



TLRC
Translational Lung Research
Center Heidelberg



Deutsches Zentrum für
Lungenforschung

SCHLUSSBERICHT

Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

STANDORT

Translational Lung Research Center Heidelberg

FÖRDERKENNZEICHEN

82DZL004B3

PARTNER

European Molecular Biology Laboratory

01.01.2021 – 31.12.2023

AUTORINNEN UND AUTOREN

Muzamil Majid Khan, 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 82DZL004B3

Zuwendungsempfänger: EMBL

Laufzeit des Vorhabens: von 01.01.2021 bis 31.12.2023

Vorhabenbezeichnung: Deutsches Zentrum für Lungenforschung - "Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenerkrankungen"

I. Kurzbericht

– Aufgabenstellung und Zielsetzung

Lungenkrankheiten stellen weltweit eine der Haupttodesursachen dar. Es wird erwartet, dass die Inzidenz und die daraus resultierende Belastung des Gesundheitssystems in den nächsten Jahrzehnten weiter zunehmen werden. Durch den Zusammenschluss der fünf führenden deutschen Lungenzentren (Airway Research Center North, **ARCN**; Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease Hannover, **BREATH**; Comprehensive Pneumology Center Munich, **CPC-M**; Translational Lung Research Center Heidelberg, **TLRC**; Universities of Giessen & Marburg Lung Center, **UGMLC**) wurde im November 2011 das **Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL)** gegründet. Alle Partner haben sich auf eine konzertierte Zusammenarbeit und eine ehrgeizige Forschungsstrategie geeinigt, um die Mission des DZL zu erfüllen: **Translationale Forschung zur Bekämpfung weitverbreiteter Lungenkrankheiten.**

Zu den zentralen Merkmalen des DZL gehören die Zusammenführung komplementärer Institutionen (EMBL, Fraunhofer, Helmholtz, Leibniz, Max Planck, Universitätskliniken, Pneumologische Zentren), die Bereitstellung finanzieller Ressourcen (institutionelle Budgets an Universitäten, Wissenschaftsorganisationen, Lungenkliniken; das DZL-Budget; Drittmittel aus verschiedenen Quellen), die gemeinsame Nutzung von Ressourcen (Wissen, Technologien, Biobanken, Patientenkohorten etc.) und Anreize für DZL-weite Kooperationen und Austauschprogramme. Im September 2022 umfasst das DZL 263 leitende Wissenschaftler aus 29 führenden deutschen Forschungseinrichtungen und deren Arbeitsgruppen, von denen die überwiegende Mehrheit an den fünf DZL-Standorten tätig ist.

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 Grundlagenforschung 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, Bildung) 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, Workshop zum Schreiben von Förderanträgen und wissenschaftliche Symposien, 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.

– **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 2021-23 aufbauend auf den Ergebnissen der ersten (2011-15) und zweiten Förderperiode (2016-20) fortgeführt. Mit der Evaluierung im Jahr 2022 wurde das ursprüngliche Programm basierend auf den Vorschlägen von Gutachtern und Gutachterinnen sowie Wissenschaftlichem Beirat in einzelnen Punkten angepasst, um aktuellen wissenschaftlichen und strukturellen Entwicklungen Rechnung zu tragen.

– **Planung und Ablauf des Vorhabens**

Genauere Planung und Ablauf des Vorhabens sind im Meilensteinplan in Anhang 1 detailliert dargelegt.

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

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

- 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), PROGNOSESIS, ped-CAPNETZ, PROGRESS, COSYCONET)
- Assoziierung großer Thorax-Kliniken (ARCN, TLRC, CPC-M)
- Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus dem In- und Ausland
- Erweiterung des internationalen Beirats, bestehend aus renommierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern, um einen Vertreter der Industrie
- Durchführung von Jahrestreffen mit bis zu 500 Lungenforscherinnen und -forschern

- 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 Biomaterialnutzung
- 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 der Programms „Deutsch-Französische Lungenschule“; jährliche Munich International Autumn School for Respiratory Medicine (MIAS)
- Informationen für Patientinnen und Patienten über den Lungeninformationsdienst des DZL (www.lungeninformationsdienst.de)
- Aufbau und Gestaltung einer DZL-Website
- 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
- DZL-Beteiligung an klinischen Kohorten und Registern

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

- Weltweite Zulassung einer neuen Therapie für Pulmonal-arterielle Hypertonie (Riociguat) (PH)
- Erfolgreiche erste Studie eines neuen Therapieansatzes am Menschen (GM-CSF-Inhalation) bei akutem Lungenschaden (ALI)
- Weltweit erste präventive Studie (hypertone Kochsalzlösung) bei Kleinkindern mit Mukoviszidose (CF)
- Erste Anwendung neuer diagnostischer Methoden am Patienten (morpho-funktionelles MRI der Lunge (PLI), funktionale Bestimmung des CTFR durch intestinale Messung (CF))
- Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze und klinische Studie (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 und -patientinnen 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-positive NSCLC-Patienten und -Patientinnen, der mit beschleunigter Metastasierung, frühem Therapieversagen 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 und Patientinnen mit Tumoren, deren Resistenz von mTOR abhängt (LC).
- Etablierung und erfolgreicher erster Einsatz 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)

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

Zu den **herausragenden translationalen Errungenschaften** zählen die weltweite Zulassung neuer, vom DZL geförderter PH-Therapien, die Entwicklung neuartiger diagnostischer und pharmakologischer Ansätze zur Bekämpfung von allergischem Asthma, COPD und akuter Lungenschädigung, große Fortschritte bei der Früherkennung und kausalen Behandlung von Mukoviszidose, die Etablierung der ECMO im Wachzustand und weiterer Lungenersatzverfahren bei Lungenerkrankungen im Endstadium sowie neuartige bildgebende Verfahren, die erstmals beim Menschen angewandt wurden. In allen Krankheitsbereichen wurden neue therapeutische Zielmoleküle identifiziert und in die präklinische Prüfung gebracht, neue Zell- und Tiermodelle etabliert und neue Patientenkohorten/Register innerhalb des DZL oder in Verbindung mit diesem eingerichtet. Seit der Gründung haben DZL-Wissenschaftler **mehr als 1.400 begutachtete Artikel in der Lungenforschung oder lungenrelevanten Grundlagenforschung in hochrangigen internationalen Fachzeitschriften veröffentlicht (Impact-Faktor >10)**, haben mehr als 50 Patente angemeldet, waren an mehr als 300 klinischen Studien auf allen Ebenen (Phasen I-IV) beteiligt und kooperieren derzeit mit fast 300 internationalen kommerziellen Partnern, u.a. in Projekten der Grundlagenforschung und angewandten Forschung sowie bei der Durchführung klinischer Studien.

