

InFact

Das Mitarbeitermagazin des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung | Dezember 2017

INTERVIEW

Silke Tannapfel über ihre Rückkehr in die niedersächsische Heimat
04

PORTRAIT

Michael Kolbe macht kleinste Strukturen sichtbar
06

STANDORTE

Die ersten Ergebnisse einer Grippestudie mit HZI-Probanden
07



IMPFFEN MIT
NANOPARTIKELN

IMPFFEN MIT NANOPARTIKELN

von Thomas Ebensen und Kai Schulze

Der sicherste Schutz vor vielen Infektionskrankheiten ist eine Impfung. Meist wird der Impfstoff per Spritze verabreicht, doch arbeiten Forscher an Alternativen – etwa an einem Nasenspray oder einer Impfcreme. Das würde nicht nur den unangenehmen Einstich ablösen, sondern sogar die Wirksamkeit steigern

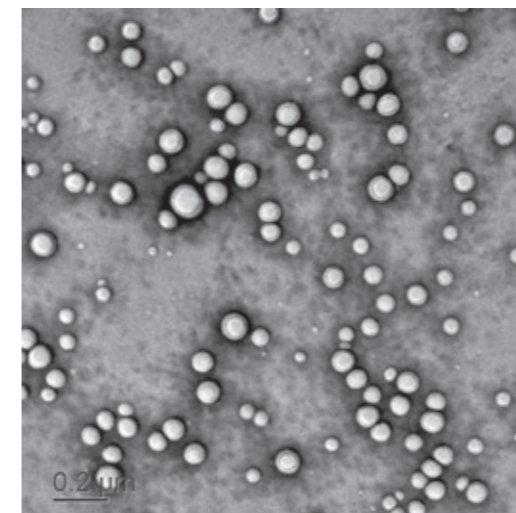
Impfstoffe enthalten zumeist abgetötete oder abgeschwächte Krankheitserreger und werden den Patienten injiziert. So ist sichergestellt, dass der gesamte Impfstoff auch wirklich im Körper landet. Dort erkennt das Immunsystem die enthaltenen Erreger als gefährliche Fremdkörper und wappnet sich gegen sie. Allerdings hat die Darreichungsform per Spritze auch Nachteile: Sie entspricht nicht dem natürlichen Infektionsweg und so schützt die hervorge-

rufene Immunantwort nicht in allen Fällen optimal vor dem Krankheitserreger. Außerdem braucht die Impfung geschultes Personal, das es vor allem in weniger entwickelten Ländern nicht überall gibt.

Um weltweit deutlich mehr Menschen impfen zu können, wären Impfstoffe geeigneter, die zum Beispiel als Nasenspray über die Schleimhäute oder per Creme über die Haut verabreicht werden. Sie wären einfacher anzuwenden und hätten zudem den

entscheidenden Vorteil, dass sie den natürlichen Infektionsprozess nachahmen. Die meisten Krankheitserreger dringen über die Schleimhäute in den Körper ein. Wenn diese Barrieren jedoch durch einen Impfstoff immunisiert wurden, können sie die Erreger direkt abwehren. So besteht nicht nur ein Schutz vor dem Ausbruch der Krankheit, sondern bereits vor der Infektion. Die Folge: Der Geimpfte wird gar nicht erst mit Erregern besiedelt und

▽ Thomas Ebensen verabreicht einer Maus über die Schleimhäute einen neuen Impfstoff – beim Menschen könnte dies in Zukunft per Nasenspray erfolgen



△ Am HIPS hergestellte Nanopartikel

kann sie daher auch nicht an seine Mitmenschen weitergeben. Allerdings haben solche nicht-invasiven Impfmethode den Nachteil, dass nur eine geringe Menge des Impfstoffes zu den Immunzellen gelangt – darunter leidet die Effizienz der Impfung.

„Wir arbeiten daran, Impfstoffe wirksam genug für eine Verabreichung über die Haut oder die Schleimhäute zu machen“, sagt Carlos A. Guzmán, der am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) die Abteilung für Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie leitet. „Die Sicherheit der Patienten steht an erster Stelle, und deshalb geht der Trend immer mehr zu Impfstoffen, die nur noch Bestandteile von Krankheitserregern enthalten.“ Das erhöhe zwar die Sicherheit, verringere aber die Effizienz, denn das Immunsystem stuft die Erregerbestandteile nicht mehr als gefährlich ein. Die Lösung des Problems: biologische Nanopartikel, die Antigene anliefern, und sogenannte Adjuvantien. Diese Hilfsstoffe – wie das aus Bakterien stammende zyklische dimerische Adenosinmonophosphat (c-di-AMP) – können den Impfstoff weiter verstärken, denn auch sie signalisieren dem Immunsystem Gefahr.

Am HZI steht vor allem die mukosale Impfung im Fokus. Sie zielt auf die Schleimhäute und kann als Nasenspray erfolgen. „Die Darreichungsform über die Nasenschleimhaut kann die Immunabwehr nicht nur in den Atemwegen, sondern im gesamten Körper aktivieren und ließe sich daher vielfältig einsetzen – zum Beispiel gegen respiratorische Krankheitserreger wie Influenzaviren (Grippe) und Pneumokokken (Lungenentzündung), gegen Durchfallerreger wie Salmonellen oder EHEC und sogar

gegen HIV oder Humane Papillomviren, die Gebärmutterhalskrebs verursachen“, sagt Guzmán.

Biologische Nanopartikel fallen dem Immunsystem allein durch ihre Größe auf und erhöhen so die Sichtbarkeit der Erregerbestandteile. Gleichzeitig schützen sie den Impfstoff vor biochemischen Abwehrmaßnahmen des Körpers – wie Enzymen oder pH-Wert-Änderungen. Geeignete Nanopartikel bestehen zum Beispiel aus Milch- und Glycolsäure und werden bereits in der Medizin verwendet. Wissenschaftler

am Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS), einem Standort des HZI, stellen sie selbst her und arbeiten stetig an ihrer Optimierung. Das Ziel: eine Impfung über die Haut. Bei dieser nicht-invasiven Methode wird der Impfstoff einfach auf die unbehandelte Haut aufgetragen. „Die Nanopartikel dringen über die Haarfollikel in die Haut ein und lösen im Körper eine Immunreaktion aus“, sagt Hanzey Yasar vom HIPS. „Ein solcher Impfstoff wäre sehr einfach zu verabreichen und würde sicherlich von der Bevölkerung gut angenommen werden.“ Da nur wenig Impfstoff in die Haarfollikel gelangt, haben Yasar und ihre Forscherkollegen die Nanopartikel zusätzlich mit einem verstärkenden Adjuvans beladen. Ein Protein diene in ersten Experimenten als Antigen, also als fremde Struktur, gegen die das Immunsystem reagieren sollte. Mit diesem Ansatz ist es gelungen, nur durch das Auftragen auf die Haut eine Immunantwort gegen das Protein auszulösen. „Im nächsten Schritt wollen wir das Protein gegen Nukleinsäuren tauschen, die die Information für ein Antigen tragen. Sie hätten den Vorteil, dass sie sich flexibler auf ein bestimmtes Krankheitsbild anpassen lassen“, sagt Hanzey Yasar. Bevor die neuen Nanopartikel jedoch in die klinische Anwendung gehen können, sind Untersuchungen an unterschiedlichen Tiermodellen notwendig. Daher ist wohl erst in fünf bis zehn Jahren mit einem solchen Impfstoff zu rechnen.

