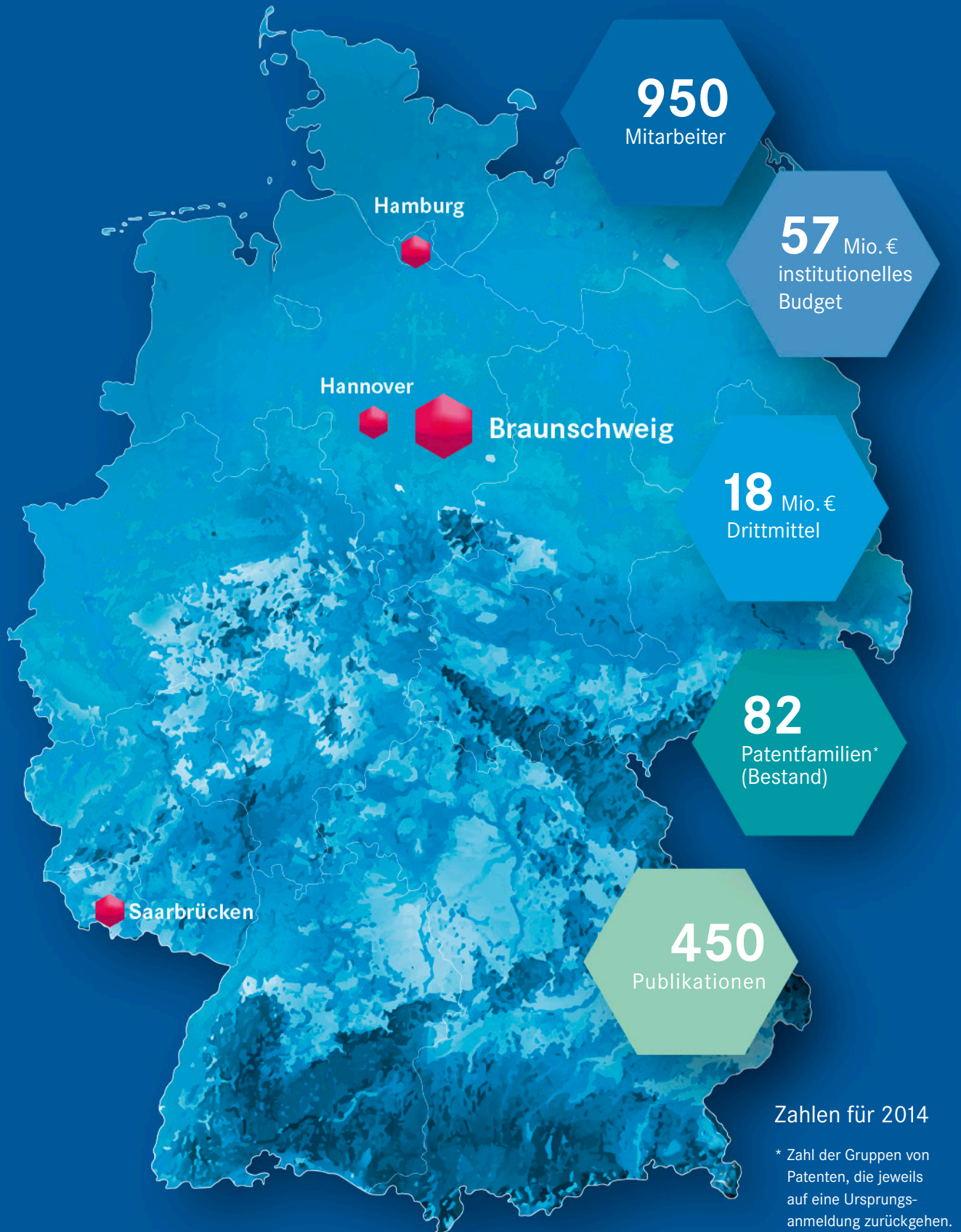


HZI 2025



EINE STRATEGISCHE ROADMAP DES
HELMHOLTZ-ZENTRUMS FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

DAS HELMHOLTZ-ZENTRUM FÜR INFEKTIONS- FORSCHUNG (HZI) AUF EINEN BLICK





HZI-Campus Braunschweig

- Hauptstandort des HZI
- zentrale Administration
- Forschungsinfrastruktur
- Grundlagen bakterieller und viraler Infektionen, Pathogen-Wirt-Interaktionen, antiinfektive Wirkstoffe, Infektionsepidemiologie
- Kooperation mit der Technischen Universität (TU) Braunschweig

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), Saarbrücken

- gemeinsam gegründet von HZI und Universität des Saarlandes (UdS)
- Erforschung von Wirkstoffen aus der Natur, Optimierung für die pharmazeutische Anwendung
- Brückenschlag zwischen Grundlagenforschung und pharmazeutischer Industrie

TWINCORE, Hannover

- gemeinsam gegründet von HZI und Medizinischer Hochschule Hannover (MHH)
- Translation, gemeinsame Forschungsprojekte von Medizinern und Naturwissenschaftlern
- Experimentelle und klinische Infektionsforschung
- Brückenschlag zwischen Grundlagenforschung und Klinik

Zentrum für strukturelle Systembiologie (CSSB), Hamburg

- angesiedelt auf dem Campus des Deutschen Elektronensynchrotrons (DESY)
- gemeinsam betrieben von mehreren norddeutschen Forschungseinrichtungen
- Aufklärung molekularer Prozesse bei Infektionen mittels hochspezialisierter Photonenquellen

HZI 2025



EINE STRATEGISCHE ROADMAP DES
HELMHOLTZ-ZENTRUMS FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

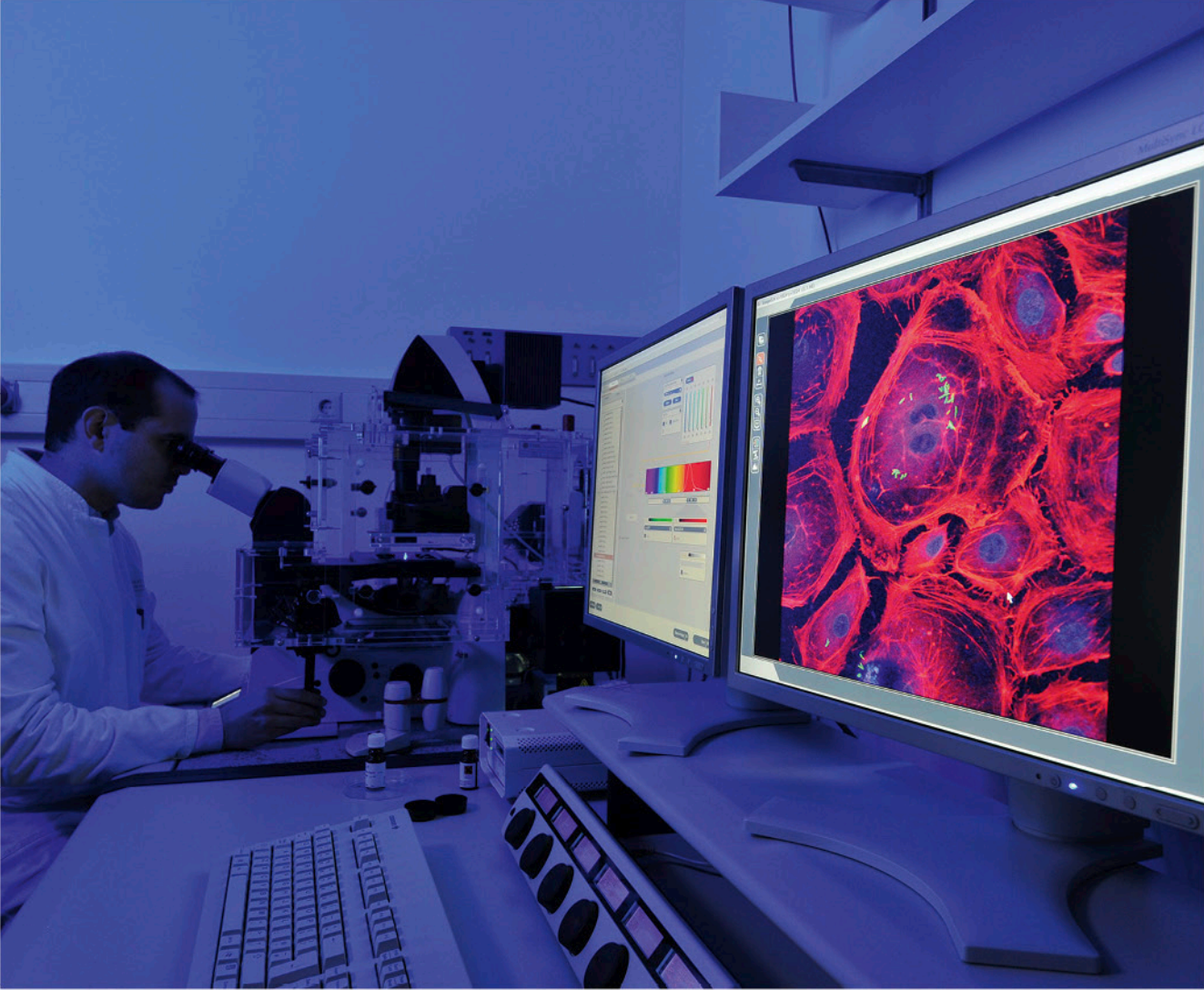
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird an den meisten Stellen dieses Dokuments auf eine gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet.

Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beide Geschlechter.

Impressum

Herausgeber	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig www.helmholtz-hzi.de
Verantwortlich	Prof. Dr. Dirk Heinz
Redaktion	Manfred Braun, Dr. Hansjörg Hauser
Satz und Layout	Jenko Sternberg Design GmbH
Druck	Sigert GmbH

A	ZUSAMMENFASSUNG INFEKTIONEN VERSTEHEN – ERREGER BEKÄMPFEN	9
B	DIE HERAUSFORDERUNGEN 1. INFEKTIONSKRANKHEITEN ALS GLOBALE BEDROHUNG Schwierige Vorhersage: Neue und wiederkehrende Infektionen Schleichende Gefahr: Chronische Infektionen Dringender Handlungsbedarf: Antibiotikaresistenzen 2. SCHWACHE ABWEHR: IMMUNSUPPRESSION UND ALTERNDE GESELLSCHAFT 3. GRAVIERENDE FOLGEN: INFEKTIONEN ALS URSACHE SCHWERER ERKRANKUNGEN	10 10 12 12 15 16
C	VON DER FORSCHUNG ZUR ANWENDUNG TRANSLATIONALE INFEKTIONSFORSCHUNG ALS SCHLÜSSEL ZUM ERFOLG	18
D	DIE STRATEGIE DES HZI 1. WIE FUNKTIONIERT TRANSLATIONALE INFEKTIONSFORSCHUNG? Die Ausgangsposition Das Forschungsprogramm Forschungs-Highlights: Aktuelle Erfolgsbeispiele aus dem HZI „BBB“ – Brains, Bricks, Bridges Brains: Die besten Talente für die Infektionsforschung Bricks: Erstklassige Forschungsinfrastrukturen Bridges: Brückenschlag in die Anwendung durch starke Kooperationen 2. AUF DEM WEG ZUR INFEKTIONSFORSCHUNG VON MORGEN „III“ – Innovationen, Interventionen, Individualisierung a. Innovationsträchtige Felder der Infektionsforschung b. Therapeutische Interventionen c. Individualisierte Infektionsmedizin	22 22 26 27 30 32 36 41 41 41 43 45
E	PERSPEKTIVEN AUSBLICK: NEUE ANTIINFEKTIVA AUS DEM HZI	49



INFEKTIONEN VERSTEHEN – ERREGER BEKÄMPFEN

Infektionskrankheiten stellen auch im 21. Jahrhundert eine globale Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar und sind die Ursache für ein Fünftel aller Todesfälle weltweit. Auch in Deutschland konfrontieren sie Gesellschaft und Medizin mit zahlreichen ungelösten Problemen. Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) stellt sich dieser großen Herausforderung: Im Einklang mit der Mission der Helmholtz-Gemeinschaft, zur Lösung großer und drängender Fragen von Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft beizutragen, erforscht es die Grundlagen von Infektionsprozessen. Dabei nutzt es modernste Technologien und verfolgt das Ziel, neuartige Ansätze zur Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten zu entwickeln.

HZI-Wissenschaftler erforschen bakterielle und virale Krankheitserreger von hoher klinischer Relevanz. Die Analyse von Infektionsstrategien der Erreger und Abwehrmechanismen des Wirts führt zur Identifikation möglicher neuer Zielstrukturen für therapeutische Interventionen. Parallel wird auf Basis der einzigartigen Naturstoffexpertise des Zentrums systematisch nach neuen Antiinfektiva-Kandidaten gesucht. Dabei verfolgen die HZI-Wissenschaftler einen disziplinenübergreifenden und integrierten Forschungsansatz, der über viele Auflösungsstufen hinweg Infektionsprozesse adressiert, von der molekularen Ebene über Zellen und Organismen bis hin zu Populationen.

Für eine nachhaltige Stärkung der Infektionsmedizin ist eine Kultur gegenseitigen Austauschs zwischen Grundlagenforschung und klinischer sowie pharmazeutischer Anwendung von grundlegender Bedeutung. Um diesen Austausch zu fördern, entwickelt das HZI Konzepte und Strukturen für eine translationale Infektionsforschung, kooperiert eng mit Partnern in Klinik und Industrie und

bildet gemeinsam mit den Hochschulen die nächste Generation von Infektionsforschern aus. Es vernetzt sich strategisch mit regionalen, nationalen und internationalen Forschungseinrichtungen und Universitäten und engagiert sich in Verbänden wie dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF).

Kernelemente der Strategie des HZI für die kommenden zehn Jahre sind:

- „Innovation first“: Aufnahme, Auf- und Ausbau neuer, vielversprechender **Felder in der Infektionsforschung mit besonders hohem Innovationspotenzial**
- Einrichtung einer **Forschungs- und Entwicklungsplattform für therapeutische Interventionen** (Antiinfektiva, Impfstoffe und Immunmodulatoren) von der Entdeckung bis zur präklinischen und frühen klinischen Prüfung (Proof of Concept)
- Schaffung der Grundlagen für eine zunehmend **individualisierte Infektionsmedizin**, idealerweise in einem noch zu gründenden „Centre for Individualised Infection Medicine“ (CIIM)

Die vorliegende Roadmap HZI 2025 zeigt auf, wie das HZI mit seiner translationalen Ausrichtung dazu beitragen wird, ein schnelleres und zielgerichteteres Vorgehen bei der Bekämpfung und Prävention bestehender, neu auftretender oder wiederkehrender Infektionserkrankungen zu ermöglichen.

Ziel ist es dabei, mit den wandlungsfähigen Erregern Schritt zu halten und so die Grundlagen für eine Verringerung der Krankheitslast durch Infektionen zu schaffen.

1. INFektionsKRANKHEITEN ALS GLOBALE BEDROHUNG

Weltweit sind Infektionskrankheiten für ein Fünftel aller Todesfälle verantwortlich.¹ In den Industrieländern konnten sie zwar im 20. Jahrhundert durch Impfungen, verbesserte Hygiene und Antibiotika zurückgedrängt werden, doch steht man auch hier vor neuen medizinischen, ökonomischen und gesellschaftlichen Herausforderungen. Die rasche Verbreitung neu auftretender und wiederkehrender Erreger, chronische Infektionen, zunehmende Resistenzen gegen Wirkstoffe, aber auch demographischer und klimatischer Wandel verleihen dem Thema „Infektionskrankheiten“ nach wie vor eine hohe Brisanz.

SCHWIERIGE VORHERSAGE: NEUE UND WIEDERKEHRENDE INFektionen

Menschliche Populationen werden kontinuierlich mit Krankheitserregern konfrontiert. Einige sind in der Vergangenheit bereits aufgetreten, andere rufen neuartige Infektionskrankheiten hervor, etwa indem sie die biologischen Artgrenzen überwinden.

Bei Grippe-Pandemien sterben nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO weltweit jährlich 250 000 bis 500 000 Menschen. Die verheerenden Ebola-Ausbrüche in Zentral- und Westafrika kosteten im Jahr 2014 mehr als 10 000 Menschen das Leben. Den AIDS-Erreger HIV tragen etwa 35 Millionen Betroffene in sich. Coronaviren verursachten neuartige Infektionserkrankungen wie SARS (im Jahr 2003 insgesamt 8 500 Fälle und 800 Todesopfer) und MERS (im Juli 2015 über 1 300 Erkrankte, von denen fast 40 Prozent verstarben)².

Jüngere Untersuchungen zeigen, dass die Zahl der registrierten Ausbrüche von Infektionskrankheiten seit den 80er-Jahren ansteigt³ (Abb. 2). Mehr als 50 Prozent davon

sind Zoonosen – Infektionserkrankungen, die sowohl Tiere als auch den Menschen befallen können⁴. Gegenwärtig sind rund 200 solcher Zoonosen bekannt⁵.

Auch Keime, die beim Menschen häufig auftreten und in der Regel allenfalls milde Symptome hervorrufen, können – beispielsweise durch genetische Veränderungen – lebensbedrohliche Varianten hervorbringen. Bei den enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC) etwa handelt es sich um pathogene Stämme des ansonsten meist harmlosen Darmbakteriums *E. coli*. Im Jahr 2011 verursachten EHEC-Bakterien in Norddeutschland eine Erkrankungswelle mit rund 4 000 Betroffenen, von denen 50 starben⁶. Die Erreger wurden durch kontaminierte Sprossen verbreitet – ein Beispiel für die nach wie vor große Bedeutung von Infektionen, die durch Lebensmittel übertragen werden. In Deutschland stellen insbesondere Darmerkrankungen zoonotischen Ursprungs, verursacht durch *Salmonella*, *Campylobacter* und pathogene *E. coli*, eine Bedrohung dar.

Die wachsende Mobilität eines großen Teils der Weltbevölkerung begünstigt die Verbreitung von neuen wie bereits bekannten Infektionskrankheiten erheblich. In Deutschland stellt zudem die zum Teil unzureichende Impfbereitschaft ein „Einfallstor“ für die Wiederkehr bereits zurückgedrängter Infektionen dar.

Ungeklärt ist bei vielen dieser Infektionserkrankungen die Frage, warum sie für bestimmte Menschen beziehungsweise Populationen gefährlicher sind als für andere. Das Verständnis der zugrunde liegenden Abwehrmechanismen des Wirts, insbesondere auf genetischer und immunologischer Ebene, könnte erheblich zu neuen Therapie- und Präventionsansätzen für die gefährdeten Bevölkerungsgruppen beitragen.

