

"Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen" (PMI)

STANDORTE

Der Exzellenzcluster "Präzisionsmedizin für chronische Entzündungserkrankungen / Precision Medicine in Chronic Inflammation (PMI) wird von 2019 bis 2025 im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder mit insgesamt 51 Millionen Euro gefördert. An dem interdisziplinären Forschungsverbund sind rund 400 Mitglieder von folgenden acht Trägereinrichtungen in Schleswig-Holstein beteiligt:

BORSTEL

/ Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum

KIEL

/ Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
/ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
/ Muthesius Kunsthochschule Kiel
/ Kiel Institut für Weltwirtschaft
/ Leibniz-Institut für die Pädagogik der

Naturwissenschaften und Mathematik Kiel

LÜBECK

/ Universität zu Lübeck

PLÖN

/ Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön

Und als klinischer Partner: GROSSHANSDORF

/ LungenClinic



ZIEL

Ziel ist es, die vielfältigen Forschungsansätze zu chronisch-entzündlichen Erkrankungen von Barriereorganen in ihrer Interdisziplinarität verstärkt in die Krankenversorgung zu übertragen und die Erfüllung bisher unbefriedigter Bedürfnisse von Erkrankten voranzutreiben. Drei Punkte sind im Zusammenhang mit einer erfolgreichen Behandlung wichtig und stehen daher im Zentrum der Forschung von PMI: die Früherkennung von chronisch-entzündlichen Krankheiten, die Vorhersage von Krankheitsverlauf und Komplikationen und die Vorhersage des individuellen Therapieansprechens.

Die Arbeit von PMI baut auf den Erkenntnissen des Vorgängerclusters "Entzündungen an Grenzfl chen/Inflammation at Interfaces" auf, der bereits in zwei Förderperioden der vorangegangenen Exzellenzinitiative (2007–2018) erfolgreich war. •

Vorwort

"Immunzellen – die Entzündungs-Macher" – so haben wir diese Ausgabe unseres Magazins genannt. Wir im Exzellenzcluster PMI wissen nur zu gut, dass es nicht die Immunzellen allein sind, die die Entzündungen "machen". Gerade an chronischen Entzündungen sind durchaus weitere Komponenten beteiligt. Dennoch: Die Zellen des adaptiven Immunsystems gehören hier zu den entscheidenden Akteuren, sie sind sowohl Taktgeber als auch Vollstrecker der Entzündung.

Für unsere Forschung an chronischen Entzündungen sind sie in den letzten Jahren immer stärker in den Fokus gerückt. Daher möchten wir Ihnen in dieser Ausgabe Einblicke in aktuelle Forschungsarbeiten und klinische Studien aus dem Themenfeld der Immunologie geben.

Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf den T-Zellen. Sie sind insbesondere bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen des Darms zentral beteiligt (ab S. 26). Diese exzellente Forschung hat unserem Clustermitglied Prof. Petra Bacher im vergangenen Jahr einen prestigeträchtigen ERC Starting Grant mit 1,5 Millionen Euro Förderung eingebracht und vor kurzem erhielt Petra Bacher einen der vier neuen Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs (ab S. 10). Weiterhin stellen wir Ihnen innovative Therapieansätze aus dem Cluster vor, mit denen u.a. gezielt krankmachende B-Zellen attackiert werden, um Autoimmunität zu stoppen (an S. 36). Bereits in der klinischen Erprobung ist ein Wirkprinzip, zu deren Entwicklung Cluster-Mitglieder maßgeblich beigetragen haben: Reprogrammierung des Immunsystems mit einer niedrig dosierten Therapie mit dem Botenstoff Interleukin-2. Diese zielt darauf ab, solche Immunzellen zu stärken, die einer überschießenden Immunreaktion entgegenwirken (ab S. 48).

Bereits im letzten Heft hatten wir über die ebenfalls im Cluster entwickelte Therapie über den Interleukin-6-Transsignalweg mit Olamkicept berichtet, zu der jetzt bereits eine klinische Phase-II-Studie erfolgreich abgeschlossen wurde.