ONLINE-ARTIKEL MIT VIDEO UND AUDIO-PODCAST:

www.helmholtz-hzi.de/thema



Liebe Leserinnen, liebe Leser,

Impfungen sind der sicherste Schutz vor vielen Infektionen. Die Verabreichung des Impfstoffes per Spritze hat jedoch Schwächen – nicht nur, weil sie unangenehm ist, sondern vor allem aus logistischen Gründen: Nicht überall auf der Welt ist medizinisches Personal verfügbar. Ein Impfstoff, der sich als Creme oder Nasenspray einsetzen ließe, ohne seine Wirksamkeit einzubüßen, wäre die perfekte Lösung. Wie sich die Forscher des HZI und des HIPS an solche Impfstoffe herantasten, beschreibt unsere Titelgeschichte.

Seit Oktober hat das HZI eine neue Administrative Geschäftsführerin: Silke Tannappel. Im Interview spricht sie über ihre Sicht auf das HZI und die Rückkehr in heimische Gefilde.

Ich freue mich auf Ihre Anregungen und wünsche Ihnen viel Spaß bei der Lektüre!

Ihr Andreas Fischer
Chefredakteur

IMPRESSUM

Herausgeber: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH
Presse und Kommunikation
Inhoffenstraße 7
38124 Braunschweig
Telefon: 0531 6181-1405
presse@helmholtz-hzi.de
www.helmholtz-hzi.de

Bildnachweise: Titel: Fotolia; S. 2: Frank Schinski; S. 3: HIPS; János Krüger; S. 4: János Krüger; S. 5: Yannic Nonnenmacher; S. 6: Melissa Prass; S. 7: Pixabay; G. Holland, N. Bannert/RKI

Redaktion: Susanne Thiele (V.i.S.d.P.), Andreas Fischer (afi, Chefredakteur), Tatyana Dubich, Thomas Ebensen, Karsten Hiller, Jesko Köhnke, Yannic Nonnenmacher, Ida Retter, Kai Schulze

Gestaltung: Britta Freise

Druck: MAUL-DRUCK GmbH & Co. KG



△ Silke Tannapfel leitet seit Oktober 2017 die Administration des HZI

„DAS HZI KÖNNTE VIEL SELBSTBEWUSSTER AUFTRETEN“

von Susanne Thiele

Seit dem 1. Oktober 2017 leitet Silke Tannapfel als Administrative Geschäftsführerin das HZI. Die Juristin mit Schwerpunkt Wissensmanagement war zuvor Referatsleiterin für außeruniversitäre Forschungsförderung im Bayerischen Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie in München

Frau Tannapfel, wie kamen Sie eigentlich in Kontakt mit dem HZI?

Ich bin zwar in Niedersachsen aufgewachsen und habe den Großteil meines Referendariats im Raum Hannover/Hildesheim absolviert, aber aufmerksam auf das HZI bin ich erst 2014 im Zuge der Gründung des Helmholtz-Instituts für RNA-basierte Infektionsforschung (HIRI) geworden. Nach dem ersten Treffen mit Jörg Vogel vom HIRI und anderen Leitungsverantwortlichen der Würzburger Universität, die quasi vom HZI schwärm-

ten, habe ich mich sofort informiert und war sehr beeindruckt von der Aufstellung des Braunschweiger Helmholtz-Zentrums.

Was hat Sie an der administrativen Leitung gereizt?

Die Antwort liegt in der hiesigen Verbindung von Helmholtz und Infektionsforschung sowie den Menschen. Die Infektionsforschung gehört im Gesundheitsbereich zu den wichtigsten gesellschaftlichen Herausforderungen. Die Helmholtz-Zentren habe ich als die dyna-

mischeren Einrichtungen in meinem Aufgabenbereich wahrgenommen. Helmholtz profiliert sich durch Kooperation und ist für das deutsche Wissenschaftssystem die stützende Wirbelsäule – um in der Medizin zu bleiben.

Was war Ihre bisher größte berufliche Herausforderung?

In Bayern war ich verantwortlich für die dortigen Helmholtz-, Max-Planck- und Leibniz-Einrichtungen. Es galt etwa, eine in der Existenz bedrohte Leibniz-Einrichtung

zu sanieren. Besonders stolz bin ich auf die Gründung eines Max-Planck-Instituts in Erlangen, das ich – startend von einer kleinen Forschergruppe über die Institutsgründung bis hin zu einer Zentrumserweiterung – begleiten durfte.

Welche Erfahrungen bringen Sie aus dem Ministerium mit?

Ich gewann einen guten Helikopter-Blick über die deutsche Forschungslandschaft, die jeweiligen Stärken, deren Erfolgsvoraussetzungen sowie Fallstricke. Außerdem investiert der Freistaat viel Geld und Zeit in Organisations- und Personalentwicklung; viele gute Vorgesetzte waren dankenswerte Vorbilder. Geduld oder Zurückhaltung erfährt man in der bayerischen Ministerialbürokratie nicht. Aus meiner Sicht könnte das HZI viel selbstbewusster und konsequenter auftreten, insbesondere in finanziellen Belangen.

Wie nehmen Sie das HZI wahr?

Das HZI erscheint mir als eine leistungsfähige, bescheiden auftretende Heimstätte. Der Science Campus Braunschweig-Süd ist sehr eindrucksvoll mit seinen modernen Gebäuden und der Kooperation der unterschiedlichsten Akteure. Das ist bundesweit recht einmalig und kann mit Stolz publik gemacht werden. Ein wichtiger Ort ist auch unsere Kantine. Ich bin selbst regelmäßig dort und gern ansprechbar. Mir ist Achtsamkeit im Umgang mit dem Kollegium sehr wichtig. Die Mitarbeiter sollen nicht mit mehr Problemen aus einem Gespräch kommen, als sie vorher hatten.

Wie gefallen Ihnen Braunschweig und Wolfenbüttel?

Braunschweig hat für mich die optimale Größe für eine Wissenschaftsstadt, nicht zu klein und nicht so groß, dass man sich nicht mehr kennen und helfen kann. In

Wolfenbüttel habe ich die Restaurantzene etwas erschlossen und einige Lieblingsplätze gefunden. Mit den Braunschweiger Eintracht-Fans verbindet mich die Aussage „Liebe kennt keine Liga“. Ich bin Mitglied bei Werder Bremen und damit auch sehr leidensfähig. Besonders freue ich mich auf die Museumslandschaft der Region, kann aber auch mit Büchern maximal faulenzen oder mich für alte mechanische Uhren begeistern, die ich zum Teil selbst überhole.