Die Schwerpunkte der **8 Disease Areas, der 2 Plattformen und der assoziierten wissenschaftlichen Partner** (Berlin, CAPNETZ, COSYCONET) innerhalb des DZL blieben in der dritten Förderperiode (2021-2023) unverändert, während die spezifischen Ziele innerhalb

jeder DZL-Einheit entsprechend dem medizinischen Bedarf und dem wissenschaftlichen Fortschritt aktualisiert oder modifiziert wurden.

Eine wichtige Neuerung zum Zweck der gegenseitigen Befruchtung von Ideen und Fachwissen war die Einführung von Arbeitsgruppen in **krankheitsübergreifenden Forschungsbereichen (Disease-Spanning Working Groups, DSWG)**. Im Gegensatz zu den bestehenden Plattformen konzentrieren sich die DSWG nicht auf methodische/technische Aspekte, sondern befassen sich mit innovativen Ideen, die für die meisten, wenn nicht sogar für alle Krankheitsbereiche relevant sind. Es wurden flexible Mittel für DSWG-Sitzungen (zweimal jährlich) bereitgestellt, die allen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen/Ärztinnen/Ärzten aus den verschiedenen DZL-Standorten und Krankheitsbereichen offenstehen, die in dem jeweiligen Forschungsbereich tätig sind. Die DSWG-Mitglieder wählten zwei Personen als DSWG-Leitung, die sich um die Organisation und den Informationsfluss kümmerten. Für DZL 3.0 wurden drei Forschungsbereiche ausgewählt: **Lung Environment Interaction (LEI), Microbiome-Metagenome (MM) und Single-Cell Analysis (SCA)**, letzteres auf Empfehlung des Scientific Advisory Board (SAB) während der Evaluierung des Neuantrags für die dritte Förderperiode. Alle drei DSWG begannen ihren regelmäßigen Austausch während der Pandemie mit digitalen Auftakt- und Folgetreffen im Jahr 2021. Die jüngsten Berichte der DSWG an den DZL-Vorstand haben gezeigt, dass interdisziplinäre Forschungsideen und -projekte weiter ausgebaut werden können. Daher wurde beschlossen, ein spezifisches Budget für die Fortführung der DSWG in der vierten Förderperiode bereitzustellen. Das Konzept der DSWG steht in vollem Einklang mit der ursprünglichen Strategie des DZL, Forschung nicht in "separaten Krankheitssilos" zu organisieren, sondern ein vereinheitlichendes wissenschaftliches Konzept anzustreben, das allen Krankheitsbereichen zugutekommt, und unterstützt diese weiter.

Während das DZL bereits im Rahmen der zweiten Förderperiode mit mehreren anderen Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) kooperierte, insbesondere mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), dem Deutschen Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK) und dem Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), erhielt die Initiative im Rahmen von DZL 3.0 durch die Festlegung eines Budgets für gemeinsame Aktivitäten eine echte Dynamik, die zwar sehr begrenzt ist, aber den Stellenwert, den das Bundesministerium der DZG-Kooperation beimisst, erfolgreich signalisiert. Ein Drittel der von den Mittelgebern ab 2021 gewährten jährlichen Aufstockung um 3% wird derzeit für den Ausbau der Forschungszusammenarbeit zwischen den verschiedenen DZG verwendet.

Das DZL ist seit seiner Gründung Teil mehrerer Forschungsnetzwerke mit dem Schwerpunkt Lungenerkrankungen und hat das **Instrument der Assoziierten Partnerschaften** mit verschiedenen Forschungsorganisationen zum gegenseitigen Nutzen aller Beteiligten entlang der translationalen Kette, auch unter Einbeziehung der Patientenvertretung, kontinuierlich genutzt. Die Partnerschaften sind nicht notwendigerweise finanziell abgesichert, sondern beruhen seit jeher auf der Verpflichtung, Forschungskonsortien bilateral zu öffnen und wissenschaftlichen Austausch, Sachleistungen für gemeinsame Forschungsprojekte und gemeinsame Anträge für zusätzliche Drittmittel zu ermöglichen.

Mehrere assoziierte Partner sind über die fünf DZL-Standorte: **ARCN**: PRI – Pulmonary Research Institute an der LungenClinic Grosshansdorf, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Campus Kiel & Lübeck; **BREATH**: CAPNETZ Stiftung, **PROGNOSIS** - The Prospective German Non-CF-Bronchiectasis Registry; **UGMLC**: COSYCONET - German COPD and SYstemic Consequences-COMorbidities NETwork. Weitere nationale Partner sind mit dem DZL auf der Basis gegenseitiger Vereinbarungen zu übergreifenden Lungenforschungszielen assoziiert (NAKO - Nationale Gesundheitsstudie; RKI - Robert Koch-Institut). Schließlich ist mit dem **assoziierten Standort Berlin** (Charité/BIH - Berlin Institute of Health; **PROGRESS** - Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis) ein starker Partner in der Bundeshauptstadt ansässig.

Die COVID-19- und Post-COVID-19-Forschung wurde schon sehr früh im Verlauf der Pandemie zu einem Schwerpunkt der regionalen, bundesweiten und europäischen Fördereinrichtungen. Insbesondere das **Netzwerk Hochschulmedizin (NUM)** wurde im April 2020 nach Ausbruch der COVID-19-Pandemie gegründet, um einen Zusammenschluss aller 36 deutschen Universitätskliniken zu etablieren. Unmittelbar danach wurden alle DZL-Standorte

zentral in diese Forschungsaktivitäten eingebunden. Ziel dieser Zusammenarbeit war es, die entstehenden, dringend notwendigen Pandemieforschungsprojekte im Kampf gegen die Pandemie zu koordinieren und die Zukunftsvorsorge zu fördern. Dazu gehört die Bündelung vorhandener Kompetenzen und Ressourcen innerhalb der verschiedenen deutschen Universitätskliniken und die Analyse diagnostischer und therapeutischer Strategien, um eine optimale Patientenbehandlung zu gewährleisten.