"Immunzellen sind sowohl Taktgeber als auch Vollstrecker der Entzündung."

Für eine flüssige Sprache und bessere Lesbarkeit verwenden wir in unserem Magazin die weibliche und die männliche Form oder das generische Maskulinum – gemeint sind aber ausdrücklich alle Geschlechteridentitäten. Diversität und Geschlechtergerechtigkeit sind auch für uns im Cluster wichtige Themen, denen wir uns stellen. In einem eintägigen Symposium am 9. November 2023 zum Thema "Sex and Gender Aspects in Precision Medicine" diskutieren wir sowohl die Bedeutung von Geschlechtern in der medizinischen Forschung, als auch Fördermöglichkeiten zur Chancengleichheit im wissenschaftlichen und klinischen Betrieb.

PMI IMPULSE · 2023 · Immunzellen – die Entzündungs-Macher / 3

Nun wünsche ich Ihnen viel Freude bei der Lektüre unseres Magazins!

Stefan hlih

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Stefan Schreiber Sprecher des Exzellenzclusters "Precision Medicine in Chronic Inflammation (PMI)

INHALT

03 / Vorwort

CLUSTER-HIGHLIGHTS:

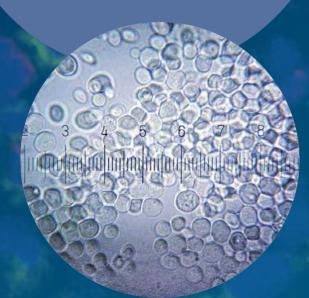
Projekte, Menschen, Erfolge

- 06 / Herausragende Publikationsleistung
- 08 / Neue Infrastruktur
- **09 / Zukunftsthema** *Künstliche Intelligenz*
- 10 / Neue Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs
- 12 / Erstklassige Köpfe:

 Neue Professorinnen und Professoren im
 Cluster-Umfeld
- 14 / Cluster-Veranstaltungen
- 16 / Nachwuchsförderung
- 19 / Entzündungsforschung kommuniziert
- **20 / Drittmittelförderung:** *Neue oder verlängerte Verbundprojekte 2021 2023*
- 58 / Preise und Auszeichnungen

26 / Unter Verdacht: Hefepilze als Entzündungs-Trigger

Wie geht das Immunsystem mit den in und auf dem Körper lebenden Mikroorganismen um und was läuft hier bei chronischen Entzündungen falsch? Eine wichtige Rolle bei chronischen Darmentzündungen könnten offenbar ehlgeleitete Immunreaktionen auf Hefepilze spielen.



IMMUNZELLEN UND ENTZÜNDUNG

- 22 / Immunzellen Wächter des Immunsystems
- 26 / T-Zellen auf Abwegen wenn sie schaden statt schützen
- 34 / Bisher unbekannte Immunzellen entdeckt
- 36 / Krankmachende Immunzellen im Visier
- 48 / Interleukin-2-Therapie gegen chronische Entzündung
- 54 / Mikroskopischer Blick in den Darm

36 / Maßgeschneiderte Moleküle gegen krankheitsverursachende B-Zellen

Clustermitglieder aus Kiel und Lübeck entwickeln maßgeschneiderte Moleküle, mit deren Hilfe ganz gezielt Immunzellen vernichtet werden, die krankheitsverursachende Autoantikörper produzieren.



54 / Mikroskopischer Blick in den Darm

"Wir wollen perspektivisch die Biopsie durch eine optische Untersuchung von Darmgewebe in vivo ersetzen, um Informationen über krankhafte Veränderungen zu gewinnen."