KOMPLETTES INTERVIEW:

www.helmholtz-hzi.de/interview

WIE DER STOFFWECHSEL DAS IMMUNSYSTEM BEEINFLUSST

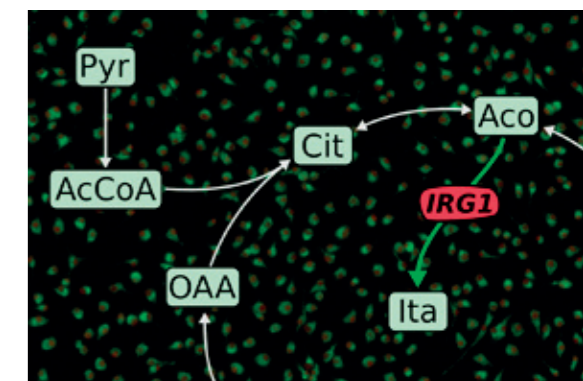
von Yannic Nonnenmacher, Karsten Hiller und Ida Retter

Immunologie und Metabolismus (= Stoffwechsel) waren bis vor kurzem zwei getrennte Forschungsgebiete. In den vergangenen Jahren haben sie sich stark aufeinander zubewegt, und so ist der Metabolismus des Immunsystems ein höchst aktives Forschungsfeld geworden. Ein typisches Beispiel dafür sind die Untersuchungen des Teams um Karsten Hiller zum Stoffwechsel von Makrophagen, den Fresszellen des Immunsystems.

Bei der sogenannten Metabolom-Analyse werden alle kleinen Moleküle einer Zelle zu einem bestimmten Zeitpunkt erfasst. Karsten Hiller ist Metabolom-Spezialist und untersuchte bereits während seiner Tätigkeit am Luxembourg Centre for Systems Biomedicine den Stoffwechsel von Makrophagen. Dabei hat seine dortige Gruppe entdeckt, dass das bisher wenig untersuchte Molekül Itaconsäure in diesen Immunzellen in ungewöhnlich hoher Konzentration vorkommt. In Zusammenar-

beit mit Eva Medina vom HZI und weiteren Partnern haben die Forscher herausgefunden, welches Enzym für die Produktion von Itaconsäure verantwortlich ist. Weitere Untersuchungen zeigten, dass Itaconsäure als endogenes Antibiotikum wirkt, also zur Abtötung der Bakterien führt, die die Makrophagen in sich aufnehmen. Im Juli 2016 wurde Karsten Hiller an die Technische Universität Braunschweig berufen. Dort ist er im Systembiologie-Zentrum BRICS auch als Arbeitsgruppenleiter für das HZI tätig. Mittlerweile hat sein Doktorand Yannic Nonnenmacher entdeckt, dass die Itaconsäure in den Mitochondrien – den Kraftwerken – der Makrophagen gebildet wird. Mithilfe eines besonderen Verfahrens, das von ihm selbst entwickelt wurde, hat er beobachtet, dass die Itaconsäure dort ein Enzym des Zitratzyklus hemmt. Diese Inhibierung führt zu erhöhten Mengen des Metabolits Succinat, das wiederum entscheidend an der Umprogrammierung des Makropha-

gen-Stoffwechsels beteiligt ist. Itaconsäure ist damit offensichtlich ein Bindeglied zwischen Stoffwechsel und Immunsystem.



△ Makrophagen mit Mitochondrien (grün) und Zellkernen (rot). Schematisch ist der Teil des Zitratzyklus dargestellt, in dem das Enzym IRG1 aus Aconitase Itaconsäure herstellt (Pyr=Pyruvat, AcCoA=Acetyl-Coenzym A, OAA=Oxalacetat, Cit=Citrat, Aco=(cis-)Aconitase, IRG1=Immuno-responsive Gene 1 Protein, Ita=Itaconsäure)

EIN AUGEN FÜR DIE KLEINSTEN STRUKTUREN

von Tatyana Dubich (deutscher Text: Andreas Fischer)

Auf das einzelne Atom genau untersucht Michael Kolbe die Werkzeuge, mit denen Bakterien ihre Wirte infizieren. Seine Erkenntnisse helfen, die Strategien der Bakterien zu verstehen und neue Angriffspunkte für Therapien zu finden

Über Jahrmillionen haben die Zellen höherer Lebewesen Mechanismen entwickelt, um Krankheitserreger abzuwehren. Doch auch die Erreger waren kreativ: So haben zum Beispiel gramnegative Bakterien wie Salmonellen oder Shigellen, die schwere Darminfektionen auslösen können, ein Werkzeug ausgebildet, mit dem sie die Wirtszellen austricksen: Mit einer molekularen Spritze, genannt Typ3-Sekretionssystem, injizieren sie Proteine in die Zelle und leiten so die Infektion ein. Michael Kolbe möchte diese ausgefeilten Werkzeuge bis

ins kleinste Detail entschlüsseln. Er leitet die Abteilung „Strukturelle Infektionsbiologie“ des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung, die am Centre for Structural Systems Biology (CSSB) in Hamburg angesiedelt ist, und er hat eine Professur an der Universität Hamburg inne.

In Kolbes Gruppe arbeiten Physiker, Biologen und Mediziner daran, molekulare Mechanismen im Zusammenspiel von Bakterien und Wirtszellen von der Gewebeebene bis hinunter in den Sub-Nanometerbereich zu entschlüsseln. Das CSSB stellt dafür ein-

zigartige Bedingungen zur Verfügung: Sicherheitslabore und die Lichtquellen des Teilchenbeschleunigers PETRA III liegen nur wenige Meter auseinander. „Experimente, die normalerweise einen logistisch aufwendigen Probentransfer erfordern, machen wir einfach im Labor nebenan. Dadurch können wir enorme Datenmengen generieren“, sagt Kolbe, „aber das stellt uns gleichzeitig vor die größte Herausforderung: verschiedene Forschungsansätze so zu kombinieren, dass sie bedeutende Ergebnisse liefern.“

Kolbe ist in einer Lehrerfamilie aufgewachsen und interessierte sich schon als Schüler für Chemie, Biologie und Physik. „Wie Moleküle in Lebewesen miteinander interagieren, hat mich schon immer fasziniert“, erinnert sich Kolbe. „Ich war besonders von der Fotosynthese beeindruckt und wollte wissen, wie Pflanzen auf molekularer Ebene funktionieren.“ Von seinem Interesse getrieben, studierte er Chemie an den Universitäten Paderborn und Hamburg mit dem Fokus auf Biochemie. „Meine größte Inspiration war später mein Doktorvater Dieter Oesterhelt am Max-Planck-Institut für Biochemie in München“, sagt Kolbe. „Er hat Biomoleküle mit physikalischen Methoden untersucht. Bei ihm ist mir bewusst geworden, dass ich genau das machen möchte. In sein Labor zu gehen, war ein Schlüsselmoment.“

Jetzt, da Michael Kolbe eine eigene Forschungsgruppe leitet, ist er selbst Inspiration für junge Wissenschaftler. Forschung sei nicht immer eine geradlinige Erfolgsgeschichte, sagt er. Auf dem Weg zu neuen Entdeckungen stünden viele Hürden: Experimente funktionieren nicht, Hypothesen müssen überdacht werden, Manuskripte werden abgelehnt. Für Kolbe gibt es nur eine Möglichkeit, damit umzugehen: Optimismus. So antwortet er auf die Frage nach einer Erfolgsformel: „Jungen Wissenschaftlern kann ich nur raten: ‚Habt keine Angst davor, Fehler zu machen oder vermeintlich dumme Fragen zu stellen. Bleibt optimistisch und glaubt an das, was ihr tut!‘“