Das **Nationale Pandemie-Kohorten-Netzwerk (NAPKON)** stellt das zentrale Rückgrat des NUM dar, indem es eine Plattform und Infrastruktur für die Sammlung von Daten und Bioproben bereitstellt. Es wird durch eine Reihe weiterer Projekte ergänzt (z. B. mit Schwerpunkt auf Epidemiologie, Autopsie, (Epi-)Genetik, Bildgebung usw.). Die PIs und Teams des DZL sind federführend bei der Planung und Durchführung von standortübergreifenden Grundlagen- und translationalen Forschungsprojekten und klinischen Studien. Mit dieser breit angelegten Forschungsinfrastruktur hat NUM den Grundstein für weitere Pandemieforschungsprojekte gelegt, bei denen die rechtzeitige Koordinierung von Spitzentechnologie und klinischer Kompetenz von zentraler Bedeutung ist.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass die in den ersten drei 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 **vierte Förderperiode (2024-27)**.

– **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. Zahlreiche angemeldete Patente und Ergebnisse klinischer Studien bieten Anwendungsmöglichkeiten unserer Forschung zur Verbesserung von Prävention, Diagnostik und Therapie von Lungenerkrankungen. Einen konkreten Nutzen hatten auch Patientinnen und Patienten, die an unseren größtenteils gemeinsam mit dem Lungeninformationsdienst durchgeführten Informationsveranstaltungen – entweder an den Standorten oder während des DGP-Kongresses – teilgenommen haben.

– **Zusammenarbeit mit anderen Stellen**

Im DZL arbeiten rund 260 Wissenschaftlerinnen und 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-Forschenden 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. 550 Teilnehmerinnen und Teilnehmer, mehr als 350 Posterpräsentationen und fast 100 Teaservorträgen ist das Jahrestreffen ein erfolgreiches Forum zur Darstellung der Forschungsfortschritte und der Vernetzung. Das Jahrestreffen wechselt zwischen den Standorten und trägt 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 zuwendungsberechtigten assoziierten Mitglieder des DZL sind:

ARCN	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
BREATH	Medizinische Hochschule Hannover	MHH
	Fraunhofer-Institut ITEM	ITEM
	Leibniz-Universität Hannover	LUH
UGMLC	Justus-Liebig-Universität Gießen	JLU
	Philipps-Universität Marburg	UMR
	Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim	MPI-BN
TLRC	Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg	RKU
	Thoraxklinik Heidelberg	Thorax
	European Molecular Biology Laboratory	EMBL
	Deutsches Krebsforschungszentrum	DKFZ
CPC-M	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 bei Helmholtz Munich ansässigen **Lungeninformationsdienst (LID)** und unterstützt das Angebot allgemeinverständlich aufbereiteter Information aus Forschung und Klinik rund um Lungenerkrankungen. Die Wissenschaftler, Wissenschaftlerinnen, Ärztinnen 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.

II. Eingehende Darstellung des Vorhabens (Verwertungscode siehe Anhang 1)

- Das EMBL hat zum Forschungsprogramm der Plattform Imaging beigetragen. Im Folgenden eine Zusammenfassung zu den Meilensteinen PLI-2.4 und PLI-3.

PLI-2.4: Korrelation der Veränderungen in der Mikrovaskularität, alveolären Elastinverteilung und subzellulären Komponenten in IPF und BPD mittels bildgebender Verfahren (MRT, CT, μ -CT sowie Volumenelektronenmikroskopie, konfokaler Endomikroskopie und anderen mikroskopischen Verfahren), in Zusammenarbeit mit den Krankheitsbereichen DPLD und COPD (B,T,C).

Das Prevedel-Labor hat seine Technologieentwicklungsbemühungen im Bereich der Brillouin-Mikroskopie fortgesetzt, um ihr relativ ungenutztes Potenzial zur Messung mechanischer Eigenschaften wie Elastizität und Viskosität von Zellen und Geweben mit hoher Auflösung in 3D weiter zu erforschen. Hier haben wir erhebliche Fortschritte bei der Verbesserung der Empfindlichkeit und spektralen Auflösung dieser Technik gemacht, eine wesentliche Voraussetzung für die Unterscheidung verschiedener biomechanischer Bestandteile von Zellen und Geweben. Zu diesem Zweck haben wir einen Prototypen eines sogenannten ‚Stimulierten‘ Brillouinmikroskop aufgebaut und mithilfe von Quasi-Pulsen das Gesamtsignal und damit die Empfindlichkeit im Vergleich zu ähnlichen Systemen auf dem Gebiet um mehr als das Zwanzigfache erhöht. Wir haben die Fähigkeit unseres Mikroskops durch die Abbildung verschiedener empfindlicher Proben, wie einzelner Zellen, Zebrafischlarven, Mäuseembryonen und erwachsener *C. elegans* Würmern, demonstriert. Dies zeigt deutlich die geringe Phototoxizität und hohe Spezifität unseres gepulsten Brillouin-Ansatzes. Darüber hinaus ermöglicht unsere Methode die Beobachtung der Mechanik von Organoiden und *C. elegans*-Embryonen im Laufe der Zeit, was neue Möglichkeiten für den Bereich der Mechano-Biologie und -Medizin eröffnet. Diese Ergebnisse wurden kürzlich in *Nature Methods* veröffentlicht (Yang et al., *Nat. Meth.* 20, 1971-1979 (2023); siehe auch bioRxiv: 2022.11.10.515835 (2022)). In 2023 haben wir weiters begonnen unser Brillouin-Mikroskop mit Methoden zu erweitern die es erlauben auch den Brechungsindex und Dichte in 3D mit hoher Auflösung zu bestimmen. Dies ist wichtig um mechanische Eigenschaften quantitativ und mit höherer Genauigkeit zu messen. In der nächsten Förderperiode werden wir den Prototyp für DZL-Kooperationen öffnen, mit dem Ziel, sein Potenzial für Lungen-bezogene und möglicherweise korrelative Bildgebungs-Workflows zu zeigen.