Prof. Mark Ellrichmann, Interdisziplinäre Endoskopie, UKSH, Campus Kiel



Erstklassige Publikationsleistung

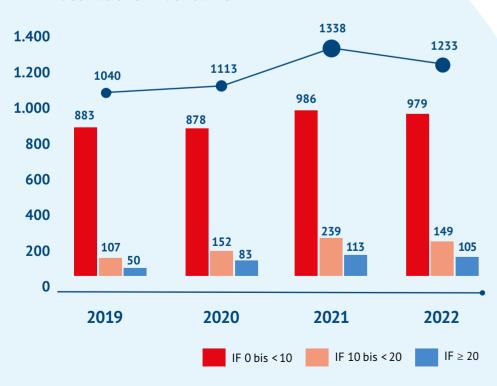
PMI-Publikationen seit Clusterbeginn



795

1F 0 bis < 10:

PMI-Publikationen nach Jahren



Stand: 21.08.2023





Prof. Axel Hauschild



PD Frank Leypoldt



Prof. Rolf Hilgenfeld



Prof. Stefan Rose-John



Prof. Christine Klein



Prof. Stefan Schreiber

Sechs PMI-Mitglieder zählen zu den "Highly Cited Researchers" 2022

Zu den weltweit am häufigsten zitierten Forschenden 2022 zählen sechs Mitglieder des Exzellenzclusters PMI: Professor Axel Hauschild, Professor Rolf Hilgenfeld, Professorin Christine Klein, PD Frank Leypoldt, Professor Stefan Rose-John und Professor Stefan Schreiber. Das geht aus dem Ranking der "Web of Science-Group" des US-Unternehmens Clarivate Analytics hervor. Dieses listet jährlich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die im letzten Jahrzehnt an mehreren der Top-ein-Prozent der meistzitierten Publikationen ihres Fachgebiets beteiligt waren. Forschende, deren Arbeiten besonders häufig von Fachkolleginnen und -kollegen zitiert werden, gelten als besonders bedeutend und einflussreich in ihrem Gebiet. 2022 standen 6.938 der weltweit Forschenden aus 21 Forschungsfeldern auf der Liste.

2021 zählten vier Clustermitglieder zu den Meistzitierten, damals waren es Professor Axel Hauschild, Professor Stefan Rose-John, Professor Schreiber und Professor Diamant Thaçi.

8 / PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS / 9

Neue Infrastruktur

Leibniz Lungenklinik am UKSH, Campus Kiel

Die international anerkannte klinische Forschung des Forschungszentrums Borstel (FZB), Leibniz Lungenzentrum geht eine enge klinische Kooperation mit der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) und dem Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, ein. Das Ergebnis dieser Kooperation ist die neue Leibniz Lungenklinik am UKSH, Campus Kiel. Sie bündelt die jahrelangen Erfahrungen und Kompetenzen der Partner und ersetzt die 2021 aus wirtschaftlichen Gründen geschlossene Medizinische Klinik in Borstel.

Das Behandlungsspektrum des neuen pneumologischen Schwerpunktes der Klinik für Innere Medizin I am UKSH umfasst Krankheitsbilder wie COPD und Asthma, Lungenentzündung, Lungenkrebs sowie Infektionen der Lunge und ihre Folgeschäden wie z.B. Long Covid, aber auch seltene Lungenerkrankungen wie Lungenhochdruck, Lungenfibrose und Sarkoidose, und natürlich Tuberkulose. Die Medizinische Klinik Borstel galt als größtes Behandlungszentrum für Patienten* mit komplizierter oder multiresistenter Tuberkulose in Deutschland und als eines der erfahrensten dieser Zentren in Westeuropa.

Die Kontinuität in der lungenärztlichen Versorgung von Patienten durch die neue Leibniz Lungenklinik in Kiel ist auch für die klinisch-translationale Forschung in Borstel essentiell und bildet die Grundlage der künftigen engen Zusammenarbeit.