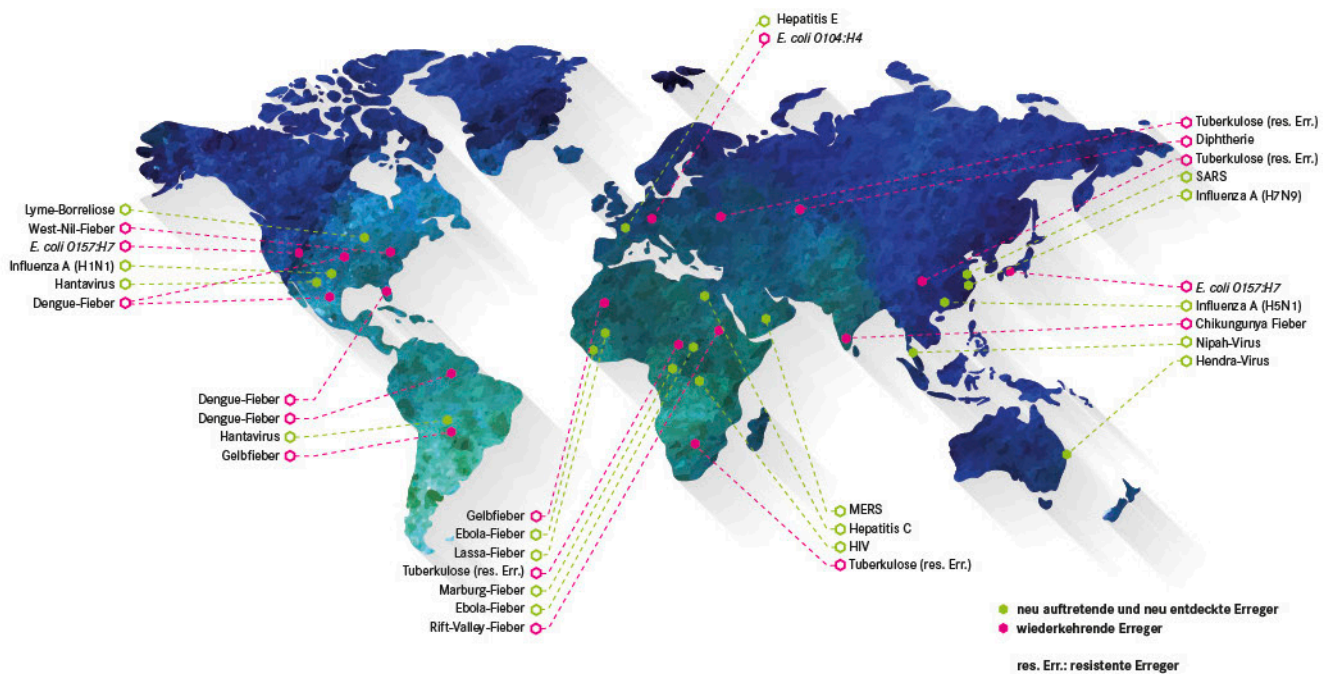
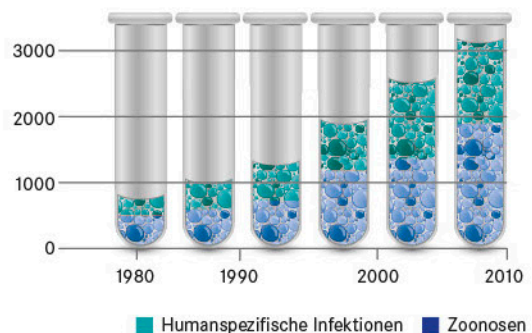


Abb. 1: Neue und wiederkehrende Krankheiten: Einige der größeren Erkrankungswellen der zurückliegenden Jahrzehnte. (Quellen: WHO, CDC, The Lancet)

Abb. 2: Steigende Tendenz: Die Zahl der Ausbrüche infektiöser Erkrankungen seit 1980. (Eigene Darstellung nach: Smith et al., J R Soc Interface, 2014)



Die Infektionsforschung kann über die Epidemiologie sowie durch rasche Analytik und prospektive Impf- und Wirkstoffforschung wichtige Beiträge leisten, um künftig besser gegen neu auftretende Infektionen gewappnet zu sein.

- 1 Lozano et al., *The Lancet* (2012) 380: 2095 doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0.
- 2 Zahlen: WHO Fact sheets und WHO situation reports, nach: www.who.int (aufgerufen am 8. Sept. 2015).
- 3 Smith et al., *J R Soc Interface* (2014), 11 (101) doi: 10.1098/rsif.2014.0950.
- 4 Kahn, *Emerg Infect Dis* (2006) 12: 556.
- 5 Zahlen der WHO, vgl. auch: Jones et al., *Nature* (2008), 451: 990.
- 6 Grad et al., *PNAS* (2012) 109: 3065.

SCHLEICHENDE GEFAHR: CHRONISCHE INFEKTIONEN

Einigen chronisch persistierenden Viren kommt vor allem aufgrund ihrer weiten Verbreitung eine besondere Bedeutung zu. Neben den erwähnten 35 Millionen Trägern des AIDS-Erregers HIV⁷ sind Schätzungen zufolge mehr als 140 Millionen Menschen von einer chronischen Infektion mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) betroffen⁸ – bei der Mehrheit von ihnen wurde die Infektion noch nicht einmal diagnostiziert. Die Zahl der chronisch mit Hepatitis B infizierten Menschen wird sogar auf knapp 250 Millionen geschätzt⁹.

Zwischen 1990 und 2013 stieg die globale Mortalität¹⁰ nur für wenige der 235 häufigsten Todesursachen, darunter HIV/AIDS sowie das Hepatitis C Virus-assoziierte Leberkarzinom. An den Folgen einer HCV-induzierten Leberzirrhose starben 2013 Schätzungen zufolge fast 360 000 und am HCV-assoziierten Leberkarzinom mehr als 340 000 Menschen¹¹.

Außerordentlich häufig tritt das Zytomegalievirus (CMV) auf, das in vielen Ländern mehr als 50 Prozent aller Menschen in sich tragen¹². Meist weisen sie keine Symptome auf, doch nach Transplantationen gehört die Reaktivierung persistierender CMV zu den gefürchtetsten Komplikationen, da sie zu folgenschweren systemischen Infektionen führen kann. Bei werdenden Müttern kann eine Erstinfektion mit CMV schwere Missbildungen beim Ungeborenen auslösen¹³.

Über die detaillierte Aufklärung der Mechanismen der Persistenz kann die Infektionsforschung der Heilung von chronischen Infektionen den Weg bereiten, wie am Beispiel von HCV gezeigt, das mittlerweile über eine Kombinationstherapie mit direkt antiviral wirkenden Medikamenten vollständig aus dem Körper eradiziert werden kann. Aufgrund der hohen Preise der verfügbaren Wirkstoffe, möglicher Reinfektionen sowie vieler bisher nicht diagnostizierter Virusträger sind globale Anstrengungen im Bereich der Gesundheitsversorgung erforderlich, um diesen wissenschaftlichen Durchbruch in eine signifikante Reduktion der HCV-assoziierten Krankheitslast umzusetzen.

Da eine erfolgreiche Behandlung bei vielen Erkrankungen nicht vor einer neuerlichen Infektion schützt, kommt der Erforschung und Entwicklung prophylaktischer Impfungen eine entscheidende Bedeutung zu. Sie könnten langfristig einen wesentlichen Beitrag zur globalen Kontrolle chronisch persistierender Erreger leisten.

DRINGENDER HANDLUNGSBEDARF: ANTIBIOTIKARESISTENZEN

EU-weit führen Antibiotikaresistenzen jedes Jahr zu 25 000 Todesfällen sowie jährlichen Kosten im Gesundheitswesen in Höhe von 1,5 Milliarden Euro. Schätzungen des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) beziffern die Zahl der Krankenhausinfektionen in der EU mit 3,2 Millionen jährlich^{14, 15}.

7 WHO, Fact sheet N°360, Juli 2015.

8 Murray et al., *The Lancet* (2015)
doi: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.

9 Schweitzer et al., *The Lancet* (2015)
doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

10 Altersstandardisierte Zahlen. Zur Berechnung altersstandardisierter Werte vgl. Robert Koch-Institut (2015), *Infektionsschutz und Infektions-epidemiologie: Fachwörter – Definitionen – Interpretationen, Stichwort Standardisierung* S. 121.

11 Forouzanfar et al., *The Lancet* (2015) 385: 117.
doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

12 Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz (2000) 70:653–659. Springer-Verlag.

13 National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Viral Diseases, <http://www.cdc.gov/cmvrisk> (aufgerufen am 8 Sept 2015).

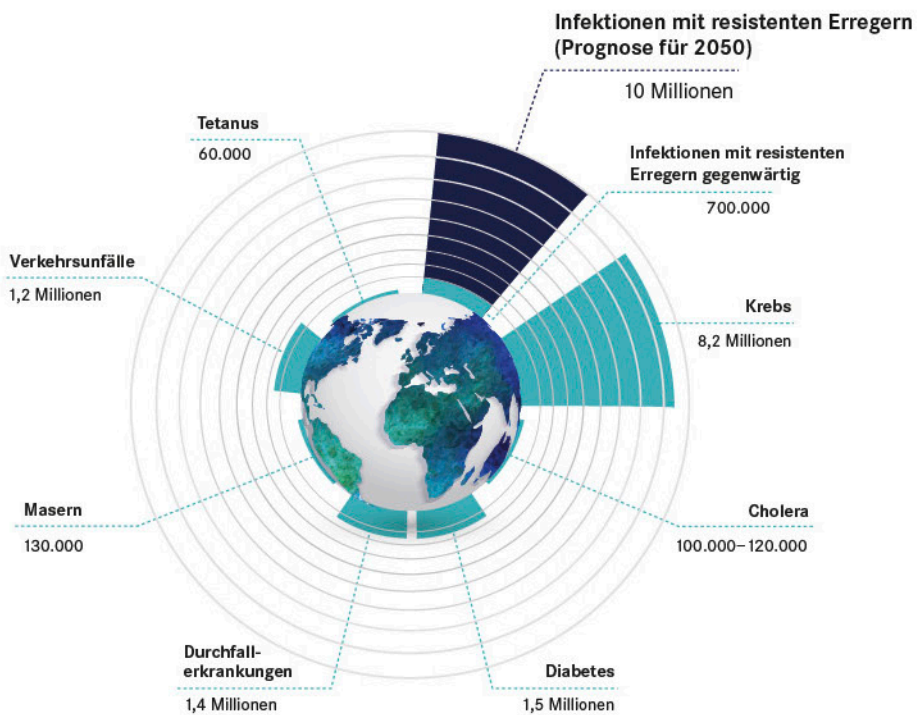
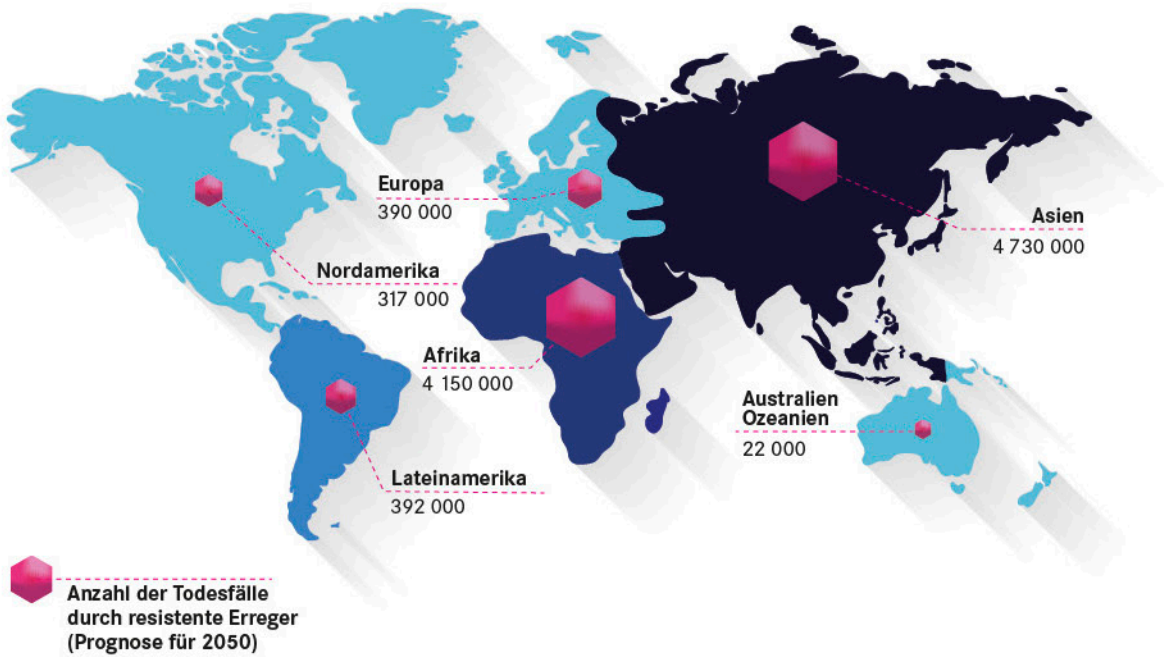


Abb. 3: Besorgniserregende Entwicklung: Die Zahl der Todesopfer durch resistente Erreger könnte bis 2050 auf 10 Millionen pro Jahr ansteigen, wenn wirkungsvolle Gegenmaßnahmen ausbleiben. In der Abbildung unten repräsentieren die konzentrischen Ringe jeweils eine Million Todesopfer der betreffenden Erkrankung.

(Darstellung nach: Review on Antimicrobial Resistance (2014). Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations)



B DIE HERAUSFORDERUNGEN

Ein kürzlich im Auftrag der britischen Regierung erstellter Bericht geht von weltweit jährlich 700 000 Todesfällen durch resistente Erreger aus – und warnt davor, dass diese Zahl bis 2050 auf 10 Millionen ansteigen könnte, wenn dieser Entwicklung jetzt nicht entschieden begegnet wird¹⁶ (Abb. 3). Die Weltgesundheitsorganisation WHO hält sogar das Szenario eines „post-antibiotischen Zeitalters“ für denkbar, in dem banale Wundinfektionen wieder akut lebensbedrohlich sein könnten¹⁷.

Die sogenannten „ESKAPE-Keime“¹⁸ – ein Akronym für *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter spp.* – zählen zu den gefährlichsten Verursachern von Krankenhausinfektionen. Einige von ihnen sind mangels wirksamer Antibiotika kaum noch zu bekämpfen. Dazu kommt die Ausbreitung hoch virulenter, grampositiver *Clostridium difficile*-Stämme, die als Problemkeim in den Krankenhäusern inzwischen zu MRSA aufgeschlossen haben. Multiresistenzen beim Tuberkulose-Erreger *Mycobacterium tuberculosis* („MDR-TB“) schränken zudem weltweit die Behandlungsoptionen gegen die potenziell tödliche Lungeninfektion ein.

Der wachsenden Zahl multi- und panresistenter Erregerstämme stehen seit Jahrzehnten vergleichsweise bescheidene Fortschritte bei der Entwicklung neuer Wirkstoffklassen gegenüber¹⁹. Das letzte auf dem Markt

eingeführte Antibiotikum mit einem grundlegend neuen Wirkmechanismus, das zyklische Lipopeptid Daptomycin, wurde bereits in den 1980er Jahren entdeckt. Die Entwicklung dringend benötigter neuartiger Antibiotika gegen gramnegative Krankenhauskeime stockt mangels geeigneter Wirkstoffkandidaten seit Jahrzehnten. In jüngster Zeit ist allerdings ein leicht gegenläufiger Trend zu beobachten: Unternehmen der pharmazeutischen Industrie engagieren sich wieder vermehrt in der Entwicklung neuer Antibiotika²⁰.

In vielerlei Hinsicht ist die Situation bei Virusinfektionen ähnlich problematisch. Dies betrifft insbesondere weltweit verbreitete Erreger chronischer Infektionen: Auch hier besteht die Gefahr, dass der dauerhafte Einsatz weniger Wirkstoffe die Entstehung von Resistenzen fördert. Um dieser Entwicklung zu begegnen, werden bereits heute Kombinationstherapien eingesetzt.

Die G7-Staaten haben die Bekämpfung der Resistenz-Problematik auf ihrem Gipfel im Jahr 2015 zu einer globalen Aufgabe erklärt²¹. Zur Bewältigung dieser Aufgabe wird in den kommenden Jahren – neben einem verantwortungsbewussteren Umgang mit Antibiotika und der Gewährleistung hoher Hygiene-Standards in den Kliniken – die Erforschung und kontinuierliche Entwicklung neuer Antinfektiva mit grundlegend neuen Wirkmechanismen von großer Bedeutung sein.

14 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (2013), Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011–2012.

15 Europäische Kommission, Resistenz gegen antimikrobielle Wirkstoffe, http://ec.europa.eu/health/antimicrobial_resistance/policy/index_de.htm (aufgerufen am 8. Sept. 2015).

16 Review on Antimicrobial Resistance (2014), Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations.

17 World Health Organisation (WHO) (2014), Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance (ISBN 978 92 4 156474 8).

18 Pendleton et al., *Expert Rev Anti Infect Ther.* (2013) 11: 297.

19 Vgl. u. a. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013), Antibiotic Resistance Threats in the United States.

20 Verband forschender Arzneimittelhersteller (VFA) (2015), <http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/neue-antibiotika-den-vorsprung-wahren.html>.

21 Die Bundesregierung (2015), Abschlusserklärung G7-Gipfel.

2. SCHWACHE ABWEHR: IMMUNSUPPRESSION UND ALTERNDE GESELLSCHAFT

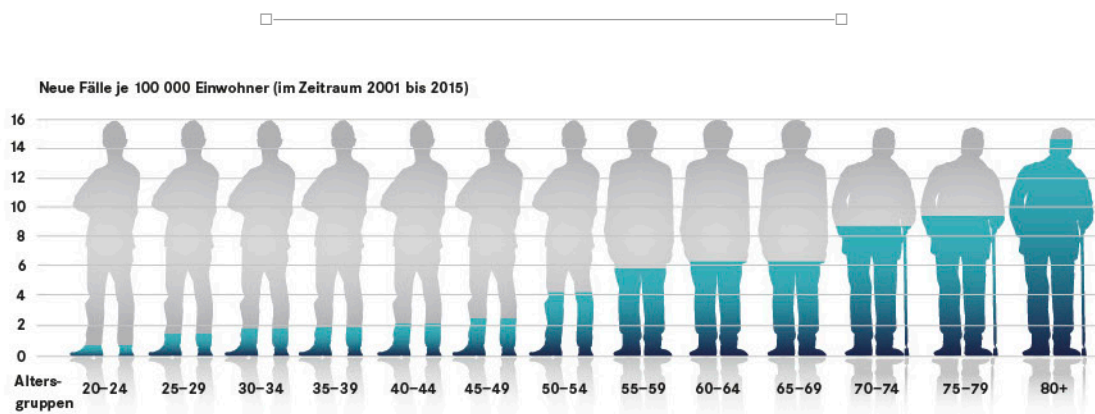


Abb. 4: Auftreten von invasiven Pneumokokken-Infektionen in Abhängigkeit vom Lebensalter.
(Eigene Darstellung nach: Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, deadline: 24/07/2015)

In Deutschland hat sich die durchschnittliche Lebenserwartung seit Ende des 19. Jahrhunderts mehr als verdoppelt. Mit der steigenden Zahl der Lebensjahre wächst auch die Zahl multimorbider Menschen, deren Immunsystem nicht mehr über die volle Leistungsfähigkeit verfügt. Infektionen verlaufen daher oft schwerer, bei einem gleichzeitigen Anstieg der Inzidenz zahlreicher Infektionserkrankungen (Abb. 4). Zu den Folgen des Alterns zählt auch die geringere Wirksamkeit von Impfungen²².