Darüber hinaus haben wir in einer kürzlichen Zusammenarbeit mit dem Pepperkok-Labor am EMBL die konfokale Brillouin-Mikroskopie angewendet, um die Gewebesteifheit in Lungengewebeschnitten von Mäusen mit einer subzellulären Auflösung zu messen (siehe Abb. 1). Es wurden Lungenschnitte aus normalen und fibrotischen (durch Bleomycin-Behandlung hervorgerufenen) Mäuselungen kultiviert, und *ex vivo* auf unserem Brillouin-Mikroskop abgebildet, um die Gewebesteifheit zu quantifizieren. Dabei hat sich gezeigt, dass die Gewebesteifheit von fibrotischen Gewebe höher ist als bei gesundem Gewebe.

Diese Ergebnisse ermöglichen es nun zu testen, wie bestehende antifibrotische Medikamente (Nintedanib und Pirfenidon) die Gewebesteifheit in Nagetier- und menschlichen Gewebemodellen für Lungenfibrose beeinflussen. In naher Zukunft werden wir auch das Potenzial zur Reduzierung der Gewebesteifheit unseres von der FDA zugelassenen Arzneimittelwirkstoffs (Dextromethorphan) mithilfe der Brillouin-Mikroskopie-Auslesung testen.

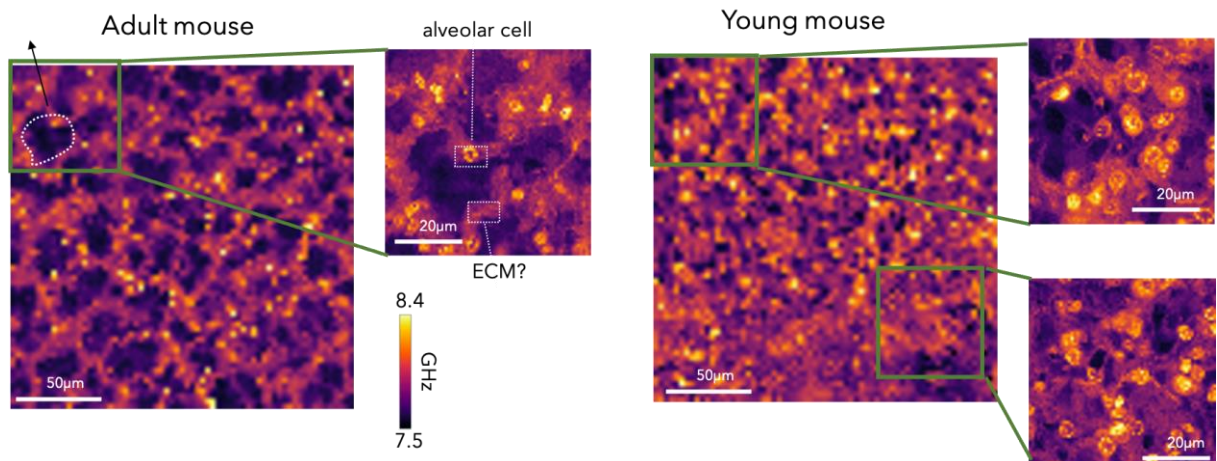


Fig.1: Brillouin Mikroskopie Abbildungen von Lungengewebeschnitten in der Maus. Höhere Frequenzschübe bzw. wärmere Farben stellen hier höhere Gewebesteifigkeit dar.

PLI-3: Human Lung Atlas: Das Ziel ist die Bereitstellung von Referenzstrukturen in Form eines Lungenatlas für die Projekte Image-Omics, korrelatives 3D multimodales Imaging sowie andere DZL Arbeitsgruppen, um die strukturellen Veränderungen der erkrankten Lunge besser verstehen zu können. Des Weiteren soll über den humanen Lungenatlas in Open Access Publikationen und auf der DZL Webseite informiert werden.

In Zusammenarbeit mit klinischen Partnern aus dem DZL wurde die Methode zur Kultivierung von menschlichen Lungen Gewebeschnitten optimiert (Khan et al., 2021, Eur. Res. J. doi: 10.1183/13993003.00221-2020; Dvornikov., D. et al., 2022, bioRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2022.03.01.482451>). Es konnte eine Dauer der Langzeit Kultivierung bis zu 30 Tagen erreicht werden und durch Gabe von TGF β ein fibrotischer Phänotyp induziert werden dessen Ausmaß mit der Lichtmikroskopie Methode „Second Harmonic Imaging“ Marker frei quantifiziert werden kann. Dies ermöglicht die Entstehung und Verlauf des fibrotischen Phänotyps über einen Zeitraum von 30 Tagen unter verschiedenen Kulturbedingungen (z.B. Gabe von Arzneimittel Wirkstoffen) quantitativ zu verfolgen.

Es wurde eine Pipeline der Methode „In-situ-Sequenzierung“ von 40 Genen entwickelt und in menschlichen Lungen Gewebeschnitten angewandt. Dies erlaubt die räumliche Verteilung von Epithel-, Endothel-, Immun- und Mesenchymzellen in gesundem und krankem Lungengewebe quantitativ zu bestimmen. Derzeit wird an der weiteren Automatisierung der Methode mittels „Microfluidics“ gearbeitet, so dass ein erweiterter Satz von 250 Genen, der die Differenzierung von sub-klonalen Zellpopulationen ermöglichen sollte, abgebildet werden kann.

Es wurde ein umfassendes Screening von über 750 FDA zugelassenen Arzneimittelwirkstoffen durchgeführt, um sie auf eine mögliche therapeutische Nutzung gegen Lungenfibrose zu testen. Hierzu wurde eine automatisierte Bildanalyse-Pipeline zur Quantifizierung der in der extrazellulären Matrix abgelagerten Kollagenmenge sowohl im Labor bereits etablierten in vitro- als auch in in-vivo-Modellen der Lungenfibrose entwickelt. Diese Arbeiten identifizierten Dextromethorphan als potenziellen Wirkstoff gegen Fibrose. Die Ergebnisse dieser Arbeiten wurden in 2023 auf bioRxiv als Preprint veröffentlicht (<https://doi.org/10.1101/2023.04.19.537530>). Des Weiteren wurde ein Antrag zur Erstellung der Dokumentation für eine klinische Prüfung dieser Ergebnisse mit Hinblick auf die Wirksamkeit von Dextromethorphan als anti-Fibrose Wirkstoff in Patienten, in Zusammenarbeit mit klinischen Partnern aus dem DZL, vom DZL genehmigt.

Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Robert Prevedel (EMBL) wurden in 2023 Lungen Gewebeschnitte von mit Bleomycin behandelten Mäusen mittels der Methode „Brillouin-Mikroskopie“ auf ihre mechanischen Eigenschaften untersucht. Hierzu wurde eine Bildanalyse-Pipeline eingerichtet, mit der die räumliche mechanische Kartierung dieser Lungen Gewebeschnitte möglich ist. In naher Zukunft soll die Wirkung von Dextromethorphan, und

anderer Wirkstoffe, auf die mechanischen Eigenschaften des Lungengewebes von Mäusen untersucht werden.

– **Notwendigkeit und Angemessenheit der Projektarbeiten**

Lungenerkrankungen stellen ein weltweit signifikantes Gesundheitsproblem dar. Die WHO listet vier Lungenerkrankungen unter den ersten zehn Todesursachen. Sie sind damit etwa für ein Sechstel aller Todesfälle verantwortlich. Die ERS schätzt, dass die resultierenden indirekten Kosten allein für Westeuropa mehr als 380 Milliarden Euro betragen. Diese Kosten sollen zukünftig noch steigen. Für die meisten Lungenerkrankungen gibt es jedoch lediglich Behandlungen, die die Symptome bessern. Solche, die zur Heilung führen, fehlen oftmals. Daher ist es angemessen und notwendiger denn je, durch Forschung neue Ansätze zur Bekämpfung von Lungenerkrankungen zu entwickeln – insbesondere Optionen für Prävention, Diagnose und Therapie. Das DZL ist ein Zusammenschluss von führenden Institutionen Deutschlands, die sich der Lungenforschung widmen. Mit seiner Mission, translational zu forschen, um weitverbreitete Lungenerkrankungen zu bekämpfen, strebt das DZL an, gemeinsam neue Ansätze für Prävention, Diagnose und Therapie schwerer Lungenerkrankungen zu entwickeln. Die Gesamtschau der oben dargestellten Ergebnisse zeigt, dass das DZL hierzu einen signifikanten Beitrag geleistet hat.

– **Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen und deren Effekt auf das Vorhaben**

Literaturrecherchen erfolgten regelmäßig. Nach unserem Wissen sind keine neuen Erkenntnisse bekannt geworden, die zu einer Änderung der Zielsetzungen oder anderen Effekten veranlasst hätten.
Falls ja, bitte auflisten.

– **Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse nach Nr. 5 der NABF**

Bevilacqua C, Gomez JM, Fiuza UM, Chan CJ, Wang L, Hambura S, Eguren M, Ellenberg J, Diz-Muñoz A, Leptin M, Prevedel R. High-resolution line-scan Brillouin microscopy for live-imaging of mechanical properties during embryo development. *Nat Methods* 2023, 20(5): 755-760. doi: 10.1038/s41592-023-01822-1

Jung J, Khan MM, Landry J, Halavatyi A, Machado P, Reiss M, Pepperkok R. Regulation of the COPII secretory machinery via focal adhesions and extracellular matrix signaling. *J Cell Biol* 2022 Aug;221(8):e202110081. DOI: 10.1083/jcb.202110081.

Khan MM, Poeckel D, Halavatyi A, Zukowska-Kasprzyk J, Stein F, Vappiani J, Sevin DC, Tischer C, Zinn N, Eley JD, Gudmann NS, Muley T, Winter H, Fisher AJ, Nanthakumar CB, Bergamini G, Pepperkok R. An integrated multiomic and quantitative label-free microscopy-based approach to study pro-fibrotic signaling in ex vivo human precision-cut lung slices. *Eur Respir J*. 2021, 58(1):2000221. doi: 10.1183/13993003.00221-2020.

Yang F, Bevilacqua C, Hambura S, Neves A, Gopalan A, Watanabe K, Govendir M, Bernabeu M, Ellenberg J, Diz-Muñoz A, Köhler S, Rapti G, Jechlinger M, Prevedel R. Pulsed stimulated Brillouin microscopy enables high-sensitivity mechanical imaging of live and fragile biological specimens. *Nat Methods* 2023, 20(12):1971-1979. doi: 10.1038/s41592-023-02054-z.

III. Erfolgskontrollbericht

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

- Kooperation von insgesamt **29 führenden deutschen Forschungseinrichtungen** an den fünf DZL-Standorten (ARCN, BREATH, CPC-M, TLRC, UGMLC) und durch Anbindung weiterer Institutionen, Kohorten und Register als assoziierte DZL-Partner (BIH, CAPNETZ-Stiftung, COSYCONET, NAKO, PRI, PROGNOSESIS, PROGRESS, RKI, UKSH)
- Einbindung von über **270 forschenden Wissenschaftlerinnen und Ärzten** in das DZL-Netzwerk
- **18 DZL-finanzierte Professuren und Nachwuchsgruppenleitungen**; davon 33 % weiblich
- DZL-finanzierte **Beschäftigung von 528 Personen** (315 VZÄ im Jahr 2022); davon 71 % weiblich
- Mehr als **1.400 hochrangige Publikationen mit Impact Factor > 10** in wissenschaftlichen internationalen Journalen der Lungenforschung und für die Lungenforschung relevanten wissenschaftlichen Journalen der Grundlagenforschung (*peer-reviewed*) seit der Gründung des DZL
- Über **50 Patente** aus DZL-mitfinanzierten Projekten
- Beteiligung von DZL-PIs an mehr als **300 klinischen Studien** aller Phasen (I-IV)
- Kooperationen von DZL-PIs mit rund **300 internationalen Industriepartnern** in den Bereichen der Grundlagen-, Translationalen und Klinischen Forschung
- Assoziierung großer **Thorax-Kliniken** (ARCN, TLRC, CPC-M)
- Erfolgreiche **Rekrutierung von international ausgewiesenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern** aus dem In- und Ausland
- Durchführung von **Jahrestreffen** mit bis zu 600 Lungenforscherinnen und -forschern
- **Förderung aus kompetitiven Mitteln** für frühe klinische Studien (*investigator initiated*) und zur Erstellung von Anträgen für solche Studien beim DZL und weiteren öffentlichen Förderern (BMBF, DFG)
- Erreichen der vollen **Betriebsfähigkeit des zentralen DZL Data Warehouse** als Voll-Implementierung eines zentralisierten, automatisierten, pseudonymisierten Patienten-, Biomaterial-, und Bilddaten-Registers mit einheitlichen SOPs
- Einschluss von **mehr als 40.000 Patientinnen und Patienten** mit mehr als 5 Mio. Parametern auf Grundlage von **harmonisierten Broad Informed Consents** im Bereich der Erwachsenen- und Kinder-Pneumologie
- Volle Implementierung der **DZL Academy** als erfolgreiche Superstruktur eines Ausbildungs- und Karriereentwicklungsprogramms für Doktoranden, Post-Doktoranden und Nachwuchsgruppenleitungen mit mehr als **400 angemeldeten Fellows**
- **DZL-Öffentlichkeitsarbeit** mit interner und externer Kommunikation durch **Online-Portal** (www.dzl.de) mit **über 400 News** seit Gründung), halbjährliche **Newsletter** („DZL Inside“ mit fast 700 Empfängern) und Social Media (u. a. **LinkedIn mit mehr als 1.200 Followern**)