"Hier vereinigt sich das international anerkannte Wissen und Können des Forschungszentrums Borstel und der Pneumologie der Klinik für Innere Medizin I am Campus Kiel mit der Expertise in der Entzündungsmedizin", sagt PMI-Sprecher Professor Stefan Schreiber, Direktor der Klinik für Innere Medizin I am UKSH. "Mit diesem interdisziplinären Ansatz rüsten wir uns für die aktuellen und künftigen Herausforderungen auf dem Feld der Lungenerkrankungen. Mit dem Exzellenzcluster PMI werden wir zukünftig auch den chronisch kranken Patienten mit Lungenerkrankungen eine weltweit führende Spitzenmedizin anbieten können." •

Global Microbiome Conservancy Biobank

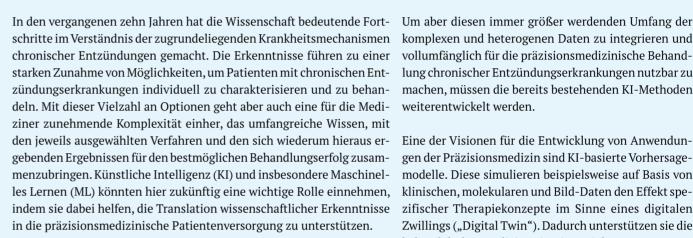
Professor Mathieu Groussin und Professorin Mathilde Poyet sind 2022 und 2023 vom Massachusetts Institute of Technology, USA, an die Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) gewechselt und sind seitdem auch im Exzellenzcluster PMI aktiv. Gemeinsam haben sie 2016 die Global Microbiome Conservancy gegründet. Das Ziel dieser gemeinnützigen Initiative ist es, die Mikrobiom-Wissenschaft auf gerechte und ethische Weise voranzutreiben. Im Rahmen des Projekts wurden bereits über 1.300 Mikrobiomproben von Menschen sowie mehr als 7.000 Bakterienisolate aus dem menschlichen Mikrobiom gesammelt und in einer Biobank konserviert. Der Fokus liegt dabei auf Proben von Bevölkerungsgruppen, die bisher in der Mikrobiomforschung unterrepräsentiert waren.

Mit ihrem Wechsel zur CAU haben Groussin und Poyet eine Kopie ihrer kompletten Biobank mit all diesen Proben in Kiel angelegt. Somit haben Forschende der Universität und des Clusters nun besonders einfachen Zugang zu dieser besonderen und umfassenden Probensammlung. •





Zukunftsthema Künstliche Intelligenz – Der nächste Baustein translationaler Präzisionsmedizin von Prof. Kai Wehkamp



In der modernen Medizin und Forschung werden immer detailliertere sung und individuellen Auswahl für den bestmöglichen und umfangreichere Daten von Gesunden und Kranken erhoben. Dazu zählen zum einen klassische klinische Informationen wie Vitalparameter (z.B. Herzfrequenz, Blutdruck, Blutzucker), Medikation, Informationen Das UKSH und der Exzellenzcluster PMI mit seinen weizum Gesundheitszustand der Patienten und Informationen aus der Bildgebung (wie radiologische, endoskopische oder histologische Daten). ein im nationalen Vergleich überdurchschnittlich hohes Diese werden durch immer präzisere Analysen aus dem Bereich der so- Digitalisierungslevel, das von klinischen Echtzeitdaten genannten "Multiomics" ergänzt, also beispielsweise Analysen von Geder Patientenversorgung bis hin zu umfangreichen dinom, Proteom, Transkriptom, Epigenom, Metabolom und Mikrobiom. gitalen Wissenschaftskohorten reicht. Im Cluster bieten Zusätzlich können neue digitale Techniken wie Smart-Devices oder Weasich somit optimale Voraussetzungen, um das wissenrables weitere Informationen aus dem Alltag der Patienten erfassen und schaftliche Verständnis und die hierauf aufbauende menutzbar machen. Zunehmend zeigt sich, dass die Wissenschaft und die dizinische Behandlung chronischer Entzündungserhierauf aufbauende präzisionsmedizinische Behandlung davon profiti - krankungen durch die Integration von Künstlicher ren, wenn möglichst viele dieser Daten zusammengeführt und zueinan- Intelligenz auf das nächste Level zu heben.• der in Beziehung gesetzt werden. Dazu kann KI entscheidend beitragen.