Der kürzliche Umzug – mit der Familie und dem Labor – von Berlin nach Hamburg war auch eine Herausforderung. Nun genießt es Kolbe, die neue Stadt per Fahrrad mit seiner Frau und den drei Kindern zu entdecken. „Forscher verlieren im Labor manchmal das Zeitgefühl“, sagt er. „Da ist es wichtig, mal einen Schritt zurückzutreten und durch Zeit mit der Familie oder Freunden wieder Energie zu tanken.“



ERSTE ERGEBNISSE DER GRIPPESTUDIE AM HZI

von Andreas Fischer

Der Verlauf einer Grippe kann sehr unterschiedlich sein und lässt sich bislang nicht vorhersehen. Eine Studie, an der auch Probanden des HZI teilgenommen haben, soll Marker für den Schweregrad einer Grippeerkrankung liefern

Die Weltgesundheitsorganisation WHO schätzt, dass jährlich drei bis fünf Millionen Menschen weltweit an Grippe erkranken. Dabei kann die Infektion einen moderaten Verlauf nehmen, aber auch einen schweren, der in zehn bis 15 Prozent der Fälle zum Tod führt. Eine frühzeitige antivirale Behandlung könnte den Verlauf mildern, doch sind bislang keine Anhaltspunkte bekannt, die zu einem frühen Zeitpunkt der Infektion eine zuverlässige Prognose zulassen. Stattdessen erhalten Patienten oft Antibiotika, die jedoch keinen Effekt auf die Grippeviren haben und die Infektion daher nicht eindämmen.

Ein Forscherteam um Klaus Schughart vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Benjamin Tang von der University of Sydney und Jens Schreiber von der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg hat in Blutproben von Grippepatienten nach Merkmalen gesucht, die typisch für den Krankheitsverlauf sein könnten. Ein Großteil der Kontrollproben von Gesunden wurde am HZI genommen. „Wir haben Blutproben von Patienten mit moderatem sowie schwerem Grippeverlauf und von Gesunden gesammelt und Transkriptionsprofile der drei Gruppen erstellt“, sagt Klaus Schughart. „Diese Analyse zeigt uns, welche Gene in den Patienten aktiv sind und welche nicht. Ohne die Beteiligung der Freiwilligen vom HZI wäre die Studie so nicht möglich gewesen, daher mein Dank an alle, die teilgenommen haben.“

Das Ziel war es, Gene zu finden, die die drei Testgruppen voneinander unterscheiden. Als moderat galten Patienten, die mit Grippe in eine Klinik aufgenommen und frühzeitig wieder entlassen wurden. In die Gruppe der schweren Verläufe kamen Patienten, die künstlich beatmet werden

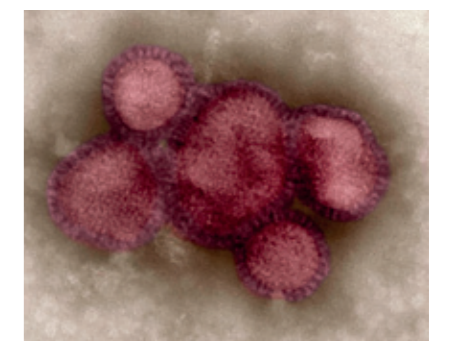


△ Blutproben bildeten die Basis für eine Studie zum Verlauf von Grippeerkrankungen

mussten. „Im ersten Schritt konnten wir zeigen, dass das Gen *IFI27* in allen Influenza-Patienten hochreguliert ist. Damit ist *IFI27* ein eindeutiger Biomarker, um eine Influenzainfektion von einer bakteriellen Atemwegsinfektion zu unterscheiden“, sagt Schughart. Als nächstes suchten die Forscher nach einem Marker für den Schweregrad des Krankheitsverlaufs – und wurden fündig: Ein bestimmtes Gen ist bei allen Patienten mit schwerem Verlauf besonders aktiv. „Noch ist das Ergebnis nicht publiziert. Dieser neue Marker wird jetzt aber in größeren Studien untersucht, um den Zeitpunkt des Hochregulierens festzustellen“, sagt Schughart.

Zudem zeigt die Studie, dass die Neutrophilen – ein Typ von Immunzellen – aktiviert sind. Die Neutrophilen sind sozusagen die erste Einsatztruppe am Ort der Infektion und schießen dort mit Sauerstoffradikalen auf infizierte Zellen oder fangen die Erreger mit DNA-Netzen ein. Ihre Reaktion kann bei einer schwer verlaufen-

den Grippe überschießen und dann sogar die Sterblichkeit erhöhen. „Die Aktivität der Neutrophilen ließe sich eindämmen und könnte ein möglicher Ansatzpunkt für künftige Therapien sein“, sagt Schughart.



△ Elektronenmikroskopische Aufnahme von Influenzaviren (H1N1)

NACHRICHTEN

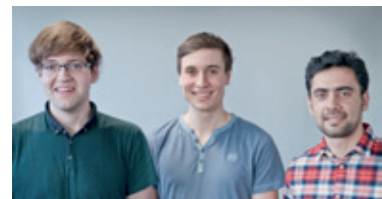
SCIENCE CAMPUS EINGEWEIFT



△ Dirk Heinz (HZI), Timo Jäger (DZIF), Anke Kayser-Pyzalla (TU Braunschweig), Iris Eisenbeiser (BioS), Norbert Krug (ITEM) und Jörg Overmann (DSMZ; v.l.). Bild: HZI/Verena Meier

Am 6. Oktober 2017 haben Gabriele Heinen-Kljajić, Niedersachsens Ministerin für Wissenschaft und Kultur, und Braunschweigs Oberbürgermeister Ulrich Markurth offiziell den „Science Campus Braunschweig-Süd“ eingeweiht. Damit trägt der Stöckheimer Campus nun einen eigenen Namen, der auch in einem neuen Beschilderungskonzept der Stadt Braunschweig auftaucht. Die weiterhin eigenständigen Campuspartner sind das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, die Technische Universität Braunschweig, das Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) und das Biotechnologische Schülerlabor Braunschweig (BioS). Ziel der gemeinsamen Dachmarke ist es, die Sichtbarkeit – auch mit Blick auf die neue Runde der Exzellenzinitiative – auszuweiten, neue Kooperationspartner anzuziehen und die Partner noch enger zu vernetzen.

NEUE DOKTORANDEN- VERTRETER



△ Daniel Meston, Kevin Becker und Sami Ullah (v.l.). Bild: János Krüger

Daniel Meston, Kevin Becker und Sami Ullah sind die neuen Sprecher

der Doktorandenvertretung „DO IT“. Gemeinsam mit der Graduiertenschule setzen sie sich für die Einhaltung von Qualitätsstandards in der Doktorandenausbildung und -betreuung sowie für die weitere Verbesserung der Arbeitsbedingungen am HZI ein. Die Initiative DO IT besteht seit 2002, das Amt der Sprecher gilt für ein Jahr.