- Bereitstellung aktueller, leicht verständlicher und unabhängiger Informationen für Patientinnen und Patienten und deren Angehörigen über den **Lungeninformationsdienst** des DZL durch Online-Portal (www.lungeninformationsdienst.de mit **etwa 160.000 eindeutigen Besucherinnen und Besuchern pro Monat**), Social Media (u. a. Facebook mit **rund 4.900 Followern**), **Patientenveranstaltungen** und Publikationen (z. B. **Fact Sheets**)
- **Vernetzung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung** im Bereich der übergeordneten strategischen Aufgaben (DZG Board und Forum, virtuelle DZG Geschäftsstelle), gemeinsamer wissenschaftlicher Projekte (AGs, **DZG Innovation Fund**) und Public Relations (u. a. **DZG-Magazin Synergie**, Patientenbeteiligung)

Im Bereich der **Translation** (vom Forschungsergebnis zum Patienten) wurden in der dritten Förderperiode (DZL 3.0/2021–2023) exemplarisch folgende Ergebnisse erzielt:

- *Krankheitsbereich Asthma & Allergien*: Identifizierung von B-Zellen als Schlüsselakteure in der Asthma-Pathogenese; Charakterisierung von Typ-2-Entzündungen nach Alter und Prüfung von Medikamente gegen Typ-2-Entzündungen für die Behandlung von Vorschulkindern mit Asthma; Adressierung der Inflammation/IL-1-Zytokin-Achse durch zwei neuartige therapeutische Inhibitoren; Optimierung des Basophilen-Aktivierungstests als diagnostisches Werkzeug; Identifikation entzündungshemmender Mechanismen der subkutanen allergenspezifischen Immuntherapie in den Atemwegen; Identifizierung eines Serum-Neo-Epitop-Biomarkers.
- *Krankheitsbereich Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung (COPD)*: Epidemiologische Untersuchungen zu Risikofaktoren und Interaktionen bei COPD-Multimorbidität; Identifikation des Oxysterol-Metabolismus, der Lymphotoxin-Signalkaskade, der Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) und der NADPH-Oxidase Organisationsfaktor 1 (NOXO1) als vielversprechende therapeutische Targets; Entwicklung und Validierung der des 2D- und 3D-Phase-Resolved Functional Lung Imaging (PREFUL) für die klinische Anwendung; Nutzen-Nachweis für den Anti-IL-33-Antikörper Itepekimab für ehemalige Raucherinnen und Raucher mit COPD.
- *Krankheitsbereich Cystische Fibrose & Bronchiektasen*: DZL-weite Portfolio-Entwicklung von Biomarkern zur Bewertung der Expression und Funktion des CFTR sowie nicht-invasiver Endpunkte zur quantitativen Bewertung der Lungenstruktur und -funktion bei CF; Identifizierung wesentlicher Elemente der Atemwegsdysbiose bei früher und fortgeschrittener CF durch die Etablierung einer umfassenden mikrobiellen Metagenomik- und Metatranskriptomik-Pipeline; Entwicklung neuartiger therapeutischer Ansätze mit Schwerpunkt auf der zellulären Präzisionstherapie; Translationale Studien zur Aufschlüsselung der komplexen Beziehung zwischen CFTR-Dysfunktion, Schleimstau, Atemwegs-entzündung und mikrobieller Infektion.
- *Krankheitsbereich Pneumonie & Akutes Lungenversagen*: Neuartige Konzepte zur Impfstoffentwicklung gegen bakteriell-induzierte Pneumonien; Entwicklung innovativer zellbasierter Immuntherapien mithilfe iPSC-abgeleiteter Makrophagen; Nachweis der Gewebereparatur durch bronchioalveoläre Stammzellen (BASCs) und Entwicklung komplexer bronchioalveolärer Lungenorganoide; Phänotypisierung von COVID-19 auf Einzelzellenebene und Entwicklung und Nutzung humaner *ex vivo/in vitro* (Lungenorganoide; hPCLS) und *In-vivo*-Mausmodelle: Arbeiten zur Epithel-Immunzell-Interaktion, CD136+-Lungenmakrophagen, vaskulären Angiogenese, Glycokalix-Schädigung von Endothelzellen; Klinische Studien zu inhalativem liposomalem Cyclosporin A (Phase-II), inhalativem GM-CSF (II), Trimodulin (III) und der Wirkung der Plasmapherese bei Sepsis; zahlreiche weitere Arbeiten u. a. zu COP/Fibrose und immunologischen Langzeitveränderungen nach COVID-19 sowie Biomarkern (2 Patente), Epidemiologie, Risikofaktoren, Mikrobiologie und Management der CAP.