Darüber hinaus muss eine steigende Anzahl von Patienten kontinuierlich mit Immunsuppressiva behandelt werden. Dies lässt sich nicht zuletzt an der Anzahl der in Deutschland verbrauchten Tagesdosen immunsuppressiver Medikamente ablesen, die von 21,5 Millionen im Jahr 1999 auf 141,7 Millionen im Jahr 2013 gestiegen ist.²³

Zu den betroffenen Patienten gehören neben Transplantatempfängern auch Menschen mit chronisch-inflammatorischen und Autoimmunerkrankungen²⁴. Immunsuppression und Immunmodulation sind zudem Bestandteil herkömmlicher und innovativer Krebstherapien. Moderne

Behandlungskonzepte zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen, beispielsweise mit therapeutischen Antikörpern, gehen meist mit einer Schwächung der Abwehrkräfte einher. Solche Therapien befinden sich in einer dynamischen Entwicklungsphase und werden sich in den kommenden Jahren vermehrt durchsetzen²⁵, was zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos bei den betroffenen Patienten führen wird.

Die Erforschung des Immunsystems wird wichtige Beiträge zur maßgeschneiderten Prophylaxe und zu Therapiemaßnahmen für ältere und immungeschwächte Patienten leisten.

²² Simpson et al., *Eurosurveillance* (2015) 20/8.

²³ Arzneimittelverbrauch von Immunsuppressiva: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/272482/umfrage/arzneimittelverbrauch-von-antidiabetika/> (aufgerufen am 8. Sept. 2015).

²⁴ *Pharmazeutische Zeitung*, Ausgabe 17/2011, „Immunsuppressiva: Den Teufel mit dem Beelzebub austreiben“.

²⁵ Aggarwal, *Nat Biotechnol.* (2010) 28: 1165.

3. GRAVIERENDE FOLGEN: INFEKTIONEN ALS URSACHE SCHWERER ERKRANKUNGEN

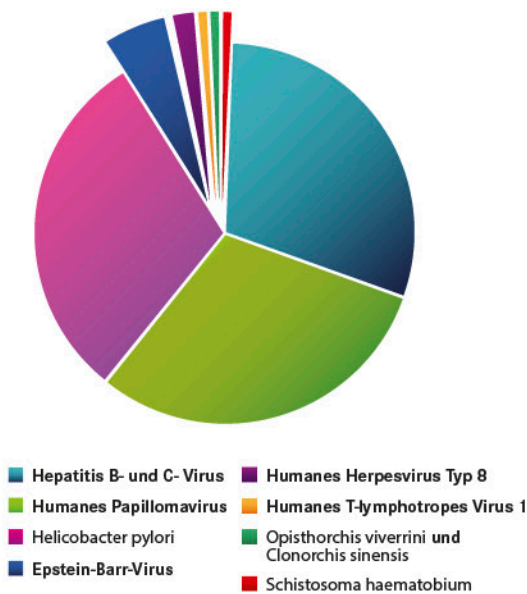


Abb. 5: Infektionen als Ursache von Krebs: Hepatitisviren, Papillomaviren und Helicobacter zählen zu den häufigsten Auslösern von Tumorerkrankungen.

(Eigene Darstellung nach: National Cancer Institute (USA), <http://epi.grants.cancer.gov/infectious-agents>)

In den vergangenen Jahrzehnten hat die biomedizinische Forschung zahlreiche Zusammenhänge zwischen Infektionen und anderen Krankheiten, die bis dahin nicht ursächlich mit ihnen in Verbindung gebracht wurden, aufgeklärt. So ist Gebärmutterhalskrebs beispielsweise die Folge einer Infektion mit humanen Papillomaviren²⁶, während etwa 75 Prozent der distalen Magentumore auf eine Infektion mit *Helicobacter pylori* zurückgehen²⁷. Etwa 80 Prozent aller Leberkrebs-Fälle rühren von einer Infektion mit Hepatitisviren her²⁸. Die WHO schätzt, dass mehr als 15 Prozent aller Fälle von neu auftretenden Krebserkrankungen verhindert werden könnten, wenn es gelänge, die zugrunde liegende Infektion einzudämmen²⁹.

Auch Diabetes³⁰ und Herz-Kreislauf-Erkrankungen³¹ werden zunehmend mit Infektionen in Zusammenhang gebracht. Mitunter sind es durch die Infektion ausgelöste Immunreaktionen und daraus resultierende chronische Entzündungen, die solche Folgeerkrankungen verursachen. Auch bei neurodegenerativen Krankheiten mehren sich Hinweise, dass sie mit Infektionserkrankungen bzw. dadurch hervorgerufenen Entzündungen korrelieren³².

Die umfassende Erforschung solcher Zusammenhänge kann in vielen Fällen die Chance eröffnen, nicht übertragbare Krankheiten durch die Bekämpfung der ursächlichen Infektion zu therapieren oder gänzlich zu verhindern. Eine Behandlung ist etwa in Form einer Antibiotika-Therapie bei bestimmten Formen von durch *Helicobacter* verursachten Magentumoren möglich; die Häufigkeit viral induzierter Gebärmutterhalskarzinome lässt sich inzwischen durch eine Impfung senken. In beiden Fällen wurden die zugrunde liegenden wissenschaftlichen Entdeckungen durch die Verleihung des Nobelpreises gewürdigt.

26 WHO Fact sheet N°380, updated November 2014.

27 De Martel et al., *The Lancet* (2012) 13: 607.

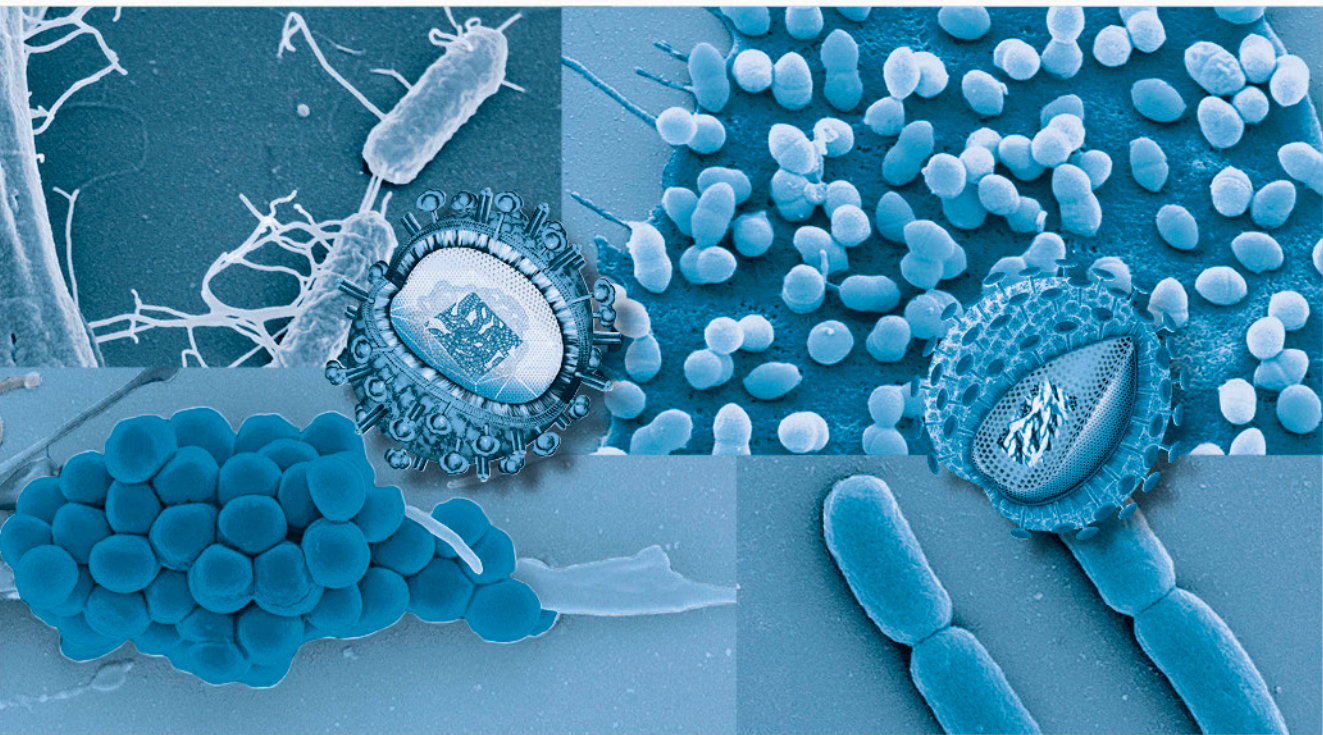
28 WHO nach: <http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis/en/> (aufgerufen am 8. Sept. 2015).

29 De Martel et al., *The Lancet* (2012) 13: 607.

30 Schneider et al., *Diabetologia* (2014) 57: 2009.

31 Dunne (2004), *Infectious agents and cardiovascular disease*, in: *The Infectious Etiology of Chronic Diseases*. National Academies Press.

32 Iwashyna et al., *JAMA* (2010) 304: 1787.



i

Infektionen stellen weltweit weiterhin eine besondere Bedrohung für die menschliche Gesundheit dar. Die rasche Ausbreitung neu auftretender und wiederkehrender Erreger, zunehmende Resistenzen gegen Wirkstoffe und die weltweit große Zahl chronischer Infektionen verleihen dem Thema eine hohe Brisanz. Auch die demographische Entwicklung, die wachsende Zahl immungeschwächter Patienten sowie die von Infektionen verursachten Folgeerkrankungen stellen Medizin und Gesellschaft vor beträchtliche Herausforderungen. Zielgerichtete Infektionsforschung und die rasche, praktische Umsetzung der Erkenntnisse sind erforderlich, um mit den wandlungsfähigen Erregern Schritt zu halten.

TRANSLATIONALE INFEKTIONSFORSCHUNG ALS SCHLÜSSEL ZUM ERFOLG

Die biomedizinische Forschung hat in den vergangenen Jahrzehnten zahlreiche Durchbrüche erzielt. Die Mechanismen, die vielen Krankheiten zugrunde liegen, lassen sich heute in nie gekanntem Detail aufklären. Dennoch bewegt sich die Anzahl neuer und innovativer Medikamente gegen große Volkskrankheiten auf vergleichsweise niedrigem Niveau. Dies trifft bei Infektionserkrankungen insbesondere auf Antibiotika zu.

Der Entwicklungsprozess eines neuen Medikaments dauert oft länger als zehn Jahre und kann über eine Milliarde Euro kosten³³. Von mehreren Tausend in der Grundlagenforschung und Präklinik bearbeiteten Substanzen erhalten jeweils nur ein bis zwei Kandidaten die Zulassung der zuständigen Arzneimittelbehörden³⁴.

Öffentlich geförderte Forschungseinrichtungen können Beiträge zu diesem Entwicklungsprozess nur in frühen Stadien leisten. Die pharmazeutische Industrie hingegen investiert bevorzugt in Projekte, die bereits einen Proof of concept erbracht haben (vgl. Abb. 6 und 7). Bei vielen Antiinfektiva, insbesondere Antibiotika, kommt erschwerend hinzu, dass deren Vermarktung oft nicht besonders lukrativ ist³⁵. Ein gut wirksames Antibiotikum wird in der Regel nur über einen kurzen Zeitraum verabreicht, während die klassischen Blockbuster-Konzepte der Industrie meist auf der jahrelangen Behandlung chronischer Erkrankungen basieren. Die Forderung, neue Antibiotika als Reservemedikamente gegen besonders hartnäckige multiresistente Keime unter Verschluss zu halten, verringert deren kommerzielle Attraktivität zusätzlich.

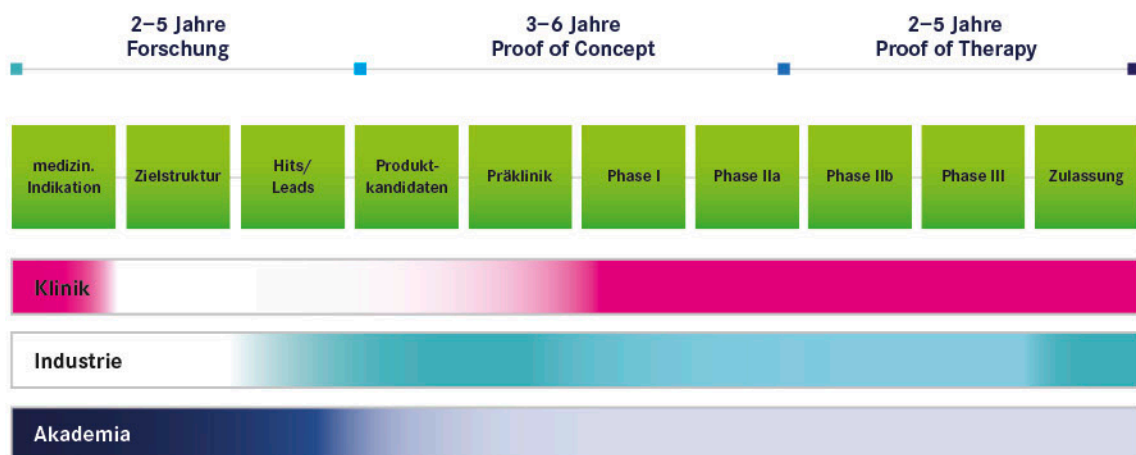


Abb. 6: Der lange Weg zum Medikament.

Seit den 1980er Jahren haben daher viele pharmazeutische Unternehmen die Erforschung und Entwicklung neuer antibiotischer Wirkstoffe sukzessive zurückgefahren. Dieser Trend schwächt sich erst seit wenigen Jahren wieder etwas ab. Erleichterte Zulassungs- und Rahmenbedingungen sollen dazu beitragen, das Risiko der Entwicklung neuartiger Antibiotika zu entschärfen. Dafür wurden explizite ökonomische Anreize geschaffen, etwa der Generating Antibiotics Incentives Now Act (GAIN) in den USA³⁶. In der EU unterstützt die Innovative Medicines Initiative (IMI) die präkompetitive Forschung³⁷.

Die Prävention durch Vakzinierung ist in vielen Fällen effektiver als die Therapie – dies zeigt die Geschichte erfolgreicher Impfkampagnen, die zur vollständigen oder weitgehenden Ausrottung des jeweiligen Erregers führten, wie etwa im Fall von Pocken oder Poliomyelitis. Vakzinierungen verhindern auch Folgekrankheiten, wie sie beispielsweise durch verschiedene chronische Infektionen entstehen. Dass mittlerweile wirksame Impfungen gegen humane Papilloma- und Hepatitis B-Viren verfügbar sind, zeigt, welchen erheblichen Beitrag die

Infektionsforschung zur Reduktion der globalen Krankheitslast leisten kann (→ „Schleichende Gefahr: Chronische Infektionen“).

Vakzine haben jedoch weiterhin mit Akzeptanzproblemen zu kämpfen, da sie in der Regel Gesunden verabreicht werden und es bei Einzelnen häufig am Bewusstsein für einen effektiven Schutz der Bevölkerung durch Herdenimmunität mangelt. Die skizzierten Schwierigkeiten bei der Entwicklung von Therapeutika gelten in einem vergleichbaren Ausmaß auch für Impfstoffe.

33 vgl. Tufts Center for the Study of Drug Development (2014), http://csdd.tufts.edu/news/complete_story/pr_tufts_csdd_2014_cost_study.

34 VFA (2013), *Forschung für das Leben*; vgl. auch: Paul et al., *Nature Reviews Drug Discovery* (2010) 9:20 doi:10.1038/nrd3078.

35 *Zur Wirtschaftlichkeit der Antibiotika-Entwicklung* vgl. auch: *Review on Antimicrobial Resistance (2015), Securing new drugs for future generations: the pipeline of antibiotics*.

36 Brown; *Can J Microbiol.* (2013) 59: 153.

37 <http://www.imi.europa.eu/> (aufgerufen am 8. Sept. 2015).

Forschung und neue Behandlungsoptionen bei Hepatitis C: Eine Erfolgsstory

Das Hepatitis C-Virus (HCV) wurde 1989 entdeckt und konnte zunächst nicht einmal kultiviert werden. Eine ursächliche Behandlung war kaum möglich. Bereits wenig mehr als 25 Jahre später lassen sich chronische HCV-Infektionen mit einer Kombinationstherapie heilen.

Die Aufklärung der molekularen Grundlagen der HCV-Infektion schuf die Basis für diese Entwick-

lung. Angesichts von mehr als 140 Millionen HCV-infizierten Menschen weltweit wurden große internationale Anstrengungen unternommen, um die Entwicklung voranzutreiben. Die enge Zusammenarbeit der Grundlagenforscher mit klinischen Partnern und der Pharmaindustrie wurde durch translationale Programme gefördert. Dies ermöglichte die zügige Identifizierung geeigneter Angriffspunkte für Therapien und die erfolgreiche Suche nach innovativen antiviralen Wirkstoffen sowie deren klinische Prüfung.

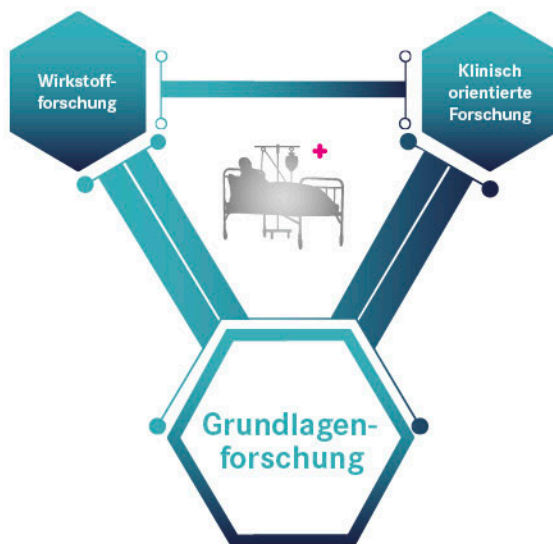


Abb. 7: Der Patient im Mittelpunkt: Die Lösung klinisch relevanter Probleme ist das Ziel der angestrebten translationalen Verknüpfung der Forschungsaktivitäten von Akademie, Klinik und Industrie.

Translationale Forschung verfolgt das Ziel, Beiträge zur Überwindung der oben geschilderten Hürden zu leisten: Erkenntnisse aus der biomedizinischen Grundlagenforschung sollen – in Kooperation mit Kliniken und der pharmazeutischen Industrie – möglichst effizient und zielgerichtet in die präklinische Entwicklung überführt werden, um dann zügig in die Phasen der klinischen Prüfung und Zulassung eintreten zu können. Darüber hinaus ist der direkte Austausch zwischen Kliniken und Forschungslaboratorien zur Bearbeitung klinisch relevanter Fragestellungen ein Kernmerkmal moderner translationaler Forschung („back translation“).

38 ADME: Akronym für absorption, distribution, metabolismization and excretion, die Schlüsselfaktoren der Pharmakokinetik.

39 vgl. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines (vol. 4): http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (aufgerufen am 8. Sept. 2015).

Dies erfordert einen strukturierten, interdisziplinären Ansatz, in dem Experten aus Grundlagenforschung, klinischer Medizin und Industrie sowie unterschiedlicher Fachrichtungen eng zusammenarbeiten. Die Etablierung und Weiterentwicklung leistungsfähiger und nachhaltiger Kooperationen zwischen den beteiligten Partnern – beispielsweise in Form von Translationszentren und „Product Development Partnerships“ – ist erforderlich, um den langen Weg der Entwicklung neuer Medikamente zielgerichtet zu verfolgen und damit im Idealfall die Entwicklungszeit zu verkürzen.

Eine besondere Herausforderung für öffentlich geförderte Forschungseinrichtungen stellt die Überprüfung von Produktkandidaten in der präklinischen Evaluierung dar: Hier müssen geeignete Finanzierungs- und Kooperationsformen die Lücke zwischen der akademischen Forschung und der klinischen Phase I schließen. Dies gilt insbesondere bei kritischen Schritten wie Pharmakokinetik und ADME-Studien³⁸ bis hin zur GMP-Produktion³⁹ und der regulatorischen Sicherheitspharmakologie und Toxikologie, aber auch für medizinalchemische Aspekte (→ „Bridges/ Der Transfer in die Anwendung“).

