020)
- Neue FRET-Reporter zur Messung von Kanal-aktivierenden Proteasen (Rickert-Zacharias et al., submitted)
- Anwendung von FRET-Reportern im Sputum von CF-Patienten erfolgreich (Dittrich et al., Eur. Resp. J. 2018, Hagener et al., Eur. Resp. J. 2020)
- NE-Aktivität ist früher Marker in Kindern mit CF. (Margolis et al., Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2019)
- FRET-Reporter machen sekretierte Proteasen zu herausragenden biologischen Markern in CF und wahrscheinlich in COPD. Da Enzymaktivitäten und nicht Enzymmenge gemessen wird, sind diese Parameter wesentlich empfindlicher.
- FRET-Reporter können nun auch in bereits fixierten, eingebetteten und rehydrierten Gewebeschnitten eingesetzt werden (Guerra et al., JACS 2020).
- Etablierung und Charakterisierung eines *ex vivo* Lungengewebe Modell zur quantitativen Vermessung von Kollagen1 Ablagerungen mittels Second Harmonic Imaging über einen Zeitraum von 2 Wochen (Khan et al., 2020, Eur.Res. J.)
- Identifizierung von FDA zugelassenen Medikamenten mit stimulierender oder anti-fibrotischer Wirkung und deren Bestätigung im Lungengewebe Modell (Manuskript in Vorbereitung)

## **3. Fortschreibung des Verwertungsplans. Diese soll, soweit im Einzelfall zutreffend, Angaben zu folgenden Punkten enthalten (Geschäftsgeheimnisse brauchen nicht offenbart zu werden):**

- *Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte (eigene oder andere, die in Anspruch genommen wurden), sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten*

Keine

- *Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - z.B. auch funktionale Vorteile, Nutzen für verschiedene Anwendergruppen am Standort Deutschland, Umsetzungs- und Transferstrategien (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt)*

Keine.

- *Wissenschaftliche und/oder technische Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont) - u.a. wie die geplanten Ergebnisse in anderer Weise (z.B. für öffentliche Aufgaben, Datenbanken, Netzwerke, Transferstellen etc.) genutzt werden können. Dabei ist auch eine etwaige Zusammenarbeit mit anderen Forschungsstellen, Netzwerken oder Institutionen u.a. einzubeziehen*

Keine.

- *Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit für eine mögliche notwendige nächste Phase bzw. die nächsten innovatorischen Schritte zur erfolgreichen Umsetzung und Verwertung der Ergebnisse*

- Applikationen der FRET-Reporter in Sputumproben via FACS-Analyse in klinischen Studien insbesondere für COPD-Patienten.
- Applikationen der FRET-Reporter in anderen Inflammationskrankheiten inklusive Krebs.
- Testen der anti-fibrotischen Wirkung der FDA zugelassenen Medikamente im Tiermodell (in Zusammenarbeit mit DZL Partner, Fraunhofer Hannover (ITEM-Fraunhofer)) mit dem Ziel der Patentierung der Ergebnisse sofern positiv.

**4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben (Kurzdarstellung einschließlich Konsequenzen für die Zielerreichung),**

Keine.

**5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer - z.B. Anwenderkonferenzen (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt)**

Die Forschungsergebnisse des DZL haben zu zahlreichen hochrangigen Publikationen geführt und Eingang in Leitlinien gefunden (siehe Abschnitt „Inhalt und Ergebnisse“). Um die Nutzung unserer Forschungsergebnisse zu fördern, wurden sie auf nationalen

und internationalen Kongressen vorgestellt. Ein DZL International Symposium wurde im Jahr 2016 eigens dafür organisiert. Zahlreiche angemeldete Patente und Ergebnisse klinischer Studien bieten Anwendungsmöglichkeiten unserer Forschung zur Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen. Einen konkreten Nutzer hatten auch Patienten, die an unseren, größtenteils gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst durchgeführten Informationsveranstaltungen entweder beispielsweise aus Anlass des fünfjährigen Bestehens des DZL an den Standorten oder während des DGP-Kongresses teilgenommen haben.