- *Krankheitsbereich Interstitielle Lungenerkrankung:* Genexpression von BAL-Zellen als Marker für den Verlauf und die Beteiligung von Basalzellen der Atemwege bei der idiopathischen Lungenfibrose nachgewiesen; Nachweis eines Übergangszustands von Stammzellen (Krt8+) bei der Alveolaren Regeneration und dessen Persistenz bei Lungenfibrose; Nutzung der metformin-induzierten lipogenen Differenzierung in Myofibroblasten zur Umkehrung der Lungenfibrose; früher Nachweis der Broncho-Pulmonalen Dysplasie mittels neuartiger Biomarker durch proteomisches Screening; Nachweis der Progressionsabschwächung bei Patienten und Patientinnen mit progressiver fibrotischer interstitieller Lungenerkrankung durch Pirfenidon (Phase-IIa).
- *Krankheitsbereich Pulmonale Hypertonie:* Aufklärung epigenetischer Mechanismen bei pulmonaler Hypertonie und Entwicklung neuartiger Interventionsstrategien (u. a. lange nicht-kodierende RNAs); Adressierung der Dysregulation zentraler nachgeschalteter Signalmoleküle, die die Umgestaltung der pulmonalen Blutgefäße vorantreiben (u. a. CDKs, RASSF1A-HIF-Achse, NFkB, FOXO, iNOS, NOXO1, NO-cGMP-Pfad); Klinische Studien u. a. zu Sotatercept (Phase-II/III) und Seralutinib (II); Nutznachweis von inhalativem Iloprost auf Rechtsherz-Kontraktilität (Initiation zu Patent für „spray in the pocket“).
- *Krankheitsbereich Regeneration & Organersatz:* Bedeutende Fortschritte bei der Definition der Rolle verschiedener gewebsresidenter Stamm- und Vorläuferzellen in der Lungenbiologie und -krankheit und zum Einsatz humaner induzierter pluripotenter Stammzellen (hiPSC) und primärer muriner Stammzellen für zell- und organoid-basierte Therapien, biohybride Organe, bioingenieurwissenschaftliches Lungengewebe und Krankheitsmodellierung; erfolgreiche Anwendung von ECMO/ECCO2R in der Unterstützung von Patientinnen und Patienten mit schwerem COVID-19-ARDS sowie in der Vorbereitung und Durchführung von Lungentransplantationen; Erfolgreiche LTx bei Kindern und 12 Jahren; Erforschung der Auswirkungen von Hyperkapnie auf endständige Lungenerkrankungen und Nutzung von Nierenersatztherapieplattformen als effiziente Mittel zur ECCO2R; Identifizierung von Cathepsin B als Biomarker u. a. bei humaner CLAD und harmonisierter Kriterien für die Definition von CLAD; multizentrische Studien zur Sicherheit und Effektivität von Immunsuppression durch virales Monitoring bei LTx; Nachweis der protektiven Rolle von *antigen-primed* regulatorischen T-Zellen im Tiermodell und der Klinik.
- *Krankheitsbereich Lungenkrebs:* Klinische Studie zur Heterogenität und Bewältigung von Medikamentenresistenzen bei molekular definiertem Lungenkrebs (Phase II); Untersuchungen zur Vorhersage der Immuntherapieantwort bei Lungenkrebs; Untersuchung der zellulären Interaktion und Signalwege als zentrale Merkmale des Tumor-Mikroenvironments und ihres therapeutischen Nutzen; Adressierung gemeinsamer und unterschiedlicher pathogenetischer Mechanismen von Komorbiditäten und Lungenkrebs; Entwicklung und Beteiligung an Strategien der Krebsfrüherkennung durch Populationsscreenings.
- *Plattform Biobanking & Datenmanagement:* Vollständige Implementierung des DZL Data Warehouse als zentralisiertes, automatisiertes, pseudonymisiertes Register für Patienten-Forschungsdaten und -Bioproben mit einheitlichen SOPs; Bereitstellung hochwertiger Proben und Daten, Einschluss von > 40.000 Patientinnen und Patienten mit > 5 Mio. Parametern auf Grundlage von harmonisierten *Broad Informed Consents* im Bereich der Erwachsenen- und Kinder-Pneumologie, einschließlich Follow-Ups von mehr als 5.000 COVID-19-Patienten und -Patientinnen; Entwicklung eines harmonisierten Katalogs klinischer Parameter.
- *Plattform Imaging:* Wesentliche Verbesserung des Verständnisses der Atemwegsstruktur durch den Einsatz fortgeschrittener mikroskopischer Techniken, u. a. Identifikation von epithelialen Bürstenzellen in den Atemwegen und Lipofibroblasten in der humanen Lunge sowie der Visualisierung von Nanopartikelverteilungen in der gesamten Mauslunge oder des Mucus-Transports im Menschen; Etablierung von Machine Learning und AI in den Bereichen von phänotypischen Wirkstoff-Screening-Plattformen und integrierter Multi-Omics- und quantitativer Mikroskopie-Anwendungen; Einsatz von MRI als strahlungsfreie Bildgebungstechnologie bei Patienten und Patientinnen mit CF und COPD zur

Früherkennung und Verlaufskontrolle; erfolgreiche Anwendung der Niedrig-Dosis-CT zum Lungenkrebs-Screening; Nachweis von Veränderungen im bronchialen und pulmonalen Gefäßsystem bei COVID-19-Patientinnen und -Patienten.

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

- Demonstration und Charakterisierung eines neuen Brillouin Mikroskop Prototypen der es erlaubt mechanische Eigenschaften von Zellen und Geweben in 3D mit höherer Sensitivität bzw. niedriger Beleuchtungsintensität darzustellen (PLI-2.4).
- Etablierung und Anwendung der Langzeit Kultivierung von Menschlichen Lungen Gewebeschnitten zur ex vivo Verlaufsanalyse von fibrotischen Phänotypen (PLI-3).
- Identifizierung und Charakterisierung der Wirkung von FDA zugelassenen Arzneiwirkstoffen auf die Entstehung und Verlauf von fibrotischen Phänotypen in menschlichen Lungen Gewebeschnitten (PLI-3).
- Etablierung und Anwendung einer „In-situ-Sequenzierung“ Pipeline zur gleichzeitigen Abbildung von 40 Genen in menschlichen Lungen Gewebeschnitten (PLI-3).