Prof. Kai Wehkamp Projektleitung KI-basierte klinische Entscheidungsunterstützung & Risikoerkennung, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH)

komplexen und heterogenen Daten zu integrieren und vollumfänglich für die präzisionsmedizinische Behandweiterentwickelt werden.

gen der Präzisionsmedizin sind KI-basierte Vorhersagemodelle. Diese simulieren beispielsweise auf Basis von Zwillings ("Digital Twin"). Dadurch unterstützen sie die behandelnden Mediziner in einer zielgenauen Anpas-Behandlungserfolg.

teren Trägerinstitutionen und Partnern verfügen über



^{*} Alle Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.

Die neuen Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs

Initiiert durch den Vorgängerexzellenzcluster "Inflammation at Interfaces" haben die Universitäten Kiel und Lübeck mit Unterstützung des Landes Schleswig-Holstein das Schleswig-Holstein Exzellenzprofessuren-Programm ("SH-Chairs") 2015 ins Leben gerufen. Nach erfolgreicher Begutachtung 2021 wurde das Programm mit einer zweiten Ausschreibungsrunde fortgeführt. 2023 wurden die vier neuen SH-Chairs nach Durchlaufen eines zweistufigen Auswahlverfahrens ausgewählt und ernannt. Die vier neuen SH-Chairs stärken an den Standorten Kiel und Lübeck die klinisch-translationale Forschung im Bereich der Entzündungsmedizin.



Prof. Petra Bacher

Professur für Immunologie und Immungenetik, Institut für Immunologie und Institut für klinische Molekularbiologie, CAU und UKSH, Campus Kiel

Woran forschen Sie?

Ich beschäftige mich mit antigen-spezifischen CD4+ T-Zellen und vor allem wie diese mit der Mikrobiota, also den auf und in dem menschlichen Körper lebenden Mikroorganismen, interagieren. Zum einen interessiert mich grundsätzlich die gesunde Interaktion: Wie wird immunologische Toleranz gegen die Mikrobiota hergestellt und wie schafft es das Immunsystem diese gleichzeitig zu kontrollieren? Und dann wollen wir verstehen: Was läuft bei Patienten mit chronischen Entzündungen anders? Bei chronischen Darmentzündungen geht man z.B. davon aus, dass es zu entzündlichen Immunreaktionen gegen die Mikrobiota kommt. Aber welche Mikroben hier relevant sind und welche T-Zelleigenschaften die Entzündung vermitteln, das ist bislang nicht bekannt.



Prof. David Ellinghaus

Professur für biomedizinische Informatik und genetische Redefinition von Phänotypen Institut für klinische Molekularbiologie, CAU und UKSH, Campus Kiel

Woran forschen Sie, was ist Ihr zentrales Forschungsthema?

Ich entwickle biomedizinische Methoden und auch eigene Softwareanwendungen, um die genetischen aber auch anderen Ursachen von chronisch-entzündlichen Erkrankungen zu erforschen. Das Ziel ist es, mithilfe dieser Methoden aus einer Fülle von genetischen und weiteren Daten beispielsweise das individuelle Ansprechen auf eine Behandlung vorherzusagen oder patientenspezifische Krankheitsmerkmale zu identifizieren

Was fasziniert Sie daran?

Ich finde die Komplexität sehr spannend und herausfordernd: Zum einen lebt eine sehr große Anzahl Mikroben in und auf unserem Körper. Auf der anderen Seite besitzen wir ein hochkomplexes Immunsystem. Die Frage ist: Wie interagieren diese komplexen Systeme miteinander? Wie wird das Immunsystem so reguliert, dass es im gesunden Zustand die mit uns in Symbiose lebenden Mikroorganismen kontrollieren kann? Wie kann die T-Zelle beispielsweise unterscheiden zwischen ungefährlichen und gefährlichen Mikroben? Und dann kann unsere Forschung hoffentlich dazu beitragen, die Therapien für chronische Entzündungserkrankungen zu verbessern. Das ist natürlich eine große Motivation.