**6. Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung mit entsprechenden Erläuterungen bei Abweichungen vom ursprünglichen Plan und wesentlichen Umwidmungen.**

Die Ausgaben- und Zeitplanung wurde im Wesentlichen eingehalten. Die vorgesehenen Projektmittel sowohl für 2020, als auch für das Projekt insgesamt, wurden dank der bewilligten Mittelumwidmung (Nr. 01/2020) nahezu vollständig ausgeschöpft und weichen lediglich geringfügig vom Gesamtfinanzierungsplan ab. Die Anschaffung der optischen Komponenten gelang im geplanten Umfang.

Heidelberg, den 8.4.2021

Dr. Rainer Pepperkok

**Anlage**

**Appendix 1 DZL Meilenstein-und Verwertungsplan**

**Appendix 2 Publikationen des DZL-Partners EMBL 2016 – 2020**

**Appendix 1**

**DZL- Meilenstein- und Verwertungsplan zu chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD)**

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
<b>COPD-F1: Differential contribution of fibroblast subtypes to alveolarization and neo-alveolarization – exploitation for novel treatment concepts of BPD and COPD (COPD basic science flagship project)</b>						
<b>COPD-F1:</b> Identification of relevant cell types for alveolarization and neo-alveolarization in COPD and BPD; mapping of signaling pathways in these cells and verification in human tissue samples; testing of novel therapeutic approaches (Verwertung: 1, 2)	◆					◆
ARCN: FZB						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
UGMLC: JLU						
UGMLC: MPI-BN						
<b>COPD-F2: Role of soluble guanylatecyclase signaling in smoke-induced airway injury/emphysema and responsiveness to cGMP enhancing therapies (COPD translational flagship project)</b>						
<b>COPD-F2:</b> Analysis of sGC regulation in CCSP-rtTAM2/LC1/floxed sGCβ1 mice after smoke exposure and in CSE exposed epithelial cells; clarification of the role of epithelial sGC/cGMP signaling in airway/alveolar epithelial homeostasis and smoke-induced injury; exploration of suitability for therapeutic intervention (Verwertung: 1, 2)	◆					◆
ARCN: CAU						
CPC-M: HMGU						
TLRC: RKU						
UGMLC: JLU						
UGMLC: UMR						
<b>COPD-F3: Deep phenotyping of COPD using imaging and biomarker correlation (COPD clinical flagship project)</b>						

















<b>COPD-7.2:</b> To cross-validate and analyze four data bases (BeoNet Registry, COSYCONET, SHIP, KORA) with regard to costs, quality of life, quality of care considering impact of disease development, co-morbidities and patient management (Verwertung: 1)	◆									◆
BREATH: LUH										
BREATH: MHH										
CPC-M: HMGU										
CPC-M: LMU										
UGMLC: UMR										
<b>COPD-7.3:</b> To advance the economic Markov model to evaluate COPD intervention: international model comparison, integration of co-morbidity; evaluation of prevention strategies (Verwertung: 1)	◆									◆
CPC-M: HMGU										
CPC-M: LMU										
<b>COPD-7.4:</b> To add economic components to clinical studies measuring costs and quality of life outcomes (Verwertung: 1)			◆							◆
BREATH: MHH										
BREATH: LUH										
CPC-M: HMGU										
CPC-M: LMU										
TLRC: Thoraxklinik										
UGMLC: UMR										
<b>COPD-7.5</b> To analyze patient preferences for therapy components (Verwertung: 1)	◆			◆						
BREATH: MHH, LUH										
<b>COPD-8 To perform early clinical trials (ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC)*</b>										
<b>COPD-8.1:</b> To perform early clinical trials in collaboration with partners from industry (e.g. GATA-3 from DA AA to COPD) (Verwertung: abhängig von der jeweiligen Studie)			◆							◆
<b>COPD-8.2:</b> To perform investigator-initiated early clinical trials using competitive funding by the DZL Clinical Trial Board (Verwertung: abhängig von der jeweiligen Studie)			◆							◆