3. Fortschreibung des Verwertungsplans.

- **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 Netzwerke, Transferstellen etc.) genutzt werden können. Dabei ist auch eine etwaige Zusammenarbeit mit anderen Forschungsstellen, Netzwerken oder Institutionen u.a. einzubeziehen.

Unsere Technologie-Entwicklung im Bereich der Brillouin-Mikroskopie hat wesentlich zu der Etablierung dieser Technik in den Lebenswissenschaften bzw. Medizin beigetragen. Um diese Methode weiter einer breiten Wissenschaftsgemeinschaft zur Verfügung zu stellen, arbeiten wir mit dem EMBL Imaging Center eng zusammen wo demnächst ein weiterer Prototyp eines konfokalen Brillouin-Mikroskops für eine breite und öffentliche Benutzung zur Verfügung stehen wird (PLI-2.4).

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

Die erfolgreiche Anwendung der Brillouin-Mikroskopie zur Quantifizierung der Gewebesteifigkeit in Lungenschnitten wird in der DZL4.0 Förderphase fortgesetzt, um zu testen, wie bestehende antifibrotische Medikamente (Nintedanib und Pirfenidon) die

Gewebestifeit in Nagetier- und menschlichen Gewebe-modellen für Lungenfibrose beeinflussen (PLI-2.4). Des Weiteren haben wir einen Wirkstoff zur Unterstützung der Fibrose-Therapie identifiziert, zu dem in 2024 ein Vollantrag zur Durchführung einer klinischen Prüfung beim DZL und /oder anderen Förderorganisationen eingereicht wird (PLI-3).

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

Keine.

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

Die Ausgaben- und Zeitplanung wurde im Allgemeinen eingehalten (vgl. Meilenstein- und Verwertungsplan im Anhang). Innerhalb des Berichtszeitraums gab es wissenschaftlich begründete Änderungsanträge, die vom Fördermittelmanagement am HelmholtzZentrum München bewilligt wurden. (Umwidmungs-Nr.: 4/2023) Diese haben sich auf die Finanz- und Haushaltsplanung in 2023 kostenneutral ausgewirkt.

Heidelberg den, 23.02.2024

Dr. Rainer Pepperkok (Projektleiter)

Anlage

Appendix Plattform Imaging Meilensteintabelle mit Verwertungskodierung

Appendix Plattform Imaging Meilensteintabelle mit Verwertungskodierung

Milestone	2021	2022	2023	VK
PLI-1 - Image-Omics: machine learning and artificial intelligence				
PLI-1.1: Automated discovery of novel histopathological biomarkers and morphological features associated with non-neoplastic lung disease based on lung biopsies and lung cell samples (T)				
ARCN:				
BREATH:				
CPC-M:				
TLRC – UKHD:				
TLRC – Thoraxk:				
UGMLC				
PLI-1.2: Cooperation with the German Cancer Consortium (DKTK) to meet critical size datasets for machine learning and AI (B, T, C)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC - UKHD:				
UGMLC				
PLI-1.3: Basic infrastructure for translation of validated imaging biomarkers into clinical trials, development of novel CT- and MRI-based imaging biomarkers focusing on perfusion distribution, ventilation/perfusion ratios and gas exchange in collaboration with the DA COPD, CF, AA, ELD, PH, DPLD (T, C)				
ARCN				
BREATH:				
CPC-M				
TLRC - UKHD:				
TLRC – Thoraxk:				
UGMLC				
PLI-1.4: Basic infrastructure for improved pattern analysis for the categorization of IPF and differentiation of drug-induced lung toxicity in collaboration with the DA DPLD (B, T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC - UKHD				
TLRC – Thoraxk				
UGMLC				
PLI-1.5: Comorbidity: automated detection and quantitation of comorbidities of lung diseases as well as assessment of interstitial lung abnormalities (B, T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC - UKHD				
TLRC – Thoraxk				
UGMLC				
PLI-1.6: Annotation of CT and histology to prepare for AI assessment of digital pathology and radiology (B, T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				

TLRC - UKHD				
TLRC – Thoraxk				
UGMLC				
PLI-2: Correlative 3D multimodal Imaging				
PLI-2.1: Advanced 3D image analysis of cleared tissue samples and core needle biopsies using light sheet microscopy to identify new biomarkers (B, T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC				
UGMLC				
PLI-2.2: Fluorescence molecular tomography/CT of animal models of PH, COPD, DLPD, and lung cancer to identify new biomarkers, characterize molecular signatures and follow disease progression (B, T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC - UKHD				
UGMLC				
PLI-2.3: Endoscopic microscopic OCT to assess mucus transport and obtain targeted virtual biopsies of diseased airways in collaboration with DA AA, CF and COPD (B, T,)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC				
UGMLC				
PLI-2.4: Correlation of changes demonstrated by MRI, CT, μ -CT and volume electron microscopy, probe-based confocal laser endomicroscopy and others with microvasculature, alveolar elastin distribution and subcellular changes using volume electron microscopy in IPF, BPD in collaboration with DA DPLD, COPD (B, T, C)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC – UKHD				
TLRC-EMBL: Prevedel (Exploitation Code: 1)	€	€	€	1
UGMLC				
PLI-2.5: Influence of aging on engraftment and differentiation of airway epithelial type II cells using correlative light and electron microscopy in acute lung injury in collaboration with DA ALI (B, T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC				
UGMLC				
PLI-2.6: 129 Xenon and 19F MRI for assessment of lung microstructure, alveolar membrane function and regional ventilation dynamics with DA COPD and AA (T)				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				

TLRC				
UGMLC				
PLI-3: Human Lung Atlas The goal of the project will be to disseminate information via open access publications and via the DZL website to the general public and to serve as reference structure(s) for the projects Image-Omics and Correlative 3D multimodal imaging and for other DZL researchers to understand structural changes present in diseased human lungs (B, T).				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC – UKHD				
TLRC-EMBL: Pepperkok (Exploitation Code: 1)	€	€	€	1
UGMLC				
PLI-4: Central PLI Coordination Activities Coordination, validation and interpretation of different quantitative imaging biomarkers are an overarching task for the platform imaging.				
ARCN				
BREATH				
CPC-M				
TLRC - UKHD				
UGMLC				