Das HZI hat diese Herausforderungen frühzeitig erkannt und entwickelt Konzepte, um ihnen wirksam zu begegnen. In den folgenden Abschnitten werden die Strategien vorgestellt, die das HZI und seine Partner verfolgen, um translationale Infektionsforschung zu betreiben und weiterzuentwickeln.

i

Für eine möglichst effektive Translation von Erkenntnissen aus der biomedizinischen Grundlagenforschung in die Anwendung müssen nachhaltige Kooperationsformen zwischen Akademie, Klinik und Industrie – insbesondere zur Entwicklung neuartiger antiinfektiver Therapien – etabliert werden.



1. WIE FUNKTIONIERT TRANSLATIONALE INFEKTIONSFORSCHUNG?

Das HZI versteht sich als Zentrum einer innovationsgetriebenen Infektionsforschung mit besonders ausgeprägter translationaler Orientierung. In den kommenden zehn Jahren wird es signifikante Beiträge zur Bewältigung der gegenwärtigen und künftigen Herausforderungen durch Infektionen leisten.

Die hervorragende inhaltliche und strategische Ausgangsposition des Zentrums, sein Forschungsprogramm sowie seine Konzepte für die kontinuierliche Weiterentwicklung durch Expertise, Infrastruktur und besondere Partnerschaften („Brains“, „Bricks“ und „Bridges“) sind Schlüsselfaktoren für die Erreichung dieses Ziels.

DIE AUSGANGSPOSITION

Wissenschaftler des HZI und seiner Partner erforschen Infektionskrankheiten auf allen Auflösungsebenen, um

ein umfassendes Verständnis der zugrunde liegenden, häufig hochkomplexen Mechanismen zu erlangen. Das übergeordnete Ziel, neuartige Ansätze zur Prävention, Diagnose und Therapie von Infektionserkrankungen zu entwickeln, erfordert dabei das Zusammenwirken einer Vielzahl wissenschaftlicher Disziplinen und Expertisen. Dies betrifft nicht allein die Wissenschaft, sondern schließt auch Fachleute aus Forschungsmanagement und Administration mit ein.

Eine vergleichbare Bündelung von Expertise, die von der Strukturbiologie über Bakteriologie und Virologie bis hin zur Epidemiologie reicht und Bereiche wie Naturstoffforschung und pharmazeutische Forschung, Immunologie, die Entwicklung aussagekräftiger Tiermodelle und systembiologische Modellierungen umfasst, ist nur selten innerhalb eines Forschungszentrums und seines unmittelbaren Umfelds anzutreffen.



Abb. 8: Von Molekülen bis hin zu Bevölkerungsgruppen: Das HZI erforscht das Infektionsgeschehen auf allen „Auflösungsebenen“. Molekularbiologie, Strukturbiologie, Zellbiologie, Tiermodelle und patientennahe Forschung spielen dabei eine zentrale Rolle; Systembiologen und Informatiker modellieren Infektionsprozesse auf allen Ebenen.

Für die Umsetzung seiner Forschungsziele hat das HZI in den zurückliegenden Jahren die folgenden Stärken konsequent ausgebaut, die in dieser Kombination zahlreiche Alleinstellungsmerkmale aufweisen und das Zentrum in die Lage versetzen, wegweisende Impulse für eine translational geprägte Infektionsforschung in Deutschland zu geben:

■ **Exzellente Grundlagenforschung und hohe Interdisziplinarität:** Die Untersuchung grundlegender Mechanismen von Pathogenität und Immunabwehrprozessen zählt ebenso zu den Kompetenzen des HZI wie die langjährige Erfahrung in der Erforschung neuer Antiinfektiva. So wurden in den vergangenen Jahren besonders aussagekräftige Infektionsmodelle etabliert, Infektionsmechanismen bei hoher Auflösung aufgeklärt, grundlegende Prinzipien der Immunität sowie Immunevasionsstrategien der Erreger entschlüsselt, neue Zielstrukturen für die Therapie charakterisiert und neue Immunmodulatoren und Antibiotika-Kandidaten identifiziert und weiterentwickelt.

■ **Integrativer Ansatz:** Experten aus Lebenswissenschaften, Informatik, Pharmazie und Medizin arbeiten am HZI und seinen Partnereinrichtungen gemeinsam an infektionsrelevanten Fragestellungen. Das Portfolio ihrer Forschungsaktivitäten umfasst alle Ebenen eines integrativen Ansatzes aus Grundlagen-, Wirkstoff- und klinisch orientierter Forschung. Zum Zweck des besseren Verständnisses der Wechselwirkungen zwischen Wirt und Erregern untersuchen die Forscher Moleküle und deren Interaktionen, Genome, Zellen und Organismen. Sie klären Mechanismen der Pathogeninvasion und der Immunabwehr auf, modellieren Infektionsprozesse, konzipieren kliniknahe Forschungsprojekte, leisten Beiträge zu (prä)klinischen Studien im Rahmen von Produktentwicklungsprojekten und forschen unter Einbeziehung spezieller Patienten- und Bevölkerungskohorten. Das am HZI und in seinem Partner-Netzwerk gebündelte Know-how schafft Synergien und eröffnet den Wissenschaftlern einzigartige Möglichkeiten, Beiträge zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu leisten.

■ **International herausragende Kompetenz in der**

Wirkstoffforschung: Der überwiegende Anteil der in der Humanmedizin genutzten Antibiotika leitet sich aus mikrobiellen Naturstoffen ab. Experten gehen davon aus, dass der Fundus an potenziellen Antiinfektiva dieser Art noch nicht ausgeschöpft, das Auffinden neuer Wirkstoffklassen aber technisch deutlich anspruchsvoller geworden ist. Das HZI hat mit der Erforschung von Naturstoffen wie keine andere Forschungseinrichtung über viele Jahre hinweg Erfahrungen gesammelt und betreibt heute Naturstoffforschung und pharmazeutische Forschung auf international herausragendem Niveau. Das Ziel ist dabei die Entdeckung und Weiterentwicklung weiterer natürlicher Substanzen mit antiinfektiven Eigenschaften. Dabei hilft die Aufklärung der Biosynthesewege in den Naturstoffproduzenten und ihrer genetischen Grundlagen, um natürlich vorkommende Moleküle mit Hilfe der synthetischen Biologie zu modifizieren und neue sowie gezielt veränderte chemische Grundstrukturen zu erzeugen.

■ **Forschungsstarke klinische Kooperationspartner:**

Im Sinne der Translation nutzen Wissenschaftler am HZI die Möglichkeiten der Zusammenarbeit mit exzellenten klinischen Partnereinrichtungen, insbesondere der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Als eine der führenden deutschen Universitätskliniken auf dem Feld der Infektionsmedizin verfügt die MHH über eine besondere Kompetenz auf zahlreichen Gebieten, die für die Forschung des HZI relevant sind. Große Patientenkohorten im Bereich der regenerativen Medizin, einschließlich der Transplantation, bieten die Möglichkeit, wertvolle Erkenntnisse über besonders infektionsgefährdete Patientengruppen im klinischen Alltag zu gewinnen. Im Jahr 2008 gründeten HZI und MHH gemeinsam das TWINCORE in Hannover, um die translationale Infektionsforschung zu stärken (→ „Bricks/Klinisch orientierte Forschung“). In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität (OVGU) in Magdeburg werden infektionsbedingte Entzündungsprozesse sowie ihre Rolle bei neurologischen Erkrankungen beforscht. Um klinische Expertise stärker am Zentrum zu etablieren, wur-



den gemeinsam mit der MHH und der OVGU Stellen für Clinician Scientists geschaffen. Auf diese Weise wird Ärzten die Möglichkeit eröffnet, für eine bestimmte Zeit am Zentrum zu forschen. Die Einrichtung eines Clinical Advisory Boards als Beratungsgremium des HZI unterstützt das Zentrum bei Entscheidungen zu Fragestellungen von besonderer klinischer Relevanz.

■ Mitglied des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF):



Das im Jahr 2012 etablierte DZIF umfasst insgesamt 35 Wissenschaftseinrichtungen an sieben Standorten in Deutschland mit herausragender Expertise in der Infektionsforschung. Als eines von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) wurde das DZIF mit dem Ziel gegründet, die translationale Infektionsforschung in Deutschland zu stärken und strategisch auszurichten. In Kooperation mit der Industrie sollen neue Verfahren zur Prävention, Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten entwickelt werden, die national und international als besondere Herausforderungen (Grand Challenges) angesehen werden. Als Helmholtz-Zentrum spielt das HZI innerhalb des DZIF am Standort Hannover-Braunschweig und darüber hinaus eine herausgehobene Rolle, sowohl in administrativer als auch in wissenschaftlicher Hinsicht. Auch künftig sieht sich das HZI in der Verantwortung, dazu beizutragen, dass diese wichtige nationale Initiative verstetigt wird, um ihre gesellschaftlich bedeutenden Ziele langfristig verfolgen und umsetzen zu können. Bereits jetzt bieten sich dem HZI viele neue und einzigartige Kooperationsmöglichkeiten innerhalb des DZIF.

■ Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft:



Gemeinsam mit den anderen Zentren der Helmholtz-Gemeinschaft, der größten außeruniversitären Forschungsorganisation in Deutschland, trägt das HZI durch strategisch-programmatisch ausgerichtete Spitzenforschung zur Lösung großer und

drängender Fragen von Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft bei. Wie sieben weitere Zentren gehört es dem Forschungsbereich Gesundheit an, der die Ursachen und die Entstehung der großen Volkskrankheiten erforscht, um neue Strategien für deren wirksame Vorbeugung und rechtzeitige Diagnose sowie für effektive Therapien zu entwickeln. Im Forschungsbereich und darüber hinaus setzen Helmholtz-Zentren in übergreifenden Forschungsvorhaben Know-how und Infrastrukturen synergistisch ein, um diese Mission bestmöglich erfüllen zu können. So trägt das Programm „Infektionsforschung“ zu verschiedenen Querschnittsthemen bei, darunter Wirkstoffforschung, Struktur- und Systembiologie, Metabolische Dysfunktion und Synthetische Biologie. In virtuellen Instituten und programmübergreifenden Querschnittsverbänden, wie der Initiative „iMed“ zur personalisierten Medizin, leisten die Zentren gemeinsam Beiträge zu Forschungsbereichen mit hoher klinischer Relevanz. Dazu zählen auch langfristig angelegte und gemeinsam umgesetzte Großprojekte wie etwa die größte prospektive Gesundheitsstudie in Deutschland, die Nationale Kohorte⁴⁰. Mit dem Helmholtz-Zentrum München (HMGU) besteht eine enge Zusammenarbeit in der Wirkstoffforschung, gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) untersucht das HZI die Zusammenhänge zwischen Infektionen und Krebs. Ziel einer Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) ist die Aufklärung des Einflusses von Infektion und Inflammation auf neurodegenerative Prozesse.

■ **HZI als attraktiver Partner:** Zu den spezifischen Stärken des HZI zählt die enge Zusammenarbeit mit klinischen und akademischen Partnern. Insbesondere sind hier – neben den erwähnten klinischen Kooperationspartnern, der MHH und der Medizinischen Fakultät der OVGU – zu nennen: die Technische Universität (TU) Braunschweig, die Universität des Saarlandes (UdS), die Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo), die Leibniz Universität Hannover (LUH), das Leibniz-

⁴⁰ Informationen zur Studie: <http://www.nationale-kohorte.de>



Institut Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) sowie das Robert Koch-Institut (RKI). Dieses leistungsfähige Partnernetzwerk sowie die Kontinuität und Struktur eines öffentlich geförderten Forschungszentrums ermöglichen es dem HZI, langfristige und risikoreiche Forschungsansätze zu verfolgen und Innovationslücken zu schließen. Gerade diese hohe wissensgetriebene Innovationskraft macht das HZI selbst zu einem attraktiven Partner, nicht nur im genannten akademischen Umfeld, sondern insbesondere auch für pharmazeutische Unternehmen, um in gemeinsamen Projekten die Entwicklung neuer antiinfektiver Medikamente zu ermöglichen.

i

Zu den charakteristischen Stärken des HZI zählen Interdisziplinarität und integrative Forschungsansätze, herausragende Kompetenzen insbesondere in der Erregerforschung, Immunologie und Wirkstoffforschung sowie die Einbindung in leistungsfähige Partnerschaften und Netzwerke. Diese in ihrer Kombination einzigartigen Stärken versetzen das Zentrum in die Lage, der translationalen Infektionsforschung künftig richtungweisende Impulse zu geben.

DAS FORSCHUNGSPROGRAMM

Wissenschaftler des HZI und seiner Partner haben gemeinsam das international kompetitive Helmholtz-Programm „Infektionsforschung“ entwickelt. Es legt die Richtung für die weitere Entwicklung des Zentrums und seiner Forschungsschwerpunkte fest (Abb. 9). Seine Ziele orientieren sich dabei auch an dem Bedarf, den die Bundesregierung für die Gesundheitsforschung erkannt und in förderpolitischen Dokumenten festgehalten hat⁴¹.

In Übereinstimmung mit den forschungspolitischen Vorgaben des Bundesministeriums für Bildung und Forschung für den Forschungsbereich Gesundheit der Helmholtz-Gemeinschaft legt es besonderes Gewicht auf translationale Ansätze, Konzepte für eine individualisierte Medizin sowie die Vernetzung mit anderen Helmholtz-Zentren ebenso wie mit universitären Partnern.

Das Programm gliedert sich in die drei thematischen Schwerpunkte (Topics) „Bakterielle und virale Erreger“, „Immunantwort und -interventionen“ sowie „Antiinfektiva“. Über alle drei Topics hinweg konzentrieren sich die Forschungsaktivitäten auf ausgewählte, klinisch relevante Krankheitserreger („Fokuspathogene“), für deren Erforschung das HZI besonders gut aufgestellt ist. Im Mittelpunkt stehen dabei chronische virale Infektionen, vor allem mit Hepatitis- und Herpesviren, Infektionen mit antibiotikaresistenten bakteriellen Erregern wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* und *Staphylococcus aureus*, gastrointestinale bakterielle Infektionen zum Beispiel mit Enterobacteriaceae und *Clostridium difficile* sowie respiratorische virale Infektionen, beispielsweise mit Influenzaviren. Neben letzteren spielen auch die häufig gemeinsam mit ihnen auftretenden bakteriellen Ko-Infektionen eine zentrale Rolle.



Abb. 9: Drei Topics und verbindende Fokusthemen: Das Forschungsprogramm des HZI.

Ausschlaggebende Kriterien bei der Auswahl waren klinische Relevanz der zugrunde liegenden Pathogene, vorhandene Expertise am HZI und bei seinen Partnern (insbesondere MHH und DZIF), wissenschaftliche Exzellenz sowie eine optimale Positionierung innerhalb der deutschen Infektionsforschungslandschaft.

41 1.) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF, 2010), Rahmenprogramm Gesundheitsforschung der Bundesregierung.

2.) Bundesministerium für Gesundheit / Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft / Bundesministerium für Bildung und Forschung (2015), DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier.

3.) Die Bundesregierung (2015), Abschlusserklärung G7-Gipfel.

BAKTERIELLE FOKUSPATHOGENE

Erreger	Verbreitete bzw. klinisch relevante Resistenzen
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin (MRSA)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Carbapenem (Metallobetalaktamase-Bildner/MBL)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	konstitutionell gegen mehrere Penicilline und Cephalosporine
<i>Enterobacteriaceae</i>	Extended-Spectrum-Betalaktamase-Bildner (ESBL), resistent gegen Penicilline und Cephalosporine
<i>Clostridium difficile</i>	u. a. Erythromycin, Clindamycin

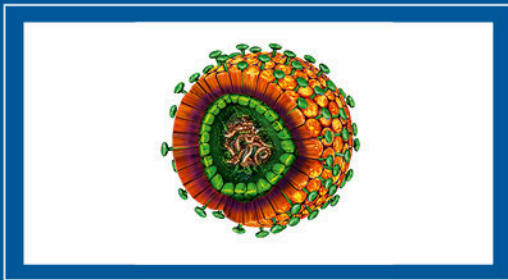
VIRALE FOKUSPATHOGENE

Erreger	Besondere Herausforderung
Hepatitisviren	akute und chronische Erkrankungsform, chronische Persistenz, Auslöser von Folgeerkrankungen
Herpesviren (Schwerpunkt: Zytomegalievirus, CMV)	weite Verbreitung, chronische Persistenz, Auslöser von Folgeerkrankungen, Reaktivierung nach Immunsuppression
Erreger respiratorischer Infektionen (z. B. Influenzaviren)	hohes Pandemiepotenzial, hohe Variabilität, Ko-Infektionen



Das Programm „Infektionsforschung“ legt die künftige Richtung der Forschung am HZI fest. Es deckt die Schwerpunkte „Erreger“, „Immunität“ und „Antiinfektiva“ ab. Im Rahmen dieser übergeordneten Bereiche konzentriert sich das HZI auf die Erforschung und Bekämpfung ausgewählter Krankheitserreger mit hoher klinischer Relevanz.

FORSCHUNGS-HIGHLIGHTS: AKTUELLE ERFOLGSBEISPIELE AUS DEM HZI



In der bislang umfangreichsten systematischen Analyse zu Hepatitis B-Viren (HBV) zeigten Epidemiologen des HZI, wie hoch die weltweite Krankheitslast durch Hepatitis B tatsächlich ist – und wie ungleich unterschiedliche Regionen der Welt betroffen sind, mit einer Prävalenz von mehr als 20 Prozent in manchen Teilen Afrikas. Insgesamt leiden nach Schätzungen knapp 250 Millionen Menschen an chronischen HBV-Infektionen.

(Bildquelle Abbildung rechts: Erskine Palmer, CDC)
Schweitzer et al., *The Lancet* (2015) doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.

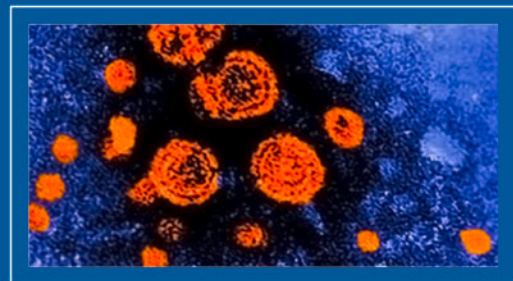


Regulatorische T-Zellen (Tregs) sind wichtige Kontrolleure des Immunsystems. HZI- und TWINCORE-Wissenschaftler fanden heraus, wie sich ihre Reifung und Differenzierung durch Wirkstoffe beeinflussen lassen – Wissen, das dabei helfen kann, Immunantworten gezielt zu modulieren.

Milanez-Almeida et al., *Eur J Immunol.* (2015) 45: 153.
Khailaie et al., *J Immunol.* (2014) 193: 5983.
Huang et al., *Eur J Immunol.* (2014) 44: 460.
Berod et al., *Nat Med.* (2014) 20: 1327.