Was machen Sie, wenn Sie nicht forschen?

Forschung ist sehr spannend und abwechslungsreich, da braucht man eigentlich keine anderen Hobbies. Ich verbringe gerne Zeit mit meinen Freunden und meiner Familie. Und meine Mitarbeiter würden wahrscheinlich behaupten, dass ich ein Faible für Minigolf habe.

Was fasziniert Sie daran?

Chronische Erkrankungen weisen eine enorme Bandbreite an möglichen genetischen Ursachen auf, welche im Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen der individuellen Lebensweise, der Zusammensetzung des Darmmikrobioms und anderen Faktoren ein noch komplexeres Muster ergeben. Jede Patientin und jeder Patient kann also eine andere ursächliche Zusammenstellung dieser Faktoren in sich vereinen. Diese Komplexität reizt mich sehr. Außerdem motiviert mich, zu wissen, dass unsere gemeinsame Arbeit verschiedenster Disziplinen die Lebenssituation von Patientinnen und Patienten direkt verbessert.

Was machen Sie, wenn Sie nicht forschen?

Am liebsten verbringe ich die Zeit mit meiner Familie. Ich habe drei Kinder, mit denen ich viel draußen auf Spielplätzen bin oder mit ihnen zusammen Musik mache, vor allem am Klavier oder mit der Gitarre. Früher habe ich selbst auch viel musiziert und gebe das jetzt gern weiter.

Über die SH-Chairs:

Den Inhaberinnen und Inhabern der Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs wird eine wissenschaftlich exzellente Karriereperspektive am Standort Schleswig-Holstein geboten, die mit den hervorragenden Möglichkeiten an Spitzenforschungsinstituten im Ausland vergleichbar ist. Sie stehen im Zentrum der Steuerungsstruktur Precision Health in Schleswig-Holstein (PHSH) und

gestalten so die Entwicklung klinischer Forschung am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein mit. Die SH-Chairs erhalten jeweils für maximal sechs Jahre 1,2 Millionen Euro, um je eine Nachwuchsgruppe einzurichten und für deren Leitung exzellente Nachwuchsforschende zu rekrutieren.



Prof. Markus Hoffman

Professur für Immunologie der Haut, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, UKSH, Campus Lübeck

Woran forschen Sie?

Ich erforsche, wie Umstrukturierungen in gewebsständigen Zellen darüber entscheiden, ob eine Entzündung chronisch wird oder abheilt, und umgekehrt, wie eine Entzündung das Gewebe so umgestaltet, dass es seine Reaktion auf weitere Entzündungen verändert ("Entzündliches Gewebspriming"). Man weiß mittlerweile, vor allem bei Gelenkentzündungen aber auch zum Beispiel in der Haut, dass es nach einer Entzündung zu Veränderungen kommt, die weitere Entzündungen begünstigen.

Was fasziniert Sie daran?

Bisher können viele Patienten mit chronischen Entzündungen zwar gut mit modernen Therapeutika behandelt werden und die akute Entzündung dadurch eingedämmt werden, aber wenn die Therapie abgesetzt wird, kommt es oft schnell zu Rückfällen, u.a. eben auch, weil das Gewebe durch die vorherige Entzündung für weitere Entzündungen "geprimt" ist. Wenn man das Priming löschen könnte, könnte man dadurch womöglich eine wirkliche Heilung von chronischen Entzündungen erreichen.

Was machen Sie, wenn Sie nicht forschen?

Ich habe zwei Töchter, mit denen ich viel in meiner Freizeit unterwegs bin. Außerdem spiele ich gerne Klavier, habe in Österreich sogar auch klassisches Klavier studiert. In Lübeck habe ich mir jetzt ein Cembalo gekauft und entdecke mit Leidenschaft die Cembalo-Literatur. Außerdem mache ich gern Sport: Ich spiele Tennis, gehe laufen, fahre Rad, und als Österreicher selbstverständlich auch Ski.