AUSGEZEICHNET



△ Gregor Fuhrmann (5.v.r.) bei der Galenus-Preisverleihung. Bild: Galenus-Privatstiftung

Gregor Fuhrmann vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) hat den mit 5000 Euro dotierten Galenus Technologie-Preis gewonnen. Damit wurde er für seine Forschung an extrazellulären Vesikeln zur Entwicklung neuer Therapieansätze geehrt. Darüber hinaus erhält Fuhrmann eine Förderung der VolkswagenStiftung aus deren Programm „Experiment! – Auf der Suche nach gewagten Forschungs-ideen“. Im geförderten Projekt will er mithilfe extrazellulärer Vesikel auf Mikropartikeln eine bakterienähnliche Oberfläche erzeugen und testen, ob sich damit überschießende Immunreaktionen regulieren lassen.

Die Biologielaborantin Kira Baumann war unter den besten Prüflingen der Industrie- und Handelskammer Braunschweig. Sie hat ihre Ausbildung am HZI bereits ein halbes Jahr vor Ende der Regelzeit mit der Note 1 bestanden. Auch die Helmholtz-Gemeinschaft würdigt wieder besondere Leistungen des nicht-akademischen Nachwuchses: Zum dritten Mal hat sie den **Helmholtz-Ausbildungspreis** ausgeschrieben, für den Auszubildende aller Fachrichtungen aus allen Helmholtz-Zentren vorgeschlagen werden können. Die Bewerbungen können durch die Ausbilder

oder von den Auszubildenden selbst eingereicht werden (mit Stellungnahme der Ausbilder). Eine Unterstützung durch die Betreuer in den wissenschaftlichen Abteilungen ist gewünscht. Projekte des HZI haben bei den bisherigen Ausschreibungen bereits den zweiten und dritten Platz erreicht. Einsendeschluss ist der 31. Januar 2018.

NEUES BUCH

HIPS-Nachwuchsgruppenleiter **Jesko Köhnke** hat gemeinsam mit Partnern das Buch „Cyclic Peptides – From bioorganic synthesis to applications“ herausgegeben, das Ende 2017 von der Royal Society of Chemistry veröffentlicht wird. Zyklische Peptide sind häufige Bestandteile von Naturstoffen und weisen eine höhere Stabilität auf als lineare Peptide. Sie eignen sich daher auch für die Anwendung in Wirkstoffen, wie über 100 bereits eingesetzte makrozyklische Therapeutika zeigen. Das Buch beschreibt die aktuellen Kenntnisse über die Biosynthese zyklischer Peptide und erläutert chemische und biologische Methoden zu deren Herstellung. Darüber hinaus enthält es ein Kapitel über die Nutzung zyklischer Peptide in der Wirkstoffforschung. (afi)

NEUE MITARBEITER

HIPS, Saarbrücken: Kathrin Andres, MINS | Ravindra Jumde, DDOP | Matthias Köck, MINS | Emilia Oueis, MINS | Teresa Röhrig, DDOP

HIRI, Würzburg: Tobias Krammer, SIGA | Julia Mendorff

HZI, Braunschweig: Sebastian Goy, DZIF | Jana Niemz, EXIM | Doris Pester, NIND | Urmi Roy, MIKI | Tim Trojahn, BCO | Grazyna Wittek, DMC

TWINCORE, Hannover: Moritz Redlich, EXPI | Damaris Werner, BIOM

ClimatePartner^o
klimaneutral

Druck | ID 11022-1711-1001



scientific departments is welcome. HZI projects came in in second and third place in the past. The deadline for entries is 31 January 2018.

NEW BOOK

Jesko Köhnke, Junior group leader at HIPS, and partners edited a book entitled „Cyclic Peptides – From bioorganic synthesis to applications“ that will be published by the Royal Society of Chemistry at the end of 2017. Cyclic peptides are very common in natural products and tend to be more stable and resistant to degradation compared to their linear counterparts. This is reflected by the over 100 macrocyclic therapeutics in use today. The book contains a detailed overview of biosynthetic routes to cyclic peptides and examples of classical chemistry approaches, as well as examples of how synthesis and biological methods can be combined. In addition, it also features a section on the use of cyclic peptides in drug discovery. (afi)

NEW PERSONNEL

HIPS, Saarbrücken: Kathrin Andres, MINS | Ravindra Jumde, DDOP | Matthias Köck, MINS | Emilia Oueis, MINS | Teresa Röhrig, DDOP

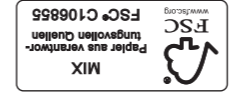
HIRI, Würzburg: Tobias Krammer, SIGA | Julia Mendorff

HZI, Braunschweig: Sebastian Goy, DZIF | Jana Niemz, EXIM | Doris Pester, NIND | Urmi Roy, MIKI | Tim Trojahn, BCO | Grazyna Wittek, DMC

TWINCORE, Hannover: Moritz Redlich, EXPI | Damaris Werner, BIOM

ClimatePartner^o
klimaneutral

Druck | ID 11022-1711-1001



the maintenance of quality standards in doctoral student training and tutoring and the continued improvement of the working conditions at the HZI. The DO IT initiative was established in 2002, and the term of the speakers is one year.

AWARD-WINNING WORK



△ Gregor Fuhrmann (5th from the right) at the Galenus Award ceremony. Image: Galenus-Privatstiftung

Gregor Fuhrmann of the Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS) was awarded the Galenus Technology Award endowed with €5000. The award recognises his research on extracellular vesicles leading to the development of new therapeutic approaches. In addition, Fuhrmann receives funding from the Volkswagen Foundation's programme titled „Experiment! – Searching for daring research ideas“, in the scope of the funded project, he will use extracellular vesicles to generate a bacteria-like surface on micro-particles and test if this can be used to regulate overshooting immune reactions. The biology laboratory assistant, Kira Baumann, was one of the best examinees of the Chamber of Industry and Commerce Braunschweig. She completed her training at the HZI half a year early with flying colours (mark: A). The Helmholtz Association also honours special performance of non-academic trainees: This marks the third time trainees from all fields at all Helmholtz centres can be nominated for the **Helmholtz Trainee Award**. The nominations can be submitted by trainees themselves (along with a statement from the trainers). Any support by the tutors from the

GRAND OPENING OF THE SCIENCE CAMPUS



△ Dirk Heinz (HZI), Timo Jäger (DZIF), Anke Kayser-Pyzalla (TU Braunschweig), Iris Eisenbeiser (BioS), Norbert Krug (ITEM) and Jörg Overmann (DSMZ; f.l.). Image: HZI/Verena Meier

On 6 October 2017 the „Science Campus Braunschweig-Süd“ was officially inaugurated by Lower-Saxony's Minister for Science and Culture, Gabriele Heinen-Kljajić, and Braunschweig's Mayor, Ulrich Markurth. The Stöckheim campus now has its own name that is also used in a new street signage concept of the Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS) was awarded the Galenus Technology Award endowed with €5000. The award recognises his research on extracellular vesicles leading to the development of new therapeutic approaches. In addition, Fuhrmann receives funding from the Volkswagen Foundation's programme titled „Experiment! – Searching for daring research ideas“, in the scope of the funded project, he will use extracellular vesicles to generate a bacteria-like surface on micro-particles and test if this can be used to regulate overshooting immune reactions. The biology laboratory assistant, Kira Baumann, was one of the best examinees of the Chamber of Industry and Commerce Braunschweig. She completed her training at the HZI half a year early with flying colours (mark: A). The Helmholtz Association also honours special performance of non-academic trainees: This marks the third time trainees from all fields at all Helmholtz centres can be nominated for the **Helmholtz Trainee Award**. The nominations can be submitted by trainees themselves (along with a statement from the trainers). Any support by the tutors from the