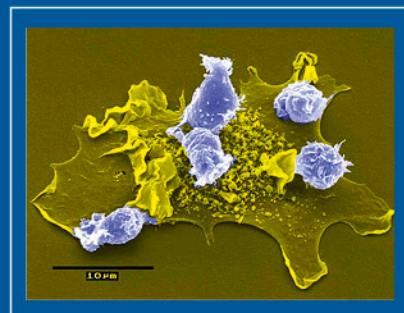
Wissenschaftler von HZI und TWINCORE gewannen zahlreiche neue Erkenntnisse über die Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion. Ihre Forschungen über den Zelleintritt des Erregers und seine Wirtsspezifität (Speziestropismus) schufen unter anderem die Grundlagen für die Entwicklung neuer Kleintiermodelle für HCV-Infektionen. Dies eröffnet die Möglichkeit der Entwicklung von Impfungen gegen den Erreger.

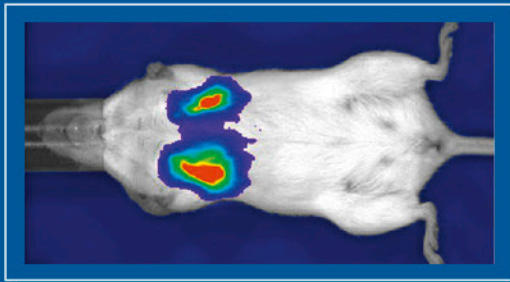
Nandakumar et al., *Gastroenterology* (2013) 145: 6.
Frentzen et al., *Hepatology* (2014) 59: 1.



Forscher des HIPS und des TWINCORE klärten auf, welche genetischen Voraussetzungen und welche Regulationsmechanismen dem pathogenen Bakterium *Pseudomonas aeruginosa* die Biofilm-Bildung ermöglichen. Sie konnten diese blockieren, indem sie den biochemischen Signalaustausch zwischen den Bakterien unterbanden – ein erster Schritt zur Entwicklung eines spezifisch wirkenden Antiinfektivums.

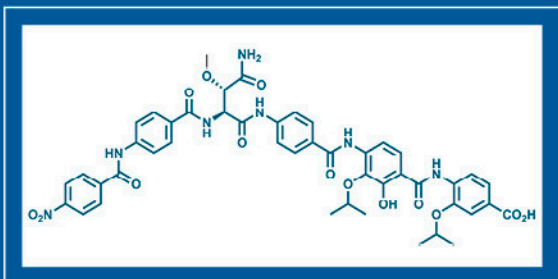
Lu et al., *Angew Chem.* (2014) 53: 1109.
Blanka et al., *Sci Signal.* (2015) 8: 372.





Für die Eindämmung von Epidemien, gerade in Entwicklungsländern, wäre es ein erheblicher Fortschritt, alternative Wege für die Verabreichung von Impfstoffen zu finden. Wissenschaftler des HZI und des HIPS konnten zeigen, dass es im Mausmodell möglich ist, durch Aufbringen von Impfstoffen auf die Haut signifikante Immunantworten auszulösen. Dazu werden Antigene auf Nanopartikeln fixiert und mit Adjuvantien kombiniert. In Zukunft ist damit ein „Impfen durch Eincremen“ vorstellbar.

Mittal et al., *J Control Release*. (2015) 206: 140.



Das CRISPR/Cas-System, das Bakterien zur Abwehr von Viren nutzen, wurde innerhalb kürzester Zeit zu einem einzigartigen molekularen Werkzeug zur Genomeditierung weiterentwickelt, das seitdem weltweit Verbreitung findet. Diese bahnbrechende Entdeckung durch eine HZI-Wissenschaftlerin wurde mit zahlreichen renommierten Wissenschaftspreisen gewürdigt.

Doudna & Charpentier, *Science* (2014) 346: 6213.
Heckl & Charpentier, *Mol Cell*. (2015) 58: 560.

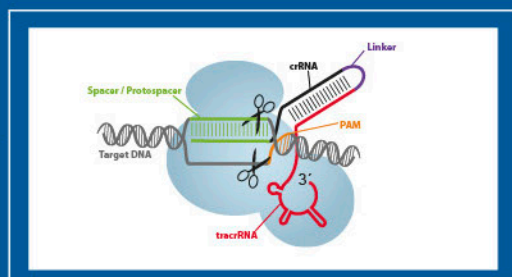
Virologen und Immunologen am HZI haben zur Aufklärung des Wechselspiels zwischen Virus und Wirt beigetragen und dabei die Schlüsselfunktion der Interferone untersucht. Damit werden neue Zielstrukturen für Antiinfektiva offengelegt und Vakzinierungsstrategien verbessert.

Nair et al., *PLoS Pathog.* (2014) 10: e1003999.
Dag et al., *PLoS Pathog.* (2014) 10: e1003962.
Rand et al., *Nucleic Acids Res.* (2014) 42: e109.
Anggakusuma et al., *Hepatology* (2015) 62: 702.



Wirkstoffforscher an HIPS und HZI entdeckten neue Antibiotika-Kandidaten, beispielsweise die Cystobactamide, die gegen besonders schwer zu bekämpfende gramnegative Erreger eingesetzt werden könnten. Gemeinsam mit Partnern aus der pharmazeutischen Industrie optimierten sie das Griselimycin, das gegen den Tuberkulose-Erreger wirkt, und klärten, unter anderem mit strukturellen Methoden, dessen Wirkmechanismus auf.

Baumann, et al., *Angew Chem.* (2014) 53: 14605.
Kling et al., *Science* (2015) 348: 1106.



BBB

BRAINS, BRICKS, BRIDGES

Wissenschaftliche Expertise („Brains“), erstklassige Infrastruktur („Bricks“) und Kooperationen mit exzellenten Partnern sowie der Transfer in die Anwendung („Bridges“) werden auch künftig die Schwerpunkte der strategischen Weiterentwicklung des HZI bilden. Für eine erfolgreiche translationale Infektionsforschung sind spezifische Maßnahmen und Initiativen in allen drei Bereichen erforderlich. Dafür hat das HZI langfristige Konzepte entwickelt.

Brains: *Die besten Talente für die Infektionsforschung*

Neben der Sicherung der wissenschaftlichen Exzellenz auf internationalem Niveau ist es das wichtigste Ziel der Personalentwicklung am HZI, zunehmend Qualifikationen für den wissenschaftlichen Austausch zwischen Grundlagenforschung, Klinik und Industrie zu schaffen und auszubauen. Dazu müssen disziplinenübergreifend neue Wege beschritten werden.

Bei Neubesetzungen in der Forschung spielt neben der wissenschaftlichen Exzellenz der Kandidaten auch die strategische Passform ihrer Forschung stets eine wichtige Rolle. In der Forschung wird das HZI auf diese Weise seine Schwerpunkte ausbauen, aber auch gezielt neue, für die Ausrichtung des Zentrums relevante Felder erschließen. Eine ausgewogene Mischung aus Abteilungen und Arbeitsgruppen, die von erfahrenen Wissenschaftlern geleitet werden, sowie Nachwuchsgruppen hat sich am Zentrum gut bewährt. Nachwuchsgruppen bieten ausgewählten jungen Talenten die Möglichkeit, fünf bis sieben Jahre mit exzellenter Ausstattung in einem stimulierenden Umfeld zu forschen und sich damit für Karrieren außerhalb wie innerhalb des Zentrums weiter zu qualifizieren. Leitende Wissenschaftler des HZI sind in der Re-

gel mit Partneruniversitäten kooperierende Professoren oder Dozenten und beteiligen sich aktiv an der Lehre sowie an gemeinsamen Drittmittel- und Ausbildungsprogrammen.

Um Fragestellungen von klinischer Relevanz zu bearbeiten, ist der enge Austausch mit Klinikern essenziell. Koberufungen von erfahrenen und jungen Klinikern, die Schaffung von klinischen Expertengremien sowie entsprechende Trainingsangebote für Naturwissenschaftler verfolgen das Ziel, diesen Austausch zu intensivieren. HZI und TWINCORE haben dazu in den vergangenen Jahren gemeinsam mit der MHH und dem Universitätsklinikum Magdeburg erfolgreich verschiedene Maßnahmen entwickelt: Clinician Scientists erhalten die Möglichkeit, zeitweise von ihren klinischen Verpflichtungen entbunden zu werden, um sich der Infektionsforschung im Labor zu widmen. Die Einrichtung eines Clinical Advisory Boards als Bestandteil des Wissenschaftlichen Beirats des HZI hat wesentlich zur Fokussierung des Forschungsprogramms auf klinisch relevante Erreger (Fokuspathogene) beigetragen. Ein Clinical Director wird künftig die zunehmend an Bedeutung gewinnenden klinischen Aspekte noch stärker in die strategische Ausrichtung des Zentrums einfließen lassen. Die Einbeziehung von klinischen Fragestellungen in das Curriculum der mit den Universitätskliniken gemeinsam betriebenen Graduiertenschulen ermöglicht es Naturwissenschaftlern, sich ein vertieftes Verständnis kliniknaher Fragestellungen anzueignen.

Die Rekrutierung von wissenschaftlichen Experten mit langjähriger Industrieerfahrung ist insbesondere für die Wirkstoffforschung essenziell. Sie ermöglicht es einerseits, das hochspezifische Know-how im akademischen Umfeld aufzubauen und vielversprechende Produktkandidaten entlang der Wertschöpfungskette weiterzu-





Abb. 10: Integrierter Ansatz: Auch die Rekrutierungs- und Personalentwicklungsstrategie des Zentrums verfolgt das Ziel, Grundlagenforschung, Wirkstoffforschung und klinisch orientierte Forschung zusammenzuführen.

entwickeln, andererseits erleichtert sie durch persönliche Kontakte und Netzwerke Kooperationen zwischen dem Zentrum und der pharmazeutischen Industrie.

Zur Schaffung einer Translationskultur bedarf es darüber hinaus der Definition und Etablierung geeigneter Erfolgsindikatoren. So werden bei Forschungsprojekten neben der Publikations- und Drittmittelstatistik Patente sowie der Fortschritt entlang der Stufen der Wertschöpfungskette als Erfolgskriterien berücksichtigt.

Konkrete Aus- und Weiterbildungsangebote, wie sie beispielsweise die Translationsallianz in Niedersachsen (TRAIN) unter Mitwirkung des HZI konzipiert, werden für die Personalentwicklung am Zentrum ebenso genutzt wie die Vorbildfunktion etablierter Wissenschaftler und spezifische Anreizsysteme.

Schließlich muss sich die translationale Ausrichtung des Zentrums auch in Rekrutierungen für den administrativen Bereich widerspiegeln, um sich bietende neue Chancen

zu nutzen und dadurch die Wissenschaft im Zentrum bestmöglich zu unterstützen.



Um die Grundlagenforschung mit der Entwicklung von Ansätzen in Prophylaxe, Therapie und Diagnostik von Infektionserkrankungen zu verknüpfen, investiert das HZI in die Gewinnung der besten Talente und in die Ausbildung der nächsten Generation von translational ausgerichteten Infektionsforschern. Insbesondere entwickelt das HZI kontinuierlich neue Wege, um Expertise aus Klinik und Industrie gezielt für das Zentrum zu gewinnen.



Bricks: Erstklassige Forschungsinfrastrukturen

Neueste Technologien, eine international wettbewerbsfähige Infrastruktur und deren stetige Weiterentwicklung sind unerlässliche Voraussetzungen, um international herausragende Ergebnisse zu erzielen und gleichzeitig exzellente Köpfe und attraktive Forschungspartner für das Zentrum zu gewinnen. Neue Infrastrukturmaßnahmen werden das Portfolio des HZI vervollständigen und die Erschließung zukunftsreicher neuer Forschungsfelder ermöglichen.

a. Infektionsbiologische Grundlagenforschung

Um für die Herausforderungen einer stark experimentell ausgerichteten Infektionsforschung optimal gerüstet zu sein, hat das HZI seine Infrastruktur konsequent erweitert und gemeinsam mit seinen Partnern strategisch weiterentwickelt. Eine Reihe von Einrichtungen (technische Anlagen, Großgeräte), die bereits aufgebaut wurden oder in den bevorstehenden Jahren geschaffen werden, ermöglicht die enge Verzahnung der Grundlagenforschung mit Klinik und Wirkstoffentwicklung.

- Mit einer Erweiterung der Laborflächen, der Umrüstung eines ganzen Laborgebäudes auf den Sicherheits-



Modernster Standard: Infektionsforschungs-Labore am HZI.

standard S2, der Modernisierung von Genomik- und Proteomik-Facilities und Techniken für die Bildgebung auf verschiedensten Ebenen hat das HZI die Voraussetzungen für eine moderne Infektionsforschung auf hohem technischem Niveau geschaffen.

- S3-Labore ermöglichen die Forschung an hochpathogenen, unter anderem über die Luft übertragbaren Keimen, auch innerhalb der tierexperimentellen Einrichtungen. Diese zählen zu den modernsten in Europa, halten mehrere Hundert Zuchtlinien und ermöglichen die Arbeit mit anspruchsvollen Mausmodellen zum Studium der Interaktionen zwischen Erregern und Wirt.
- In der Strukturbiologie beteiligt sich das HZI als Partner an der Etablierung einer bedeutenden überregionalen Forschungseinrichtung, des im Bau befindlichen Zentrums für strukturelle Systembiologie (CSSB) auf dem Campus des Deutschen Elektronensynchrotrons DESY in Hamburg. Das CSSB wird einzigartige Technologien zur hochauflösenden Strukturanalyse von Biomakromolekülen unter Nutzung von leistungsfähiger Synchrotronstrahlung und neuartigen Röntgenlaserquellen zur Verfügung stellen, die Strukturbiologen gezielt zur Aufklärung komplexer Infektionsprozesse nutzen werden.
- Im Braunschweiger Zentrum für Systembiologie BRICS (→ „Auf dem Weg zur quantitativen Biologie“) arbeiten Forschungsgruppen des HZI und der TU Braunschweig gemeinsam an systembiologischen und systemmedizinischen Fragestellungen. Die enge Zusammenarbeit von Infektionsforschern, Bioinformatikern und Experten für Modellierung ermöglicht eine sinnvolle Integration und Interpretation komplexer biologischer Datensätze. Die Forscher im BRICS analysieren Infektionsprozesse mit bioinformatischen und biostatistischen Verfahren. Die Resultate werden in quantitative Modelle für die Dynamik der Entstehung und Entwicklung von Krankheiten eingehen und dazu dienen, künftig Vorhersagen über Krankheitsverläufe und optimierte Behandlungsstrategien zu treffen.

■ Ein neu zu etablierendes Helmholtz-Institut für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) in Würzburg, das sich derzeit in einem frühen Planungsstadium befindet, soll als gemeinsame Einrichtung des HZI und der Universität Würzburg die Rolle von nichtkodierenden RNA-Molekülen bei Erregern und im Wirt hinsichtlich Entstehung, Verlauf und Therapie von Infektionen untersuchen. Damit würde das HIRI völlig neue Möglichkeiten der Prävention und Therapie eröffnen. (→ „Innovationsträchtige Felder der Infektionsforschung“).

b. Klinisch orientierte Forschung

Mit seiner besonderen Infrastruktur für die klinisch orientierte Forschung schafft das HZI zusammen mit seinen Partnern die Voraussetzungen dafür, dass Grundlagenforscher und Mediziner gemeinsame Projekte planen und durchführen können, die der Aufklärung wichtiger Prozesse bei Infektionskrankheiten im Menschen dienen.

■ Das **TWINCORE** in Hannover: In dem 2008 von HZI und MHH gemeinsam gegründeten Translationszentrum arbeiten Grundlagenforscher Seite an Seite mit Medizinern. Dies ermöglicht es Grundlagenforschern, klinisch relevanten Fragestellungen nachzugehen, und eröffnet Medizinern den Zugang zu neuesten Analysemethoden. Darüber hinaus können durch die



Der Translation gewidmet: Das TWINCORE in Hannover

räumliche Nähe von TWINCORE und MHH gemeinsame Studien mit Patientenmaterialien konzipiert und durchgeführt werden, um für den Menschen relevante Mechanismen bei Infektionserkrankungen aufzuklären. Auf dieser Basis kann beispielsweise untersucht werden, warum verschiedene Menschen auf Infektionen sehr unterschiedlich reagieren. Erkenntnisse hierzu stellen die Grundlage für die Etablierung einer zunehmend individualisierten Infektionsmedizin (→ „Individualisierte Infektionsmedizin“) dar.

■ Das gemeinsam mit der MHH und dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) etablierte **klinische Studienzentrum (Clinical Research Centre) CRC** in Hannover ermöglicht künftig frühe („First-in-Human“) klinische Studien zur Erprobung neuer Medikamente und Therapieansätze. Darüber hinaus arbeiten Epidemiologen des HZI dort an Projekten wie der Langzeit-Bevölkerungsstudie „Nationale Kohorte“. Das CRC wird das HZI und andere Einrichtungen in der Region in die Lage versetzen, die Translation eigener Forschungsprojekte voranzutreiben. Dies wird auch Industriekooperationen fördern, um in den kommenden zehn Jahren die translationale Infektionsforschung im Sinne einer optimierten Wertschöpfung auszubauen.

■ **Kliniken** im Partnernetzwerk des HZI: Infrastrukturen von Kliniken, mit denen das HZI gemeinsam an Schwerpunktthemen forscht, können zum Teil von HZI-Wissenschaftlern mitgenutzt werden. Sie ermöglichen HZI-Wissenschaftlern Zugang zu Patientenmaterialien und medizinischem Know-how, insbesondere im Zusammenhang mit klinisch relevanten immunologischen Fragestellungen sowie mit der Erforschung der erwähnten Fokuspathogene des HZI. Neben dem bedeutendsten Partner MHH zählen hierzu unter anderem das Klinikum der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, die Universitätskliniken des DZIF sowie das Klinikum Braunschweig. Auf Grund der strategischen Ausrichtung des HZI auf translationale Infektionsforschung werden diese Kooperationen in den kommenden Jahren weiter an Bedeutung gewinnen.

c. Wirkstoffforschung

Technik und Laborausstattung der am HZI intensiv betriebenen Wirkstoffforschung sollen in den kommenden Jahren weiter ausgebaut werden. So werden das HZI und seine Partner im Jahr 2018 über vier hochmoderne Wirkstoffforschungszentren in Braunschweig, Hannover und Saarbrücken verfügen. Eine Erweiterung der Naturstoffbibliotheken und der Fermentationskapazitäten soll künftig die Leistungsfähigkeit der Standorte zusätzlich steigern, um ihre einzigartige Expertise und Interdisziplinarität noch stärker entfalten zu können.

■ Das **Helmholtz-Institut für pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS)** in Saarbrücken: Das HIPS wurde im Jahr 2009 gemeinsam mit der Universität des Saarlands (UdS) gegründet, die in der pharmazeutischen Forschung traditionell hervorragend aufgestellt ist. Im August 2015 wurde der Neubau des Instituts bezogen. Gemeinsam mit Gruppen am HZI-Standort Braunschweig suchen Wissenschaftler am HIPS neue antiinfektive Naturstoffe, optimieren sie für die pharmazeutische Anwendung und führen sie über medizinisch-chemische Verfahren und die Entwick-



Neubau für die pharmazeutische Forschung: Das im Jahr 2015 fertiggestellte Gebäude des HIPS in Saarbrücken.

lung geeigneter Formulierungen zur Optimierung der Wirkstoffverabreichung an präklinische und klinische Studien heran. Mit rationalen Ansätzen werden nicht nur Naturstoffe, sondern auch synthetische Moleküle identifiziert und optimiert, um Zielstrukturen aus der Infektionsforschung zu adressieren.