Prof. Henriette Kirchner

Professur für epigenetische Regulation des Leberstoff echsels, Institut für Humangenetik, UKSH, Campus Lübeck, und UzL

Woran forschen Sie?

Meine Schwerpunkte sind: Adipositas, Typ2-Diabetes und Fettlebererkrankungen. Hierbei erforsche ich die epigenetischen Mechanismen – also molekulare Mechanismen, die die Gene an- und ausschalten – bei der Krankheitsentstehung und wie man Epigenetik nutzen kann, um diese Krankheiten zu heilen.

Was fasziniert Sie daran?

Ich finde die Epigenetik besonders spannend, weil sie die Verbindung zwischen Umwelt und Genetik ist. Man kann sie also aktiv durch den eigenen Lebensstil beeinflussen Außerdem tut sich gerade sehr viel in der Forschung zu Adipositas und Diabetes: Bis vor kurzem gab es noch keine guten Medikamente für diese Volkskrankheiten. Erst in den letzten Jahren kamen vielversprechende auf den Markt, das nimmt nun endlich Fahrt auf und ist sehr spannend.

Was machen Sie, wenn Sie nicht forschen?

Bis zur Geburt meiner zweiten Tochter war ich passionierte Balletttänzerin. Ich war viel im Ausland und überall habe ich Ballett getanzt. Nun mache ich eher Pilates, fahre viel Rad und bin mit meiner Familie unterwegs.

12 / PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS / 13



Prof. Silke Meiners
W3-Leibniz-Professur für Immunoproteasomforschung,
Medizinische Fakultät CAU, seit September 2021
Institut für Experimentelle Medizin CAU/
Forschungszentrum Borstel

Forschungsschwerpunkte: Rolle des Immunoproteasoms bei chronischen und autoimmunen Erkrankungen mit dem Fokus auf der Lunge Vorher: apl. Prof. an der LMU München, Forschungsgruppenleiterin am Helmholz Zentrum München



Prof. Julian Großkreutz

W2-Professur auf Zeit mit Tenure Track für Präzisionsneurologie neuromuskulärer Erkrankungen, Med-Sektion UzL, seit Oktober 2021

Klinik für Neurologie, UKSH Campus Lübeck Sprecher des Neuromuskulären Zentrums Schleswig-Holstein

Forschungsschwerpunkte: Therapieentwicklung, klinische Studien, Versorgung und Biomarkerentwicklung für Motoneuronerkrankungen, wie Amyothropher Lateralsklerose, und bei neuromuskulären Erkrankungen wie Myasthenia Gravis und Myopathien

Vorher: Oberarzt, Leiter des Neuromuskulären Zentrums Thüringen und Leiter der Arbeitsgruppe Neurodegenerative Erkrankungen am Universitätsklinikum Jena



Prof. Mathieu Groussin

Microbiome Conservancy

of Technology, USA

UKSH Campus Kiel

W2-Professur auf Zeit mit Tenure Track für Medizinische

Mit-Gründer und wissenschaftlicher Direktor des Global

Forschungsschwerpunkte: Menschliches Mikrobiom,

Vorher: Senior Postdoc am Massachusetts Institute

Institut für Klinische Molekularbiologie CAU,

Multi-Omics-Daten, Culturomics, Evolution

Bioinformatik, Medizinische Fakultät CAU, seit Februar 2022

Prof. Mathilde Poyet

W1-Professur auf Zeit für Intestinale Mikrobiologie, Medizinische Fakultät CAU/Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön, Nachwuchsgruppenleitung Schleswig-Holstein Exzellenz-Chairs, seit März 2023

Institut für Experimentelle Medizin CAU Mit-Gründerin und wissenschaftliche Direktorin des Global Microbiome Conservancy