NEW PHD REPRESENTATIVES



△ Daniel Meston, Kevin Becker and Sami Ullah (f.l.). Image: János Krüger

Daniel Meston, Kevin Becker and Sami Ullah are the new speakers of the PhD council „DO IT“. Joining forces with the Graduate School, they support

NEWS

AN EYE FOR THE SMALLEST STRUCTURES

by Tatyana Dubich

Michael Kolbe investigates the tools used by bacteria to infect their hosts down to the single atom. His findings help to understand bacterial evasion strategies and to find new targets for rational therapies

For millions of years eukaryotic cells have built up defence systems against pathogens. But the pathogens did not sleep either: In parallel, Gram negative bacteria, such as *Salmonella* or *Shigella* that cause food-borne illnesses, developed a system to outsmart those defence strategies: They possess a molecular syringe, called type three secretion system, which allows them to inject proteins directly into target cells, bypassing host defence and facilitating infection. Michael Kolbe wants to unravel the structure and function of these sophisticated tools sub-nanometre level. The CSSB provides



unique facilities having high level biosafety laboratories just a dozens of metres away from the beamlines of the storage ring PETRA III. "Experiments that used to require elaborated logistics for samples transfer can be done just across the hall. This empowers us to collect enormous amounts of data," says Kolbe, "but it also leads to the greatest challenge of our research: integrating different approaches to create meaningful data."

Grown up in a family of teachers, young Michael Kolbe has been interested in chemistry, biology and physics since school years. "How molecules that create life interact with each other has fascinated me from the very beginning," recalls Kolbe. "One of the things that intrigued me the most was photosynthesis. I wanted to know how plants work on the molecular level." Driven by his interest, he went on to study chemistry at the University of Paderborn and continued with his master Systems Biology (CSSB) in Hamburg. Kolbe also holds a professorship at Hamburg University.

Physicists, biologists and pharmacologists work together in Kolbe's group to elucidate molecular mechanisms of bacteria-host interaction on every magnification level possible going from tissue to thing I always wanted to do as well. Going to his lab was a key step in my career."

Now that Michael Kolbe has his own research group he serves as an inspiration for young scientists himself. Research is not always a straightforward success story, says Kolbe. On a way to discovery scientists face multiple obstacles: Experiments do not work as expected, hypotheses need to be reconsidered, manuscripts get rejected. Kolbe sees just one way to deal with frustration: Optimism. Although he hesitates to elucidate one formula for success, he says: "If I could give advice to young scientists, I would say 'Don't be afraid of making mistakes or asking stupid questions. Stay optimistic and believe in what you are doing!'"

Moving from Berlin to Hamburg and establishing laboratories there is another challenge that Michael Kolbe is facing. But he likes to discover the new city by bike with his wife and three children. "As scientists we sometimes lose the count of hours in the lab. But it is important to take a step back and recharge by spending time with family and friends," he says.

INITIAL RESULTS OF THE INFLUENZA STUDY AT THE HZI

by Andreas Fischer

The course of influenza can vary widely and is currently not predictable. Subjects from the HZI contributed to a study searching for markers indicating the severity of influenza diseases

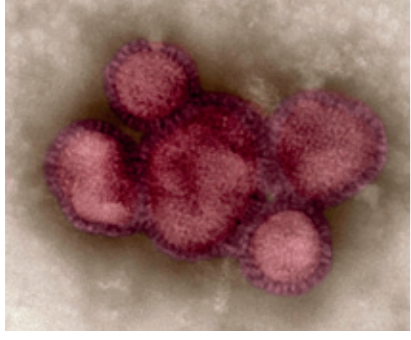


△ The study of the course of influenza diseases was based on blood samples

According to estimates of the World Health Organization WHO, each year about three to five million people are afflicted by influenza throughout the world. This infection can take a moderate course, or a severe one that leads to fatality in ten to 15 percent of the afflicted individuals. While early antiviral treatment might alleviate the course of the disease, there is no solid evidence known that allows for reliable prognosis early in the infection process. Instead, patients are often given antibiotics that are ineffective against influenza viruses and therefore fail to contain the infection.

A researcher team directed by Klaus Schughart from the Helmholtz Centre for Infection Research (HZI), Benjamin Tang from the University of Sydney and Jens Schneider from the Otto von Guericke University Magdeburg tested blood samples of influenza patients for markers that might be indicative of the course of the disease. The majority of the control samples from healthy individuals was taken at the HZI. "We selected blood samples from influenza patients with a moderate versus severe course of the disease and from healthy individuals as well, and produced transcription profiles of the three groups," says Klaus Schughart. "This analysis shows us which genes are active in the patients and which are not. Without the contribution of the volunteers from the HZI, it would not have been possible to complete the study the way it was done and I'm very grateful to everybody who volunteered to participate in our study."

The study aimed to find genes that distinguish the three test groups from each other. Patients who were hospitalized for influenza and released early were considered to have a moderate course of the disease. Severe courses included patients who needed to be artificially ventilated. "In the first step, we were able to show that the *IFI27* gene is upregulated in all influenza patients. This makes *IFI27* a unique biomarker for differentiation of an influenza infection from a bacterial respiratory infection," says Schughart. In the next step, the researchers searched for a marker of the severity of the course of the disease – and they found a gene that is particularly active in all patients suffering from a severe course. "The result has not been published yet. This new marker is now being tested in larger studies to determine the point in time at which it is upregulated," says Schughart. The study also showed neutrophils – a type of immune cells – to be activated. Neutrophils can be seen as the first line of defence at the site of infection, where they shoot oxygen radicals at infected cells or capture the pathogens with DNA nets. This reaction seems to overshoot



△ Electron micrograph showing influenza viruses (H1N1)

in influenza cases with a severe course though and possibly increase the fatality. "The activity of neutrophils can be controlled and this may be a potential new approach for future therapies," says Schughart.



△ Since October 2017, Silke Tannapfel directs the administration of the HZI

“THE HZI COULD BE MUCH MORE SELF-ASSURED IN APPEARANCE AND MANNER”

by Susanne Thiele

Silke Tannapfel has been the Administrative Director of the HZI since 1 October 2017. A lawyer with a focus on science management, she previously directed the division for extramural research support of the Bavarian State Ministry for Economy and Media, Energy and Technology in Munich

Mrs Tannapfel, how did you become aware of the HZI?

Although I grew up in Lower Saxony and spent most of my legal internship in the Hannover/Hildesheim region, I did not become aware of the HZI until 2014, when the Helmholtz Institute for RNA-based Infection Research (HIRI) was founded. After a first meeting with Jörg Vogel of the public health challenges facing society, I perceived the Helmholtz centres to some of the more dynamic facilities in my field of responsibilities. Helmholtz is

What made you interested in becoming the administrative director?

terminology.

is the load-bearing spine of the German science system – to phrase it in medical and was very impressed by the positioning of the Helmholtz centre in Braunschweig.