■ **Niedersächsische Wirkstoffzentren DRFG und BMWZ:** Ein neues Zentrum für Wirkstoff- und Funktionelle Genomforschung (DRFG) wird in den kommenden Jahren auf dem Campus des HZI entstehen und neueste Technologien für die Wirkstoffforschung und die Chemische Biologie nutzbar machen. Der Baubeginn ist für Ende 2015 geplant. Es soll in enger Verflechtung mit dem 2014 in Betrieb genommenen Biomolekularen Wirkstoffzentrum BMWZ auf dem Campus der Leibniz Universität Hannover (LUH) kooperieren, dessen Hauptexpertise auf der chemischen Synthese komplexer Naturstoffe liegt.

■ Eine engere Anbindung der HZI-Wirkstoffforschung an das ebenfalls neu entstehende **Zentrum für Pharmaverfahrenstechnik (PVZ)** der TU Braunschweig wird das Forschungsspektrum des HZI um besondere verfahrenstechnische und ingenieurwissenschaftliche Aspekte erweitern.

Das BMWZ mit seinem Schwerpunkt in der Synthesechemie, das DRFG mit Fokus auf Chemischer Biologie, das PVZ, in dem die Verfahrenstechnik im Mittelpunkt steht, und das HIPS als Zentrum für pharmazeutische Forschung werden damit alle für die Wirkstoffentwicklung notwendigen Kompetenzen vereinen.

Die leistungsfähige Bündelung von synergistisch eng miteinander verzahnten, hochmodernen Wirkstoffforschungseinrichtungen wird, wenn sie mit Fertigstellung des DRFG vollendet ist, in Europa einmalig sein. Der Aufbau dieses Netzwerks wird in den kommenden Jahren die verstärkte Entwicklung neuartiger therapeutischer Interventionen ermöglichen (→ „**Therapeutische Interventionen**“).

d. Auf dem Weg zur quantitativen Biologie

Die synergistische Nutzung großer Datenmengen aus sehr unterschiedlichen Quellen wird in den kommenden Jahren die Lebenswissenschaften fundamental verändern. Neue Technologien, zunehmende Automatisierung und Miniaturisierung führen zu exponentiell wachsenden Datenmengen („Big Data“). Insbesondere die Omics-Technologien, also Genom-, Proteom- und Metabolomanalytik⁴², aber auch Bildanalyse, Strukturbiologie und Epidemiologie tragen zu dieser Datenflut bei. Die Erhebung der entsprechenden Daten hat das Ziel, biologische Systeme möglichst in ihrer Gesamtheit zu erfassen. Erst durch ihre sinnvolle Verknüpfung entsteht ein Gesamtbild, das grundlegend neue Erkenntnisse zu Tage fördert. Im medizinischen Bereich bietet sich dadurch die Chance, innovative Ansätze in Therapie und Diagnostik zu entwickeln, die sich mit klassischen Methoden nicht erschließen. Die sogenannte Systemmedizin wird insbesondere bei der Entwicklung der personalisierten Medizin eine zentrale Rolle spielen (→ „Individualisierte Infektionsmedizin“).

Die systembiologische und -medizinische Herangehensweise erfordert nach Einschätzung des HZI kontinuierliche Investitionen in moderne IT-Infrastrukturen, deren Ausbau in den kommenden Jahren mit hoher Priorität vorangetrieben werden sollte.

Systembiologie und Systemmedizin sind hochgradig interdisziplinär. Nur durch die enge Zusammenarbeit von Infektionsforschern, Bioinformatikern und Experten für Modellierung ist eine sinnvolle Integration und Interpretation der komplexen biologischen Datensätze möglich. Aus diesem Grund ist das HZI maßgeblich an der Etablierung des Braunschweiger Zentrums für Systembiologie (BRICS) beteiligt, das die TU Braunschweig auf ihrem Campus errichtet. Wissenschaftler von TU und HZI werden dort gemeinsam unter einem Dach an systembiologischen und systemmedizinischen Fragestellungen forschen (→ „Bricks/Infektionsbiologische Grundlagenforschung“).

⁴² „Omics“: Sammelbegriff für Genomik, Proteomik, Metabolomik und verwandte Verfahren.



Mathematische und bioinformatische Modelle für die Infektionsforschung: Das Braunschweiger Systembiologie-Zentrum BRICS.

Auch das geplante Centre for Individualised Infection Medicine (CIIM) in Hannover soll sich neuester Technologien und Ansätze in der Bioinformatik bedienen, um die Basis für eine personalisierte Diagnostik und Therapie zu schaffen (→ „Individualisierte Infektionsmedizin“).



Mit langfristigen, strategisch angelegten Aufbaumaßnahmen etabliert das HZI eine Kette von synergistisch agierenden Einrichtungen, die die Erforschung von Infektionen, Immunabwehr und Therapieoptionen „vom Molekül bis zum Patienten“ ermöglichen wird. Weltweit sind nur an wenigen Zentren die Voraussetzungen dafür gegeben, die genannten Bereiche so zu integrieren und damit eine akademisch getriebene Wertschöpfung zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten zu ermöglichen.

Bridges: Brückenschlag in die Anwendung durch starke Kooperationen

Das HZI baut kontinuierlich ein Netzwerk aus eng abgestimmten strategischen Partnerschaften mit Universitäten, Forschungseinrichtungen, Kliniken und pharmazeutischen Unternehmen auf. Oberstes Ziel ist es dabei, durch Synergien optimale Voraussetzungen für einen effizienten Wissenstransfer in die medizinische Anwendung zu schaffen.

a. Vernetztes HZI: Akademische Partner auf regionaler, nationaler und internationaler Ebene

Kooperationen zwischen Wissenschaftlern auf individueller Basis bilden seit jeher das Fundament für erfolgreiche Forschung am HZI. Darüber hinaus verfolgt das Zentrum den strategischen Ausbau seiner institutionellen Partnerschaften auf nationaler und internationaler Ebene.

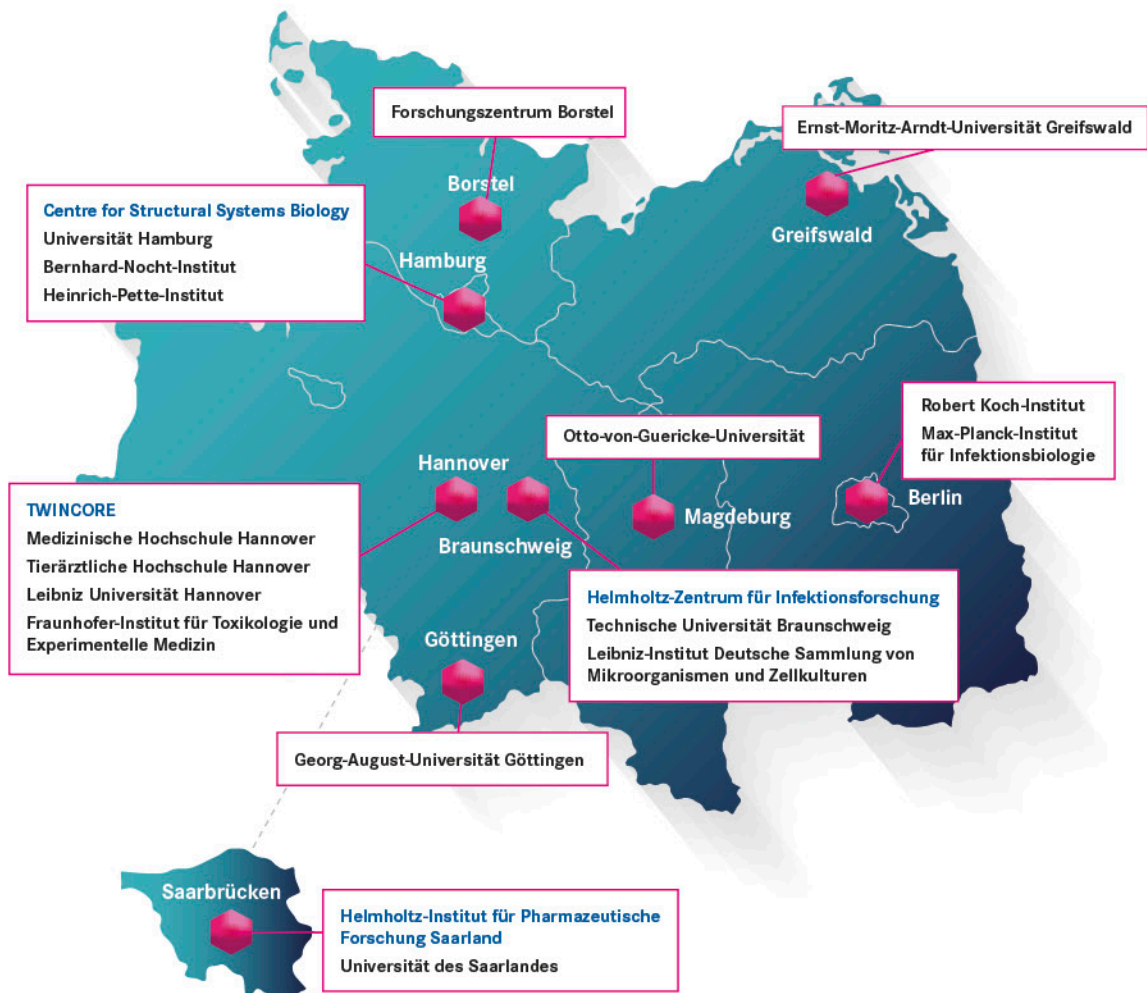


Abb. 11: Starker norddeutscher Verbund: Regionale Partnerschaften des HZI.

Auch künftig wird das HZI im Rahmen **regionaler Kooperationen** Impulse setzen und die Forschungslandschaft im norddeutschen Raum entscheidend mitgestalten. Auf Initiative des HZI wurden bereits mehrere richtungweisende Projekte gemäß den Empfehlungen der Wissenschaftlichen Kommission Niedersachsen (WKN) zur Stärkung der Infektionsforschung in der Region umgesetzt. Dazu zählen die Gründung des CSSB im Rahmen eines Konsortiums norddeutscher Forschungseinrichtungen sowie des Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomforschung (NZMG), eines Netzwerks zur gemeinsamen Nutzung von Infrastruktur und Technologien für die Analyse bakterieller Genome. Viele der an diesen Initiativen beteiligten Einrichtungen sind auch Partner des DZIF.

Wissenschaftlern, insbesondere aus dem norddeutschen Raum, bietet das HZI ein gemeinsames Forum und lädt sie unter anderem regelmäßig zu einem Symposium („North Regio Day on Infection“ NoRDI) zu aktuellen Themen ein. Mit seiner Kompetenz und seinem Engagement trägt das HZI erheblich zur Stärkung der Forschungsregion bei.

Die vom Land Niedersachsen geförderte biomedizinische Translationsallianz in Niedersachsen (TRAIN), in der das HZI als treibende Kraft eine wesentliche Rolle spielt, bündelt das Know-how und die Infrastruktur der universitären und außeruniversitären Forschung für therapeutische Entwicklungen. Diese Interaktionen sollen ausgebaut werden, um die leistungsfähige Infektionsforschungslandschaft im norddeutschen Raum noch besser zu strukturieren und sie auf eine effektive Translation hin zu optimieren.

Auf nationaler Ebene verfügt das Zentrum durch seine besondere Infrastruktur, seine fokussierte Ausrichtung und seine Bereitschaft zur Vernetzung über die besten Voraussetzungen, um auf seinem Gebiet eine integrierende Rolle als Gestalter, Impulsgeber und Technologieführer für die translationale Forschung zu übernehmen. In den nationalen Verbänden und Netzwerken der infektionsrelevanten Gesundheitsforschung will das HZI künftig eine Schlüsselfunktion wahrnehmen. Das Netzwerk des DZIF eröffnet den direkten Zugang zu den profiliertesten

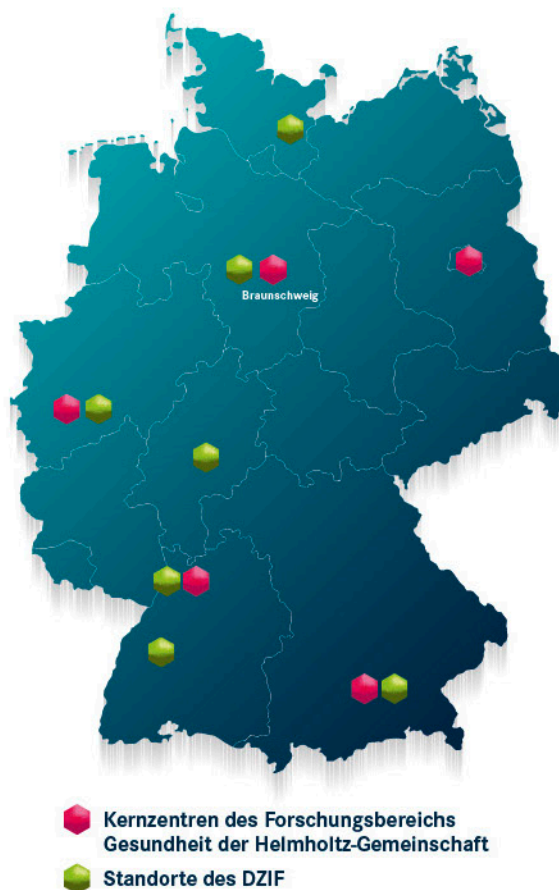


Abb. 12: Deutschlandweit vernetzt: Partner des HZI im DZIF und im Forschungsbereich Gesundheit der Helmholtz-Gemeinschaft.

Kooperationspartnern in allen Teilbereichen der Infektionsforschung. Für die kommenden Jahre sieht sich das HZI innerhalb des DZIF insbesondere in der Rolle eines „Bindeglieds“ zwischen der akademischen Forschung und der pharmazeutischen Industrie.

Die Vernetzung mit anderen Zentren des Forschungsbereichs Gesundheit der Helmholtz-Gemeinschaft soll ausgeweitet werden, insbesondere zur Erforschung der Rolle von Infektionen bei der Entstehung nicht übertragbarer Erkrankungen. Mittelfristig könnten aus Sicht des HZI Helmholtz-Allianzen zu wichtigen übergeordneten

Themen wie „Infektion und Inflammation als Ursache nicht übertragbarer Erkrankungen“ etabliert werden.

International richtet sich das HZI an drei strategischen Kriterien aus:

- **Vernetzung** insbesondere innerhalb der *europäischen Infektionsforschungslandschaft*: Kooperationen auf dieser Ebene ermöglichen es, sich gemeinsam an EU-geförderten Projekten zu beteiligen sowie international ausgerichtete Ausbildungs- und Nachwuchsförderungskonzepte auf den Weg zu bringen (Beispiele: Institut Pasteur in Frankreich sowie Karolinska-Institut Stockholm und Universität Umea in Schweden, mit denen bereits Kooperationen und Forschungsverbünde bestehen).
- **Gezielte Synergien**: Ausgewählte Partner mit international herausragender Expertise in Bereichen, die das Portfolio des HZI sinnvoll ergänzen, werden gezielt in Kooperationen eingebunden (Beispiele: Hepatitis-Forschung mit der University of Alberta in Edmonton, Kanada, Suche nach neuen antimikrobiellen Wirkstoffen unter dem Dach des Shandong University – Helmholtz Joint Institute of Biotechnology SHIB).
- **Brennpunkte**: An Infektionsbrennpunkten von globaler Bedeutung wird das HZI verstärkt gemeinsam mit Partnern vor Ort an Fragestellungen mit Bezug zu Epidemien und ihrer Kontrolle und Bekämpfung arbeiten (Beispiele: Ostasien als Entstehungsort von Influenza-Pandemien; Südafrika mit hohen Fallzahlen bei Infektionskrankheiten).

b. Transfer in die Anwendung

Für die Bewältigung der Herausforderungen beim Transfer von Forschungsergebnissen in die pharmazeutische Entwicklung und klinische Praxis sind strategische Partnerschaften mit Kliniken und der pharmazeutischen Industrie von besonderer Bedeutung.

Anwendungsorientierte Grundlagenforschung

Die Entwicklung neuer und krankheitsspezifischer Infektionsmodelle am HZI trägt dazu bei, dass die Verhältnisse im Menschen besser abgebildet und vorhergesagt werden können. Dadurch lassen sich in der Arzneimittelentwicklung frühzeitig richtungweisende Entscheidungen treffen, was beträchtliche Zeit- und Kosteneinsparungen bei Forschung und Entwicklung zur Folge haben kann. Diese Facette der translationalen Forschung kann von der Industrie allein nur bedingt geleistet werden und ist daher eine der zentralen Aufgaben der akademischen Forschung. Mit häufig auf das Pathogen fokussierten Therapien bieten Infektionsmodelle in Nagern hervorragende translationale Perspektiven für die weitere präklinische und klinische Entwicklung von Antiinfektiva.

Interaktion mit der Klinik

In der Interaktion mit Universitätskliniken spielen Experten, die sowohl über Erfahrung in der Forschung als auch über direkten Patientenbezug verfügen, eine Schlüsselrolle. Diese Expertise gilt es zu einem großen Teil noch zu schaffen: Clinician Scientist-Programme des HZI und seiner Partner verfolgen das Ziel, Mediziner mit den besonderen Anforderungen in der Grundlagenforschung vertraut zu machen (→ „Brains“). Andere Maßnahmen des HZI sowie der Translationsallianz in Niedersachsen TRAIN führen Grundlagenforscher an klinisch relevante Fragestellungen in der Infektionsmedizin heran.

Dynamische Institute mit entsprechender Ausrichtung, an denen das HZI beteiligt ist, dienen als Brücke zwischen Grundlagenforschung und Klinik und damit als Experimentierfeld für kliniknahe Forschung. Mit dieser Intention wurde das TWINCORE gegründet, das künftig durch das geplante CIIM (→ „Individualisierte Infektionsmedizin“) eine inhaltliche und räumliche Erweiterung erfahren wird.

Akademische Verbünde aus forschenden und klinischen Einheiten wie die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG), darunter das DZIF, haben eine Vorreiterfunktion für die Entwicklung innovativer, öffentlich

geförderter Kooperationsformen zur Stärkung der Translationsforschung.

Interaktion mit der Industrie

Um den Aufbau von Kooperationen voranzutreiben, setzt das HZI verstärkt auf Partnerschaften mit der pharmazeutischen Industrie. Hier werden kontinuierlich projektbezogene Interaktionen gepflegt, sowohl mit großen als auch kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) der Pharmabranche sowie, soweit erforderlich, mit Contract Research Organizations (CRO). Ein mit internen und externen Experten besetztes „Screening Panel“ überwacht den Fortschritt von Projekten in der Wirkstoffentwicklung innerhalb des HZI und gibt Empfehlungen über deren Priorisierung und Durchführung ab, auch im Hinblick auf die Patentierbarkeit der Ergebnisse und mögliche Industriekooperationen. Das HZI betreibt einen aktiven Technologietransfer und unterhält ein Portfolio von Schutzrechten für Wirkstoffkandidaten.

Präklinische Entwicklungsphasen zur Evaluierung von Produktkandidaten müssen erfolgreich durchlaufen werden, um die klinische Phase I zu erreichen. Eine Schlüssel-funktion kommt dabei der Analyse der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik (PK/PD) zu; ADME-Studien, Toxikologie und Sicherheitspharmakologie sowie schließlich die GMP-Produktion von klinischem Prüfmaterial stellen entscheidende Schritte dar. Hier bringt das HZI seine leistungsfähigen Infektionsmodelle, seine Infrastrukturen und seine Expertise in Medizinalchemie und pharmazeutischer Forschung in Kooperationen ein, setzt aber auch auf Partner wie das Fraunhofer ITEM, auf CROs und die pharmazeutische Industrie. Aus Fördermitteln des DZIF hat das Zentrum in kompetitiven Vergabeverfahren Projekt-mittel eingeworben, die es für die präklinische Entwicklung neuartiger Wirkstoffkandidaten einsetzt.