\* To be decided in competitive process



**DZL- Meilenstein- und Verwertungsplan zu Cystischer Fibrose (CF)**

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
<b>CF-F1. Evaluate alternative chloride channel SLC26A9 as a modifier and novel therapeutic target of cystic fibrosis (CF basic science flagship project)</b>						
SLC26A9 in epithelial cell models will be studied; SLC26A9-deficient mice will be crossed with CF mouse models; initiation of genetic and functional studies in CF patients, preclinical studies in mouse models, genetic and functional studies in CF patients (Verwertung: 1, 3)	◆					◆
BREATH: MHH						
TLRC: RKU						
<b>CF-F2. Elucidation of the pathogenetic role of the microbial metagenome in cystic fibrosis (CF) lung disease (CF translational flagship project)</b>						
Establishment of a pipeline for microbial metagenomics and technology implementation at all DZL sites; studies on relationship between the CF airways' microbial metagenome and CF lung disease including impact of standard antimicrobial therapy and topical therapy of the sinonasal niche (Verwertung: 1, 3, 5)	◆					◆
BREATH: MHH						
TLRC: RKU						
UGMLC: JLU						
<b>CF-F3. Randomized, double-blind, controlled studies on safety and efficacy of preventive inhalation of hypertonic saline in infants with cystic fibrosis (PRESIS) (CF clinical flagship project)</b>						
In total 40 infants with CF already finished the 52 week pilot trial, with multi-center validation of morpho-functional MRI and infant MBW completed; PRESIS phase II trial including open label extension; if phase II positive, phase III trial will be initiated. (Verwertung: 1, 3, 4)	◆					◆
ARCN: UKSH HL						
BREATH: MHH						
TLRC: RKU						











**DZL- Meilenstein- und Verwertungsplan zu DPLD**

	2016	2017	2018	2019	2020	VK
◆ project start; ◆ major milestone/project complete						
<b>DPLD-F1: Cell-specific functional analysis of MUC5B genotypes in IPF (DPLD basic science flagship project)</b>						
Characterization of MUC5B genotype-specific primary cell isolates (alveolar type II cells, fibroblasts), iPS cell generation and differentiation into epithelial cell lineages and lung organoids (Verwertung: 1,3)	◆					◆
BREATH: MHH, ITEM						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
CPC-M: ASK						
TLRC: Thorax Klinik						
UGMLC: JLU						
<b>DPLD-F2: Profiling peripheral biomarkers and inflammatory cell subsets in IPF (DPLD translational flagship project)</b>						
Whole proteome sequencing of BAL and plasma and NGS of MDSCs and monocytes in IPF subjects, alongside with systems biology integration (Verwertung: 1,2,3,6)	◆					◆
ARCN: Ghd						
CPC-M: HMGU						
CPC-M: KUM						
CPC-M: ASK						
TLRC: Thorax Klinik						
UGMLC: JLU						
<b>DPLD-F3: Assessment of efficacy of pirfenidone in non-IPF DPLD (DPLD clinical flagship project)</b>						
Prospective randomized controlled trial of oral pirfenidone vs placebo in patients with non-IPF lung fibrosis (collagen/vascular disease-LF, asbestos-induced LF, hypersensitivity pneumonia, fibrotic NSIP) (Verwertung: 1,4,5)	◆				◆	
ARCN: Ghd						
BREATH: MHH						
CPC-M: KUM						
CPC-M: ASK						
TLRC: Thorax Klinik						
UGMLC: JLU						
<b>DPLD-1. Uniform unbiased patient biosampling and high-throughput analysis of tissues, cell populations and single cells of DPLD cohorts</b>						
<b>DPLD-1</b> Prospective biosampling, phenotypic characterization and profiling using genetics, epigenetics, genomics, and	◆				◆	







## Appendix 2 Publikationen des DZL-Partners EMBL 2016 – 2020

### 2016

1. Kuchenov D, Laketa V, Stein F, Salopiata F, Klingmuller U, Schultz C. High-Content Imaging Platform for Profiling Intracellular Signaling Network Activity in Living Cells. *Cell Chem Biol*, 2016; **23**(12): p. 1550-1559.
2. Rickert-Zacharias V, Schultz C, Mall M A. A Protease Inhibitor Tackles Epithelial Sodium Channels in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016; **194**(6): p. 650-2.
3. Wagner C J, Schultz C, Mall M A. Neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 12 in cystic fibrosis lung disease. *Mol Cell Pediatr*, 2016; **3**(1): p. 25.