What has been the largest professional challenge thus far?

In Bavaria, I was responsible for the facility in 2016/17. I'm particularly proud to rehabilitate a life-threatening Leibniz facilities in the state. One challenge was

of founding a Max Planck Institute in Erlangen, which I was in a position to support – starting from a small group of researchers through the foundation of the institute and the later expansion of the centre.

Which "lessons learned" at the Ministry are you bringing along with you?

I really got a good helicopter view of the German research landscape, its strengths, key success factors and pitfalls. Moreover, the state of Bavaria invests a lot of money and time into continued education measures for the development of organisation and personnel; many of my superiors were good role models for which I am very grateful. Patience or restraint are not part of the Bavarian ministerial bureaucracy. In my view, the HZI could be

How do you perceive the HZI?

To me, the HZI seems like a powerful home with a low-key attitude. The Science Campus Braunschweig-Süd is very impressive due to its modern buildings and the cooperation of the broad range of actors. This is quite unique in Germany and we can be proud to present it to the public. Our staff restaurant is another important place. I go there regularly and can be approached there. Attentionness to the staff is very important to me. I do not want the staff to have more problems after a conversation with me than before.

How do you like Braunschweig and Wolfenbüttel?

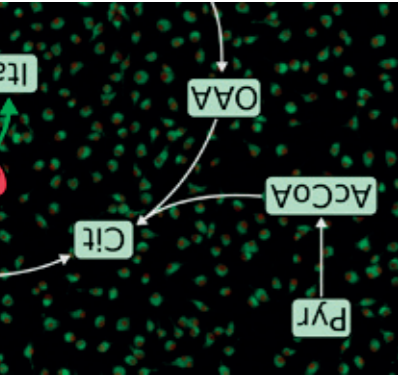
Braunschweig seems to have the optimal size for a science city in my mind, not too small and not too large to make it difficult to know and help each other. I have tried some of the restaurant scene in Wolfenbüttel and found some favourite places there. I buy into the slogan of the Eintracht Braunschweig fans: "Love knows no league." Being a member of the Werder Bremen club myself, I am also used to suffering. I look forward very much to the museum landscape of this region. And I can chill really well with good books and I am enthusiastic about old mechanical clocks, which I repair myself sometimes.

HOW METABOLISM IMPACTS THE IMMUNE SYSTEM

by Yannic Nonnenmacher, Karsten Hiller and Ida Retter

For decades, immunology and metabolism were separate fields of research. In recent years, these fields have moved toward each other and the metabolism of the immune system has become a highly active research field. One typical example are the studies of Karsten Hiller's team investigating the metabolism of macrophages, which are the scavenger cells of the immune system.

The so-called metabolome analysis captures all small molecules of a cell at a certain point in time. Karsten Hiller, a metabolism specialist, investigated the metabolism of macrophages already during his stay at the Luxembourg Centre for Systems Biomedicine. His research group in Luxembourg discovered that these immune cells contain unusually high concentrations of itaconic acid, a previously poorly studied molecule. Collaborating with Eva Medina from the HZI and other partners, the researchers determined the enzyme that is responsible for the production of itaconic acid. Further studies showed that itaconic acid acts as an endogenous antibiotic in that it kills the bacteria that are taken up by the macrophages. In July 2016, Karsten Hiller accepted an appointment at the Technische Universität Braunschweig. In addition to this position, he is also a department head at the HZI working in the Braunschweig Integrated Centre of Systems Biology. Meanwhile, his doctoral student, Yannic Nonnenmacher, developed and applied a special procedure to observe that itaconic acid inhibits an enzyme of the citrate cycle directly in mitochondria metabolism of macrophages already during his stay at the Luxembourg Centre for Systems Biomedicine. His research group in Luxembourg discovered that these immune cells contain unusually high concentrations of itaconic acid, a previously poorly studied molecule. Collaborating with Eva Medina from the HZI and other partners, the researchers determined the enzyme that is responsible for the production of itaconic acid.



△ Macrophages with mitochondria (green) and nuclei (red). The scheme shows the part of the citrate cycle, in which the enzyme IRG1 converts acetyl coenzyme A (PYR=pyruvate, ACCoA=acetyl coenzyme A, OAA=oxaloacetate, Cit=citrate, Aco=(cis-)aconitate, IRG1=immunoresponsive gene 1 protein, Ita=itaconic acid)

system.

VACCINATION WITH NANOPARTICLES

by Thomas Ebbensen and Kai Schulze

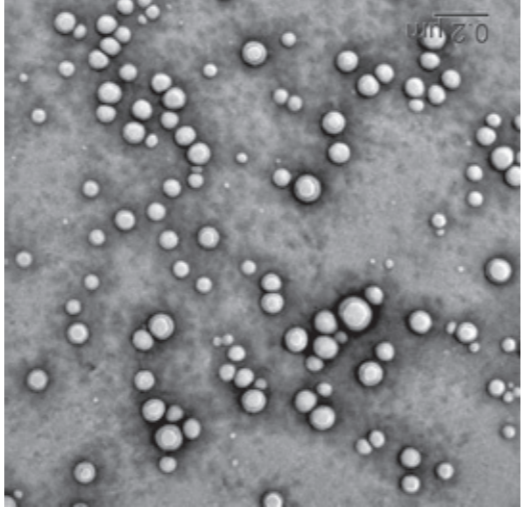
Vaccination affords the best protection from many infectious diseases. Vaccines are usually administered with a syringe, but researchers are working on alternatives – like a nasal spray or a vaccination cream. These would not only avoid the unpleasant injection, but even increase the effectiveness

Vaccines usually contain killed or attenuated pathogens and are injected into the patient. This ensures that the entire vaccine truly ends up inside the body. Recognising the pathogens in the vaccine as dangerous foreign material, the immune system prepares itself for defence. The administration by injection with a syringe has its drawbacks as well: It is not the natural pathway of infection and the elicited immune response therefore does not always afford optimal protection from the pathogen. Vaccination also requires trained personnel that simply is not available everywhere and at all times, especially in less developed countries.