Langfristig sollen strategische Partnerschaften die Entwicklung von Antiinfektiva und Diagnostika aus Erkenntnissen der Forschung ermöglichen, beispielsweise im Rahmen von Public-Private Partnerships (PPP) oder Product Development Partnerships (PDP). Beispiele hierfür

bietet das EU-Programm „New Drugs for Bad Bugs“ (kurz: ND4BB⁴³) mit Schwerpunkten wie „European Gram-Negative Antibacterial Engine“ (ENABLE), in denen akademische Partner und Pharmaunternehmen wettbewerblich ausgewählte Projekte bearbeiten.

Von entscheidender Bedeutung ist es hierbei, für die jeweiligen Forschungsprojekte die am besten geeigneten Industriepartner zu identifizieren, um in einem zweiten Schritt gemeinsam zu definieren, welche Abschnitte der Produktentwicklung – auch im Sinne der Wertschöpfung – im Rahmen des Projekts von welchem Partner bearbeitet werden (→ „[Therapeutische Interventionen](#)“).

Von der Forschung zum Unternehmen

Erfolgreiche Ausgründungen, die von HZI-Wissenschaftlern initiiert wurden, belegen die Erfahrung des Zentrums mit translational ausgerichteter Forschung. Als Beispiele sind Firmen wie BIOBASE, InSCREENeX und GlycoThera, aber auch die im Umfeld des Saarbrücker HZI-Standorts HIPS aufgebauten Unternehmen PharmBioTec, Pharmacelsus und Across Barriers zu nennen. Eine weitere erfolgreiche Gründung, die das HZI mit öffentlichen Mitteln auf den Weg gebracht hat, ist die Vakzine Projekt Management GmbH (VPM). Die VPM als translationale Projektmanagement-Organisation identifiziert weltweit vielversprechende Projekte zur Impfstoff- und Arzneimittelentwicklung. Im Anschluss entwickelt sie diese bis zum klinischen Proof of Concept. Die VPM hat bereits die Entwicklung eines neuartigen Tuberkulose-Impfstoffs bis zu klinischen Studien der Phase IIb vorangetrieben. Darüber hinaus arbeitet sie an einem Immuntherapeutikum gegen Blasenkrebs (Phase I/II) sowie an Arzneimitteln gegen Herzinsuffizienz und verschiedene virale Infektionen. Die VPM trägt sich inzwischen wirtschaftlich selbst.

Eine besondere strategische Bedeutung kommt Ausgründungen im Feld der antimikrobiellen Wirkstoffe zu, da sie zusätzliche Optionen für die präklinische und frühe klinische Entwicklung neuartiger Wirkstoffkandidaten

43 <http://www.nd4bb.eu> (aufgerufen am 8. Sept. 2015).

D DIE STRATEGIE DES HZI

eröffnen. Dies ist ein zentrales Element der Anschlussfähigkeit der öffentlich geförderten Forschung gegenüber Industrieunternehmen, die unter Gesichtspunkten der Risikominimierung zunehmend später einlizenzieren wollen. Ausgründungen sind zudem entscheidend für die Mobilisierung von dringend benötigtem Risikokapital.

Es wird daher auch künftig zentraler Bestandteil der HZI-Strategie sein, jungen Wissenschaftlern die Möglichkeit zu eröffnen, eigene Entdeckungen möglichst selbstständig zu Produkten weiterzuentwickeln. Das DZIF hat auf dem Campus des HZI ein „Translational Product Management Office“ (TPMO) eingerichtet, dessen Aufgabe es ist, aussichtsreiche Ansätze aus der medizinischen Forschung zu erkennen und die Chancen der Weiterentwicklung realistisch zu bewerten. Das Intellectual Property (IP-) Management am HZI wird durch ein IP Asset

Management-Unternehmen mit besonderer Kompetenz in den Lebenswissenschaften professionell unterstützt und verfolgt das klare Ziel, Know-how über Ausgründungen oder Kooperationen in die Praxis umzusetzen. Dazu werden auch Förderinstrumente des BMBF und der Helmholtz-Gemeinschaft genutzt.

Zusätzliche Anreize sollen die Gründung von Start-ups in den kommenden Jahren noch stärker fördern und attraktiver machen. Das HZI stellt Labor- und Büroräume für Gründer zur Verfügung, informiert regelmäßig über Förder- und Finanzierungsmöglichkeiten, vermittelt organisatorische Unterstützung und sichert Wissenschaftler durch Rückkehroptionen gegen existenzielle Risiken bei der Unternehmensgründung ab.



Die Überführung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in die medizinische Anwendung ist das langfristige Ziel der Infektionsforschung. Ihre Erfordernisse fließen in jede Richtungsentscheidung des HZI ein. Sie beinhalten neben der Fortführung bestehender und der Etablierung neuer strategischer Partnerschaften mit Kliniken und Industrie auch die gezielte Förderung von Ausgründungen.



2. AUF DEM WEG ZUR INFEKTIONS- FORSCHUNG VON MORGEN



INNOVATIONEN, INTERVENTIONEN, INDIVIDUALISIERUNG

Aufbauend auf den vorhandenen Expertisen und erzielten Erfolgen wird das HZI seine Schwerpunkte in den bevorstehenden Jahren konsequent weiter ausbauen und strategisch ergänzen, nicht zuletzt um den translationalen „Ertrag“ seiner Forschung weiter zu steigern. Als Meilensteine seiner künftigen Entwicklung erschließt das Zentrum Zukunftsfelder mit einem besonderen Potenzial für die Erforschung und Bekämpfung von Infektionen. Insbesondere wird es Kapazitäten für eine stärker individualisierte Infektionsmedizin aufbauen sowie neue Wege bei der Erforschung von therapeutischen Interventionen beschreiten.

a. Innovationsträchtige Felder der Infektionsforschung

Im Sinne seiner Mission identifiziert und bearbeitet das HZI kontinuierlich neue Forschungsgebiete, von denen entscheidende Innovationen und Durchbrüche für die Infektionsmedizin zu erwarten sind. Dabei werden zum einen vorhandene Aktivitäten weiterentwickelt, zum anderen ausgewählte neue Felder erschlossen, um das Portfolio an zukunftssträchtigen Expertisen auszubauen und vielversprechende Themen frühzeitig aufzugreifen.

Ein Beispiel für die Neuanpassung und -ausrichtung bestehender Projekte bieten etwa Arbeiten aus der Analyse der Genexpression in bakteriellen und tierischen Zellen: Ihre Ergebnisse werden unter Nutzung von systembiologischen Erkenntnissen zur Konstruktion neuer genetischer Module herangezogen, um zelluläre Regelkreise zu entschlüsseln und nutzbar zu machen (Synthetische Biologie). Bei Bakterien optimiert das HZI auf diese Weise Biosynthesewege für Naturstoffe und macht sie für die Antibiotikaherstellung nutzbar; bei Säugerzellen werden durch synthetische Eingriffe in bestehende Netzwerke neue Zell- und Tiermodelle geschaffen.

Ein weiteres Beispiel betrifft die Mikrobiomanalyse, die auf der Analyse von Genomen und Transkriptomen basiert. Sie trägt Erkenntnisse zum Wechselspiel zwischen dem Immunsystem, kommensalen Bakterien und Krankheitserregern bei und hilft, den Einfluss dieses Wechselspiels auf den Verlauf von Infektionen zu verstehen.

Für andere Themen, zu denen die Expertise am HZI noch nicht ausreichend etabliert ist, werden durch gezielte Rekrutierung von außen neue Arbeitsgruppen eingerichtet. Neben der Erforschung neuartiger therapeutischer Inter-



D DIE STRATEGIE DES HZI

ventionen sowie der Grundlagen für eine personalisierte Infektionsmedizin (→ [folgende Kapitel](#)) hat das Zentrum weitere Zukunftsfelder als Optionen für seine künftige Entwicklung identifiziert.

Dazu zählt etwa die Rolle von Infektionen und Entzündungsprozessen bei der Entstehung neurologischer Erkrankungen, die das HZI gemeinsam mit der OVGU Magdeburg verstärkt beforscht wird.

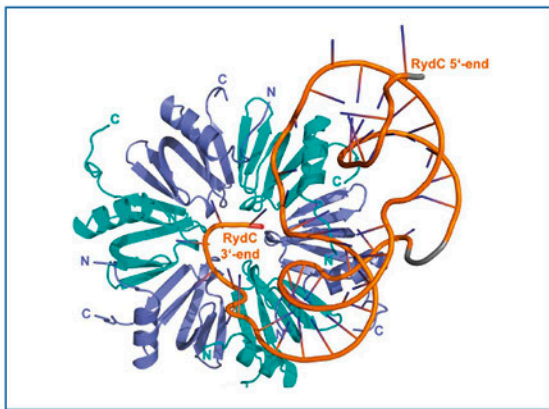


Abb. 13: Ungenutztes Potenzial: Die vielseitige Molekülklasse der RNAs (im Bild: orangefarbene Struktur). Quelle: Dimastrogiovanni et al., *eLife* 2014;3:e05375. doi: 10.7554/eLife.05375.001.

Die Forschung an sensorischen und nicht-kodierenden Ribonukleinsäuren (RNAs) wird in naher Zukunft ein weiteres Schwerpunktthema des HZI bilden. Nicht-kodierende RNAs und andere RNA-basierte Kontrollmechanismen beeinflussen den Verlauf von Infektionserkrankungen auf der Seite des Wirts wie auch des Erregers entscheidend. RNA-vermittelte Prozesse spielen eine wesentliche Rolle bei der Regulation und Kontrolle der Virulenz. Das Verständnis solcher Prozesse wird daher erheblich zur Entwicklung neuer Formen von Therapie, Diagnostik oder Prävention beitragen^{44,45}.

44 Westermann et al., *Nat Rev Microbiol.* (2012) 10: 618.

45 L'Hernault et al., *Curr Opin Virol.* (2015) 15: 41.

Am HZI gewinnt die RNA-Forschung, insbesondere bei der Untersuchung von RNA-vermittelten Genomedierungs- und Regulationsprozessen, zunehmend an Bedeutung. Sie wurde unter anderem durch die Berufung der Mitentwicklerin des CRISPR/Cas9-basierten Genomedierungsverfahrens gestärkt, das sich von bakteriellen Abwehrmechanismen gegen Viren ableitet und mittlerweile weltweit eingesetzt wird.

In Deutschland besteht mit dem Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg ein international hochangesehener Forschungsschwerpunkt im Bereich RNA und Infektion.

Das HZI plant daher die Gründung eines neuen Helmholtz-Instituts zum Thema „RNA-basierte Infektionsforschung“ als gemeinsame Einrichtung mit der Universität Würzburg. Mit der Etablierung eines solchen Instituts könnte der Aufbau dieses noch jungen Forschungsfeldes in Deutschland und Europa entscheidend vorangetrieben werden, um das Potenzial der RNAs auch für den therapeutischen Einsatz zu erschließen.

Neben der Aufklärung der Funktion von regulatorischen und sensorischen RNA-Molekülen bei Infektionsprozessen soll die Entwicklung neuer RNA-basierter Interventionsstrategien im Vordergrund stehen. Das geplante Institut soll darüber hinaus neue Aspekte der quantitativen Biologie bearbeiten und neue Ansätze für einzelzellbasierte RNA-Analysen weiterentwickeln.

i

Zukunftsträchtige Forschungsfelder, die die Infektionsforschung entscheidend voranbringen können, stehen im Fokus des Zentrums und werden bei Bedarf gezielt gefördert und weiterentwickelt. Ein Beispiel dafür ist die RNA-basierte Infektionsforschung, die das HZI gemeinsam mit der Universität Würzburg wesentlich ausbauen will.

b. Therapeutische Interventionen

Die Wirkstoffforschung ist ein wichtiger Schwerpunkt des HZI. Über sie werden die Grundlagen für die Entdeckung und Entwicklung neuartiger therapeutischer Interventionen geschaffen. Das HZI beschränkt sich dabei nicht nur auf antiinfektive Substanzen, vielmehr zieht sich die Arbeit an neuen therapeutischen Interventionen – zu denen hier auch prophylaktische Maßnahmen gerechnet werden – als Leitmotiv durch alle Bereiche des Forschungsprogramms.

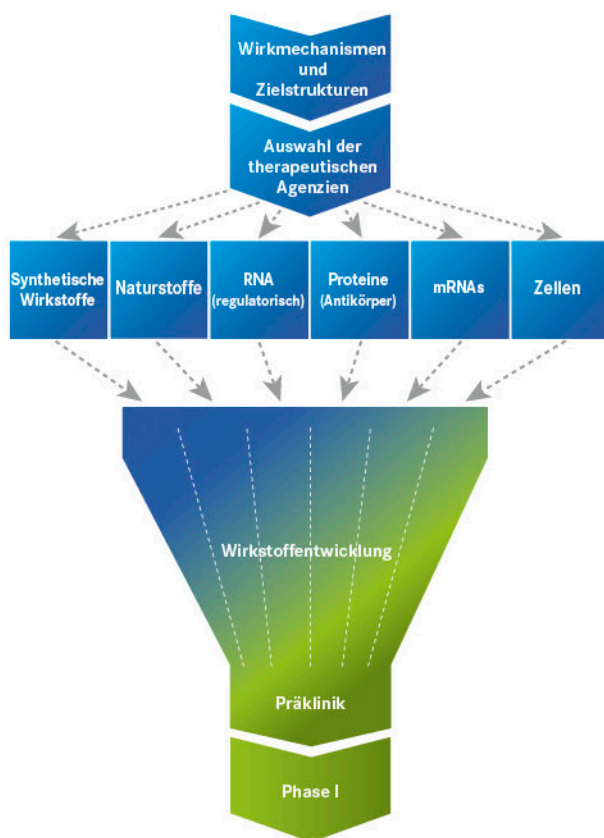


Abb. 14: Identifikation und Entwicklung von therapeutischen Agenzien: Der Zeitpunkt der „Übergabe“ von Projekten an den Industriepartner hängt in hohem Maße von der Expertise des Zentrums bei der Erforschung der jeweiligen Agenzien ab (blau: Akademia; grün: Industriepartner).

Während die meisten „klassischen“ Antiinfektiva direkt gegen Erreger gerichtet sind, fördert das Verständnis des Immunsystems, das über seine angeborenen und adaptiven Mechanismen die meisten Erreger erfolgreich abwehrt, eine wachsende Zahl von Molekülen, Zellen und Signalwegen zutage, die als neue Angriffspunkte dienen können. Daher kommt der Aufklärung molekularer und zellulärer Mechanismen der Immunantwort eine ebenso große Bedeutung zu wie der Identifikation der entsprechenden Zielmoleküle auf Seiten der Pathogene. Neben klassischen Vakzinen und Adjuvantien werden dabei künftig auch Immunmodulatoren in den Fokus rücken, die sich potenziell zur Bekämpfung von Infektionen eignen.⁴⁶

Aus der Identifikation und molekularen Analyse neuer Angriffspunkte wird sich ableiten, welche Art von potenziellen Wirkstoffen oder Interventionen für Prophylaxe oder Therapie am besten geeignet ist. Das HZI wird sein Portfolio von Molekülen und Agenzien weiter ausbauen und strategisch ergänzen. Neben niedermolekularen Substanzen, insbesondere auch Naturstoffen, werden Proteine (z. B. Antikörper), RNA-Moleküle und andere Nukleinsäuren, aber auch Zellen des Immunsystems im Hinblick auf ihr therapeutisches Potenzial erforscht (Abb. 14).

Geeignete Wirkstoffe oder Agenzien sollen unter anderem durch das Screening von Substanzbibliotheken gefunden werden oder durch chemische oder biologische Synthese entstehen. Im Sinne einer „Proof of Concept-Plattform“ verfolgt das HZI das Ziel, diese Wirkstoffe und Agenzien nicht nur zu identifizieren, sondern sie nach Möglichkeit auch in die Phasen der präklinischen und frühen klinischen Prüfung zu überführen. Die Anforderungen sind dabei unterschiedlich und für die jeweils untersuchten Klassen von Agenzien spezifisch: Während bei kleinen Molekülen und Naturstoffen die erwähnten Schritte von ADME/Toxikologie bzw. Pharmakokinetik und Pharma-

⁴⁶ Ein Beispiel bietet der Immunmodulator Ipilimumab, der eine „Bremse“ von körpereigenen Abwehrzellen löst und bereits zur Behandlung des malignen Melanoms eingesetzt wird, vgl. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/56024/Melanom-Langzeitueberleben-unter-Ipilimumab-moeglich>.

D DIE STRATEGIE DES HZI

kodynamik eine Schlüsselrolle spielen (→ „Bridges“/ „Transfer in die Anwendung“), liegt der Fokus bei biopharmazeutischen Therapeutika („Biologicals“) zunächst auf anderen Kriterien, im Fall von Antikörpern beispielsweise deren Spezifität und Optimierung.

Das HZI verfügt über eine langjährige Expertise in der Erforschung und Weiterentwicklung von Naturstoffen. So trug es maßgeblich dazu bei, dass der am Zentrum entdeckte Naturstoff Etoposin bis zur Marktreife als Krebsmedikament entwickelt werden konnte. Diese besondere Expertise wird es dem HZI erlauben, die Entwicklung neuer Antiinfektiva aus Naturstoffen bis zu einem fortgeschrittenen Stadium eigenständig voranzutreiben.

In jedem Fall, insbesondere bei der Entwicklung hochmolekularer (Proteine, Nukleinsäuren) oder zellulärer Wirkstoffe, bedarf es weiterer Expertise, die durch das Zentrum allein nicht abgedeckt werden kann. Interaktionen mit Partnern aus Klinik und Industrie werden deshalb am HZI systematisch aufgebaut und weiterentwickelt. Dazu sind unterschiedliche Wege und Modelle denkbar.

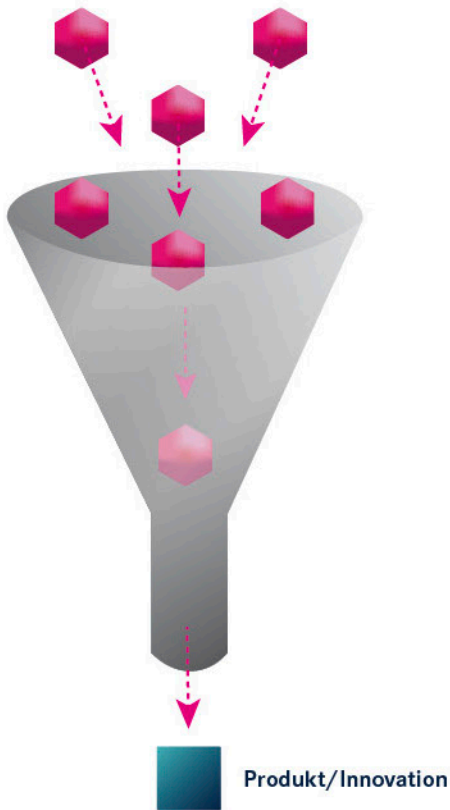
Ein Großteil der in der Forschung am Zentrum verfolgten Projekte befindet sich noch in einem frühen Stadium. Um diese Projekte im Sinne der Translation voranzutreiben, erarbeitet das HZI derzeit interne Validierungsverfahren, die aus Mitteln des Helmholtz-Innovationsfonds sowie Geldern aus der Life Science-Stiftung finanziert werden und den Weg für Public-Private Partnerships (PPP) oder Product Development Partnerships (PDP) ebnen sollen.