### 2017

4. Kumar V, Fleming T, Terjung S, Gorzelanny C, Gebhardt C, Agrawal R, Mall M A, Ranzinger J, Zeier M, Madhusudhan T, Ranjan S, Isermann B, Liesz A, Deshpande D, Haring H U, Biswas S K, Reynolds P R, Hammes H P, Pepperkok R, Angel P, Herzig S, Nawroth P P. Homeostatic nuclear RAGE-ATM interaction is essential for efficient DNA repair. *Nucleic Acids Res*, 2017; **45**(18): p. 10595-10613.
5. Taggart C, Mall M A, Lalmanach G, Cataldo D, Ludwig A, Janciauskiene S, Heath N, Meiners S, Overall C M, Schultz C, Turk B, Borensztajn K S. Protean proteases: at the cutting edge of lung diseases. *Eur Respir J*, 2017; **49**(2).

### 2018

6. Dittrich A S, Kuhbandner I, Gehrig S, Rickert-Zacharias V, Twigg M, Wege S, Taggart C C, Herth F, Schultz C, Mall M A. Elastase activity on sputum neutrophils correlates with severity of lung disease in cystic fibrosis. *Eur Respir J*, 2018; **51**(3) pii 1701910. doi: 10.1183/13993003.01910-2017

### 2019

7. Matos A M, Pinto F R, Barros P, Amaral M D, Pepperkok R, Matos P. Inhibition of calpain 1 restores plasma membrane stability to pharmacologically rescued Phe508del-CFTR variant. *J Biol Chem*, 2019; **294**(36): p. 13396-13410.
8. Guerra M, Frey D, Hagner M, Dittrich S, Paulsen M, Mall M A, Schultz C. Cathepsin G Activity as a New Marker for Detecting Airway Inflammation by Microscopy and Flow Cytometry. *ACS Cent Sci*, 2019; **5**(3): p. 539-548.
9. Margaroli, C., Garratt, L. W., Dittrich, A. S., Montgomery, S. T., Horati, H., Frey, D. L., Brown, M. R., Schultz, C., Scholte, B. J., Gugliani, L., Kicic, A., Janssens, H. M., Mall, M. A., Stick, S. M., Tirouvanziam, R., Onset of neutrophil dysfunction and lung damage in cystic fibrosis. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **199**, 873-881 (2019). [doi.org/10.1164/rccm.201803-0442OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201803-0442OC)

### 2020

10. Guerra M, Halls V S, Schatterny J, Hagner M, Mall M A, Schultz C. Protease FRET Reporters Targeting Neutrophil Extracellular Traps. *J Am Chem Soc*, 2020.
11. Hagner M, Albrecht M, Guerra M, Braubach P, Halle O, Zhou-Suckow Z, Butz S, Jonigk D, Hansen G, Schultz C, Dittrich A M, Mall M A. IL-17A from innate and adaptive lymphocytes contributes to inflammation and damage in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*, 2020.

12. Hagner M, Frey D L, Guerra M, Dittrich A S, Halls V S, Wege S, Herth F J F, Schultz C, Mall M A. New method for rapid and dynamic quantification of elastase activity on sputum neutrophils from patients with cystic fibrosis using flow cytometry. *Eur Respir J*, 2020; **55**(4). doi.org/10.1183/13993003.02355-2019
13. Khan M M, Poeckel D, Halavatyi A, Zukowska-Kasprzyk J, Stein F, Vappiani J, Sevin D C, Tischer C, Zinn N, Eley J D, Gudmann N S, Muley T, Winter H, Fisher A J, Nanthakumar C B, Bergamini G, Pepperkok R. An integrated multiomic and quantitative label-free microscopy-based approach to study pro-fibrotic signalling in ex vivo human precision-cut lung slices. *Eur Respir J*, 2020.