To be able to vaccinate significant numbers of people throughout the world, it would be more useful to have vaccines that can be administered in the form of a nasal spray or a cream passing through the skin. They would not only be easier to use, but also have a crucial benefit in that they mimic the natural infection process. Most pathogens penetrate into the body through the mucous membranes. If these barriers were immunised by a vaccine, they might repel the pathogen directly. They would not only provide protection from the outbreak of the disease, but even earlier, i.e. during the infection process. As a consequence, vaccinated individuals would not even be colonised by pathogens and therefore would



Thomas Ebbensen administers a new vaccine in a mouse via the mucous membranes – in humans, this might be done with a nasal spray in the future



Nanoparticles produced at HIPS

causing cervical cancer," says Guzmán. Biological nanoparticles are detected by the immune system due to their sheer size and thereby increase the visibility of the components of the pathogen as well. In addition, they protect the vaccine from defensive biochemical responses of the body – such as enzymes or changes of pH. Suitable nanoparticles consist of e.g. lactic and glycolic acid and are already used commonly in medicine. Scientists of the Helmholtz Institute for Pharmaceutical Research Saarland (HIPS), a branch of the HZI, produce these particles in-house and are working steadily on the optimisation of these particles. Their aim: Vaccination via the skin. In this non-invasive method, the vaccine is simply applied to the untreated skin. "The nanoparticles penetrate through the hair follicles into the skin and elicit an immune reaction in the body," says HIPS researcher Hanzey Yasar. Department of Vaccinology and Applied Microbiology at the Helmholtz Centre for Infection Research (HZI). "The safety of the patients always comes first and consequently there is a steady trend towards vaccines that contain only components of the hair follicles, Yasar and her research colleagues loaded the nanoparticles with an additional reinforcing adjuvant. In initial experiments, a protein was used as the antigen, i.e. as a foreign substance, to which the immune system was to respond. Using this approach, the researchers managed to elicit an immune response against the protein by simply applying it to the skin. "In the next step, we aim to use nucleic acids bearing the information for an antigen in place of the protein. This would be advantageous since nucleic acids can be adapted more flexibly to a certain disease," explains Hanzey Yasar. However, before the new nanoparticles can be used in clinical applications, studies using various animal models are required. A vaccine of this type can therefore be expected to require another five to ten years of development before it reaches the market.

www.helmholtz-hzi.de/en/stories/ AND AUDIO PODCAST: ONLINE ARTICLE WITH VIDEO

Design: Britta Freise
Schulze

Print: MAULDRUCK GmbH & Co. KG
Köhnke, Yannic Nonnemacher, Ida Retter, Kai
Dübich, Thomas Ebbensen, Karsten Hiller, Jasko
Andreas Fischer (af), Editor-in-Chief, Tatjana
Editorial staff: Susanne Thiele (V.i.S.d.P.),
Pikabay, G. Holland, N. Banner/RKI
Yannic Nonnemacher, p. 6; Melissa Prass, p. 7;
p. 3: HIPS; János Krüger, p. 4; János Krüger, p. 5;
Photo credits: Title: Fotolia; p. 2: Frank Schmski;
www.helmholtz-hzi.de/en

Phone: +49 531 6181-1404
D-38124 Braunschweig
Infofensstrasse 7
Press and Communications
for Infection Research GmbH
Helmholtz Centre
IMPRINT

Andreas Fischer
Editor-in-Chief

I look forward to your feedback
and hope you will enjoy reading the
magazine!

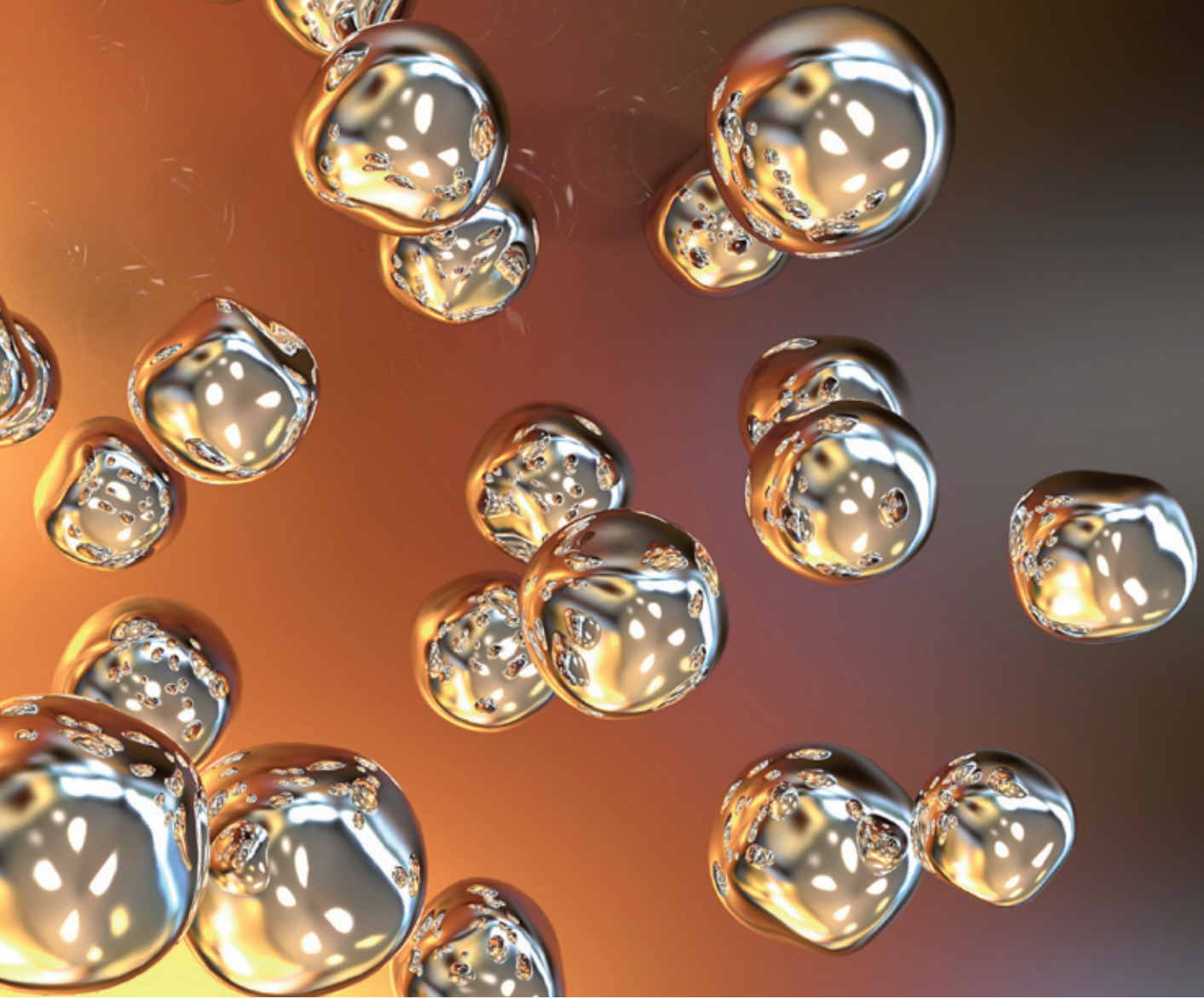
Silke Tanapfel has been the
Administrative Director of the
HZI since October of this year. In
our interview, she talks about her
perception of the HZI and the return
to her roots.

Vaccinations afford the safest
protection from many infections.
But the administration of the vaccine
with a syringe has its drawbacks –
not only because it is unpleasant,
but also for logistical reasons: Not
all places in the world have medical
personnel available. A vaccine that
could be used as a cream or a nasal
spray without reducing the efficacy
would be the perfect solution.
Our title story describes how
researchers from the HZI and the
HIPS approach this kind of vaccine.

Dear readers,



VACCINATION WITH NANOPARTICLES



04

Silke Tannapfel on the return to her roots in Lower Saxony

INTERVIEW

06

Michael Kolbe visualises the tiniest structures

PORTRAIT

07

Initial results of an influenza study involving subjects from the HZI

LOCATIONS

The staff magazine of the Helmholtz Centre for Infection Research | December 2017

inFact