Neben diesen Modellen wird die Beteiligung an zukunftsorientierten „Open Innovation“-Netzwerken (vgl. Abb. 15), in denen Partner aus Industrie und Akademia ihr Know-how zusammenführen und gemeinsam nutzen, künftig zunehmend an Bedeutung gewinnen.

Industriekooperationen des HZI werden in vielen Fällen auch in projektgetriebenen Entwicklungspartnerschaften bestehen, wie sie zum Teil bereits initiiert, aber noch nicht publik gemacht worden sind (→ „Bridges“/ „Interaktion mit der Industrie“). Diese Partnerschaften können häufig schon in frühen Entwicklungsstadien und sogar während der Forschungsphase begründet werden. Mögliche Formen solcher Kooperationen sind etwa die Bereitstellung bestimmter pharmakologisch relevanter Infektionsmodelle durch das HZI oder die gemeinsame Erforschung und Optimierung neuartiger Wirkstoff- bzw. Therapeutikaklassen. Lizenzierungen durch die Industrie werden sich meist auf Schutzrechte beziehen, die das HZI für neuartige bzw. optimierte Therapeutika angemeldet hat. Typische Übergabepunkte, an denen der Industriepartner einlizenziert und dann die weitere Entwicklung übernimmt, werden etwa auf der Ebene einer pharmazeutischen Leitstruktur oder nach Erbringung des ersten klinischen Wirksamkeitsnachweises (clinical proof of concept) liegen.

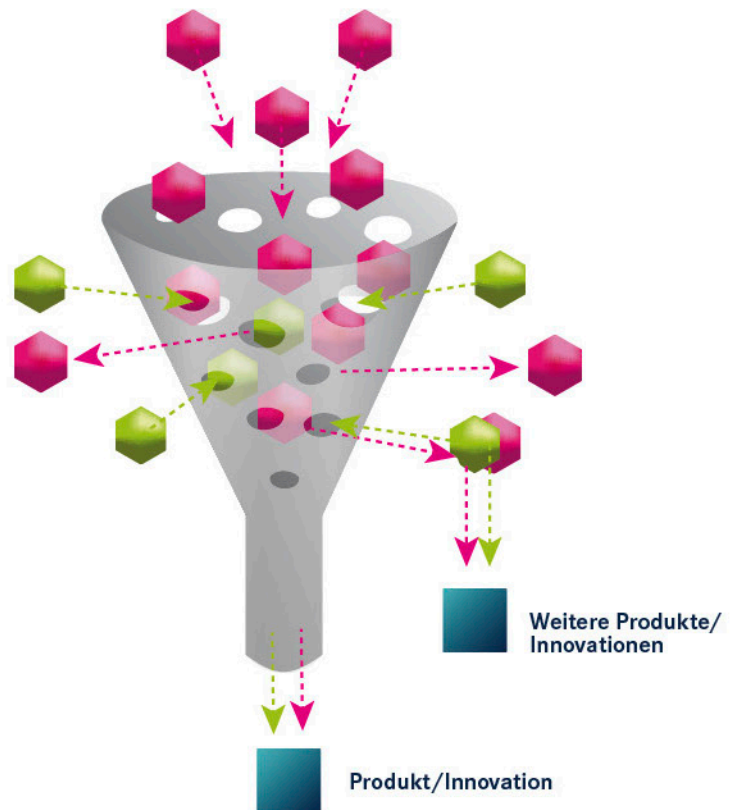
Bei der Entwicklung innovativer Modelle für Industriekooperationen wird das HZI auch einschlägige Förderangebote der öffentlichen Hand gezielt nutzen. Die „Innovative Medicines Initiative“ (IMI), eine Forschungspartnerschaft zwischen der Europäischen Kommission und führenden europäischen Unternehmen der pharmazeutischen Industrie, initiiert Public-Private Partnerships und eröffnet auch für die Infektionsforschung interessante Optionen, die das HZI bereits aktiv verfolgt. Der Helmholtz-Validierungsfonds kann gleichfalls zur Entwicklung innovativer Kooperationsformen beitragen; desgleichen das BMBF-Förderinstrument „VIP+“, das die Zusammenarbeit mit CROs durch Bereitstellung entsprechender Mittel ermöglicht.

Klassische Innovationsmodelle



Alle Entwicklungsschritte im eigenen Haus

Open Innovation



Externes Wissen wird integriert, eigenes Wissen für Partner zugänglich gemacht

Abb. 15: Durchlässige Strukturen: Die Verknüpfung internen (rote Symbole) und externen Wissens (grüne Symbole) ermöglicht – in Anlehnung an „Open Innovation“-Kooperationsmodelle – einen fruchtbaren Austausch zwischen Partnern bei der Entwicklung neuer Technologien oder Verfahren. Forschungseinrichtungen können ebenso Bestandteil von Open Innovation-Netzwerken sein wie Unternehmen.

i

Das HZI erweitert kontinuierlich sein Portfolio von Agenzien mit therapeutischer oder prophylaktischer Wirkung gegen Infektionen. Die Angriffspunkte sind dabei neben Molekülen und Signalwegen der Erreger zunehmend auch Wirtsprozesse, die bei der Erregerabwehr oder -eliminierung eine wichtige Rolle spielen. Um diese therapeutischen Agenzien in Richtung Anwendung weiterzuentwickeln, wird das HZI gemeinsam mit Partnern aus Industrie und Klinik seine Strukturen und Expertisen gezielt erweitern und eine Forschungs- und Entwicklungsplattform aufbauen.

c. Individualisierte Infektionsmedizin

Die individualisierte Medizin verfolgt den Ansatz, durch systematische Diagnostik, gezielte Prävention und maßgeschneiderte Therapieverfahren, die auf die Erfordernisse einzelner Patienten oder Patientengruppen ausgerichtet sind, die Qualität und Effektivität der Behandlung auf ein neues Niveau zu heben⁴⁷. Wichtigste Grundlage für die individualisierte Medizin ist die molekulare Analyse von Patientenmaterial, unter anderem mittels sogenannter Omics-Verfahren. In der Krebsmedizin wurden in jüngster Zeit einige bemerkenswerte Erfolge bei der Stratifizierung von Patienten und daraus abgeleiteter verbesserter individualisierter Therapien erzielt⁴⁸.

Auch bei Infektionskrankheiten werden individualisierte Therapien seit einiger Zeit erfolgreich eingesetzt. Zu den frühesten Anwendungen solcher Verfahren zählt die Stratifizierung von AIDS-Patienten. Eine geringe Anzahl von Betroffenen reagiert auf eine Komponente der etablierten Kombinationstherapie gegen HIV mit teilweise lebensbedrohlichen Symptomen. Forschungsergebnisse zeigten, dass diese Unverträglichkeit mit dem Vorliegen einer bestimmten Genvariante korreliert ist. Durch einen Routine-Genstest lässt sich mittlerweile vorab überprüfen, ob das entsprechende Risiko vorliegt⁴⁹.

Dennoch bergen die Konzepte der individualisierten Medizin gerade bei Diagnostik und Behandlung von Infektionen noch zahlreiche ungenutzte Potenziale.

Auf der Seite des Wirts üben – neben Vorerkrankungen, Alter, Lebensgewohnheiten und physiologischen Parametern – insbesondere genetische und epigenetische Dispositionen einen erheblichen Einfluss darauf aus, wie gefährlich ein spezifischer Krankheitserreger dem Organismus werden kann. Das betrifft nicht allein die individuell variable Anfälligkeit gegenüber dem Erreger selbst, sondern auch das je nach Patient unterschiedlich vorliegende Risiko, schwere Entzündungsreaktionen mit entsprechenden Spätfolgen zu entwickeln. Die ebenfalls individuell ausgeprägte Bakterienflora (Mikrobiota) beeinflusst Infektions- und Abwehrprozesse maßgeblich⁵⁰ und

eröffnet damit ein weiteres wichtiges Forschungsfeld. Hinzu kommt, dass Patienten höchst unterschiedlich auf antiinfektive Therapien ansprechen. Nicht selten variiert auch das individuelle Risiko von Fehl- bzw. Nebenwirkungen, wie im erwähnten Beispiel der Therapie von HIV-Infektionen.



Abb. 16: Für jeden Patienten die am besten geeignete Therapie: Die individualisierte Medizin sucht nach Wegen, um Patienten durch diagnostische Verfahren in Gruppen einzuteilen, für die jeweils bestimmte Behandlungsoptionen sinnvoll sind („Stratifizierung“).



Auf Seiten der Erreger weist das pathogene Potenzial der meisten Viren- und Bakterienspezies ebenfalls eine hohe Variabilität auf. Vielfach spielen zum Teil noch unbekannt molekulare Variationen eine entscheidende Rolle für Schwere und Verlauf der Infektion.

Deshalb sollen neue, verbesserte diagnostische Kriterien entwickelt werden, um die Auswirkungen dieser Unterschiede auf den Infektionsverlauf vorhersagen zu können. Neben den diagnostischen „Signaturen“ des Patienten (Biomarker) können dabei auch die des jeweiligen Krankheitserregers ausschlaggebend sein. Im Fall von Infektionskrankheiten ist überdies die hohe Dynamik des Krankheitsverlaufs ein kritischer Faktor, der bei der Individualisierung von Therapieansätzen Berücksichtigung finden muss.

Das HZI verfolgt das Ziel, gemeinsam mit der MHH und anderen klinischen Einrichtungen personalisierte Ansätze im Bereich der Infektionsmedizin zu entwickeln. Neben dem Ausbau der datenbasierten biologischen und klinischen Forschung müssen Infrastrukturen geschaffen werden, die aus einer Korrelation von klinischen und molekularen Daten individueller Infektionspatienten verlässliche Therapieempfehlungen ermöglichen.

Eine Schlüsselrolle soll dabei der Aufbau eines neuen Centre for Individualised Infection Medicine (CIIM) in Hannover spielen, dessen zügige Etablierung HZI, TWINCORE und MHH gemeinsam planen. Das geplante Zentrum soll dem noch jungen Forschungsfeld wesentliche Impulse geben. Es soll in unmittelbarer Nähe von TWINCORE, MHH und CRC entstehen, um die Zusammenarbeit zwischen Klinikern, Naturwissenschaftlern und Bioinformatikern unter einem Dach zu ermöglichen. Gemeinsam sollen sie sich der Identifikation, Validierung und Integration wichtiger Parameter im Wechselspiel von Patient, Erreger und Mikrobiom widmen. Dadurch ließen sich neue Biomarker identifizieren und damit die Grundlagen für neue diagnostische Verfahren sowie innovative maßgeschneiderte Therapiekonzepte legen.

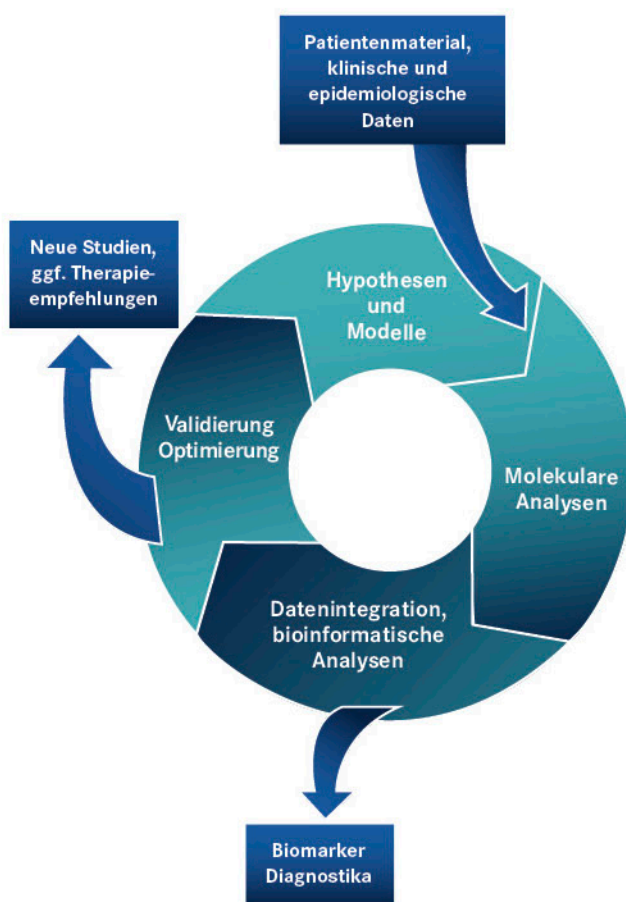


Abb. 17: Modell für die Zukunft: Das CIIM wird Erkenntnisse und Analysemethoden aus Klinik und Grundlagenforschung integrieren, um zu neuen Diagnostika und individualisierten Behandlungskonzepten zu gelangen.

47 Definition nach: Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina (2014): Individualisierte Medizin – Voraussetzungen und Konsequenzen.

48 Perez et al., *J Clin Oncol.* (2014) 32: 3744; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2015), <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/afatinib-zusatznutzen-bei-bestimmten-mutationen-bestatigt.6817.html>.

49 Mallal et al., *N Engl J Med.* (2008) 358: 568.

50 Willyard, *Nature* (2011), 479: S5 doi:10.1038/479S5a.

Das CIIM wäre direkt mit dem deutschlandweiten Netzwerk der Nationalen Kohorte verknüpft. Diese langfristig angelegte prospektive Bevölkerungsstudie verfolgt das Ziel, die Ursachen von Volkskrankheiten aufzuklären, Risikofaktoren zu identifizieren und die Möglichkeiten der Früherkennung zu verbessern. Zu den umfangreichen Erkenntnissen dieser Bevölkerungsstudie könnte das geplante CIIM sowohl beitragen als auch von ihnen profitieren. Die räumliche und organisatorische Nähe zum CRC in Hannover – dem Sitz des HZI-Studienzentrums, das innerhalb der Nationalen Kohorte den Bereich Infektionskrankheiten koordiniert – würde optimale Voraussetzungen für die entsprechende Interaktion bieten.

Für die Gewinnung und systematische Auswertung relevanter Patientendaten werden weitere zielgerichtete Studien zur Epidemiologie von Infektionen und infektionsassoziierten Erkrankungen eine große Bedeutung haben. In Querschnittsverbänden zur individualisierten Medizin, wie der Helmholtz-Initiative iMed, werden zudem Brücken zu anderen Forschungsgebieten (Krebs, neurodegenerative Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen) geschlagen.

Die systemmedizinische Zusammenführung von Daten einer Vielzahl verschiedener Patienten kann – nach sorgfältiger Validierung der generierten Modelle – künftig die Basis für wirkungsvolle Ansätze zur Personalisierung von Diagnostik und Therapieoptimierung schaffen.

Im geplanten CIIM-Gebäude sollen neben den Forschergruppen zur individualisierten Infektionsmedizin auch die an der MHH angesiedelten Kompetenznetze der Medizin aus dem Bereich der Infektionsmedizin untergebracht werden, etwa die Deutsche Leberstiftung mit ihrem Kompetenznetz Hepatitis (Hep-Net). Das Hep-Net Study House ist eine Studienplattform des DZIF und hat bereits beispielhafte Therapieinnovationen im Sinne einer individualisierten Infektionsmedizin hervorgebracht.

Langfristiges Ziel des geplanten CIIM ist die Etablierung einer Präzisionsmedizin, die Infektionsmechanismen auf individueller Ebene aufklärt und einer Systemmedizin der „nächsten Generation“, die nicht nur Daten analysiert, sondern auch präzise Vorhersagen zu komplexen Infektionsprozessen trifft und damit zur Entwicklung neuer Therapiekonzepte beiträgt.



In der Zukunft werden individualisierte Verfahren bei Diagnose und Behandlung von Infektionskrankheiten an Bedeutung gewinnen. Gemeinsam mit seinen klinischen Partnern verfügt das HZI über die besten Voraussetzungen, um das Feld der individualisierten Infektionsmedizin zu erschließen. In einem derzeit geplanten neuen Zentrum, dem CIIM, sollen die Grundlagen für eine Präzisionsmedizin der Zukunft geschaffen werden.

AUSBLICK: NEUE ANTIINFEKTIVA AUS DEM HZI

Mit der konsequenten Umsetzung seiner in dieser Roadmap skizzierten strategischen Konzepte wird sich das HZI bis zum Jahr 2025 als ein international angesehenes Infektionsforschungszentrum positionieren, das für eine innovative und exzellente Grundlagenforschung mit starker translationaler Ausrichtung steht.

Ein fundiertes Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen des Infektionsgeschehens wird zahlreiche neue Perspektiven für die Anwendung eröffnen. Neuartige Antibiotika, Impfstoffe, Immuntherapeutika und RNA-basierte Wirkstoffe, Biomarker und andere Diagnostika werden aus der Forschung des HZI und seiner Partner hervorgehen, leere „Entwicklungspipelines“ befüllen und zügig für die klinische Anwendung nutzbar gemacht werden. Vom HZI mitentwickelte individualisierte Ansätze werden der Behandlung von Infektionskrankheiten eine neue Dimension erschließen. Zur Rolle von Infektionen bei der Entstehung nicht übertragbarer Krankheiten wird die Forschung des HZI Erkenntnisse erbringen, die zur Entwicklung neuartiger Konzepte für Behandlung und Prävention verbreiteter Volkskrankheiten beitragen können.

Auch über Forschungsergebnisse und Therapieansätze hinaus wird die Arbeit des HZI der Gesellschaft zugutekommen. Als treibende Kraft in der Infektionsforschung und Mittler zwischen Grundlagenforschung und klinischer sowie industrieller Anwendung wird das Zentrum den Forschungsstandort Deutschland mitgestalten und seine Innovationsfähigkeit sichern helfen. Es wird neue Formen der Kooperation mit Klinik und Industrie entwickeln und im Rahmen dieser Partnerschaften insbesondere der Forschung an Antiinfektiva neuen Schwung verleihen. Gemeinsam mit seinen Partnern wird das HZI die nächste Generation herausragender Infektionsforscher ausbilden. Seine translationale Forschungskultur wird über den Standort hinaus Impulse vermitteln und disziplinenübergreifende, kreative Formen der Zusammenarbeit fördern.

So wird das HZI mit seiner Forschungsstrategie künftig auf vielen Ebenen nachhaltige Beiträge zum Schutz der Bevölkerung vor Infektionen, aber auch zu einer interdisziplinären Forschungskultur leisten, um für eine der größten gesellschaftlichen Herausforderungen besser gewappnet zu sein.

In die Roadmap „HZI 2025“ sind Ideen und Expertise zahlreicher Beteiligter innerhalb wie außerhalb des Zentrums eingeflossen. Das HZI dankt allen, die inhaltlich und konzeptionell daran mitgewirkt haben.

Abbildungen

Fotografien und Gebäudezeichnungen: TWINCORE (S.3; S. 33),
Architekten BDA RDS PARTNER (S.3), hammeskrause architekten (S.3),
thinkstock.com (Seite 22; Seite 29),
Erskine Palmer/CDC (S. 28), HIPS (S. 34), TU Braunschweig (S. 35),
sämtliche anderen: HZI.

Die Grafiken wurden erstellt von Jenko Sternberg Design GmbH,
teilweise basierend auf in den Bildlegenden benannten Datenquellen.
Abbildung RNA S. 42: Prof. Dr. Jörg Vogel, Universität Würzburg.
Cloud-Darstellung Innenumschlag letzte Seite: ScienceRelations.