**2021**

14. Frey, D. L., Guerra, M., Mall, M. A., Schultz, C. A guide for monitoring neutrophil serine protease activity in human sputum samples. *JoVE*, 2021 *accepted*

## Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN (nicht zutreffend)	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Deutsches Zentrum für Lungenforschung - "Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen"	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)]  Schultz, Carsten Pepperkok, Rainer Prevedel, Robert	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2020
	6. Veröffentlichungsdatum (aktuelles Datum in profi eintragen)
	7. Form der Publikation TIB (Hannover)
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)  European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Meyerhofstraße 1 69117 Heidelberg	9. Ber. Nr. Durchführende Institution (nicht zutreffend)
	10. Förderkennzeichen 82DZL004A3
	11. Seitenzahl 43
12. Fördernde Institution (Name, Adresse)  Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn  Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Baden-Württemberg Königstraße 46, 70173 Stuttgart	13. Literaturangaben 14 vollständige Auflistung im Appendix 1
	14. Tabellen (nicht zutreffend)
	15. Abbildungen (nicht zutreffend)
16. Zusätzliche Angaben Deutsches Zentrum für Lungenforschung – Schlussbericht zur Förderperiode 2016 - 2020	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Fördermittelmanagement des HelmholtzZentrums München, 12.04.2021	
18. Kurzfassung  Im Rahmen des Forschungsprogramms des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL) wurde am Standort Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC), an der Partneereinrichtung European Molecular Biology Laboratory (EMBL), in der 2. Förderperiode 2016-2020, ein koordiniertes translationales Forschungsprogramm zur Verbesserung des Verständnisses der Krankheitsentstehung, Prävention, Diagnostik und Therapie von chronischen und malignen Lungenerkrankungen durchgeführt. Im Mittelpunkt der Forschungstätigkeiten der Partneereinrichtung European Molecular Biology Laboratory (EMBL), standen methodische Entwicklungen zu FRET Reportern für Proteasen zur Untersuchung von Krankheitsmechanismen der Mukoviszidose und COPD sowie Hochdurchsatz Mikroskop-basierter Zellkultur Assays für Charakterisierung von Medikamenten zur Behandlung von Lungenfibrosen. Das Portfolio an FRET Reportern zur Messung von Proteaseaktivitäten wurde in dieser Förderperiode wesentlich erweitert und erstmalig erfolgreich mittels Durchflusszytometrie im Sputum von CF Patienten eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass die Reporter auch in bereits fixierten, eingebetteten und rehydrierten Gewebeschnitten eingesetzt werden können. Es wurden über 700 FDA zugelassene Medikamente auf ihre Wirksamkeit gegen die Ablagerung von fibrillärem Kollagen I im Zellkulturmodell mittels Hochdurchsatzmikroskopie getestet. Mehrere stimulierende Medikamente mit dem Potenzial, zukünftig als Fibroseinhibitoren eingesetzt zu werden, konnten identifiziert und in einem <i>ex vivo</i> Lungengewebsmodell bestätigt werden. Damit hat das EMBL entscheidend zur translationalen Forschung im TLRC/ DZL beigetragen und gute Voraussetzungen für die Fortsetzung des Forschungsprogramms in der Förderperiode 2021-23 geschaffen. Die Forschungsergebnisse wurden über eine Vielzahl von Publikationen in renommierten Fachjournals, Pressemitteilungen und über die TLRC/DZL Homepage an das interessierte Fachpublikum und die Öffentlichkeit weitergegeben.	
19. Schlagwörter Zystische Fibrose, Mukoviszidose, COPD, Lungenfibrose, FRET Sensoren, Proteasen, Second Harmonic Imaging, Translationale Forschung, DZL, TLRC, DZG	
20. Verlag Veröffentlicht über TIB (Hannover)	21. Preis (nicht zutreffend)