Forschungsschwerpunkte: Mikrobiom, anaerobe Mikrobiologie, Mensch-Mikroben-Interaktion, evolutionäre Genomik, mikrobielle Genetik, Ethik in der Wissenschaft Vorher: Postdoc am Massachusetts Institute of Technology, USA



Prof. Konrad Aden

W3-Stiftungsprofessur Else Kröner-Fresenius-Stiftung (EKFS) für Gastroenterologie und Metabolomik, Medizinische Fakultät CAU, seit Dezember 2022

Klinik für Innere Medizin I, UKSH Campus Kiel und Institut für Klinische Molekularbiologie, CAU und UKSH

Forschungsschwerpunkte: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, intestinaler Immunmetabolismus, interventionelle Metabolomik

Vorher: PD und Arbeitsgruppenleiter am IKMB (auch weiterhin), CAU und UKSH, und Oberarzt in der Klinik für Innere Medizin I, UKSH Campus Kiel (auch weiterhin)



Prof. Manuel Liebeke

W3-Professur für Metabolomics, Agrar- und Ernährungswissenschaftliche Fakultät CAU, seit April 2023 Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Abteilung Metabolomics, CAU

Forschungsschwerpunkte: Metabolomik, Bildgebende Massenspektrometrie, Metabolische Interaktion zwischen Bakterien und Eukaryoten, Single-Cell Analysen Vorher: Leiter der Forschungsgruppe "Metabolische Interaktionen" Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie, Bremen

Erstklassige Köpfe: Neue Professorinnen und Professoren im Cluster-Umfeld



Prof. Jan Heyckendorf

W2-Professur auf Zeit mit Tenure-Track für Pneumologie mit Schwerpunkt chronisch-entzündlicher Lungenerkrankungen, Medizinische Fakultät CAU, seit Januar 2022 Klinik für Innere Medizin I, UKSH Campus Kiel

Forschungsschwerpunkte: Chronische Entzündung der Lunge

Vorher: Leitender Oberarzt und stellvertretender Leiter der Forschungsgruppe Klinische Infektiologie am Forschungszentrum Borstel 14 / PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS

Cluster-Veranstaltungen 2021-2022



Cluster-Retreat 2021

Hybridveranstaltung in Kiel

Insgesamt nahmen rund 170 Mitglieder des Exzellenzclusters "Precision Medicine in Chronic Inflammation (PMI) am Cluster-Retreat am 22. und 23. November 2021 teil. Zwei Drittel davon waren vor Ort im MARITIM Hotel Bellevue in Kiel, der Rest war virtuell zugeschaltet.

Das Tagungsprogramm spiegelte das gesamte Forschungsspektrum des Clusters wider – von der Grundlagenforschung bis zu den klinischen Proof-of-Principle-Projekten waren alle Bereiche vertreten. Vor allem die jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Cluster hatten bei der zweitägigen Zusammenkunft eine große Bühne und konnten sich sowohl am Rednerpult als auch als Sitzungsleitung beweisen. Die Keynote Lecture hielt die Kieler Medizinethik-Professorin Claudia Bozzaro. Sie betonte, dass Präzisionsmedizin auf Vertrauen und Solidarität der Gesellschaft aufbaue.

Fünf Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats waren vor Ort, zwei verfolgten die Präsentationen und Diskussionen per Live-Stream. Sie waren beeindruckt davon, wie engagiert sich die jüngeren Cluster-Mitglieder mit ihrer Arbeit einbringen und betonten, wie selbstverständlich Translationsforschung im Cluster gelebt würde. •

Cluster-Retreat 2022

Midterm-Evaluierung der Cluster-Forschung

Bei bestem Spätsommerwetter trafen sich rund 140 Clustermitglieder am 20. und 21. September 2022 zum Retreat im Ostsee Resort Damp. Im Mittelpunkt stand die Midterm-Evaluierung aller Forschungsgebiete des Clusters.

Die Mitglieder präsentierten und diskutierten den aktuellen Stand der Forschungsgebiete des Clusters: Was wurde schon erreicht, was sind die wichtigsten Ergebnisse bisher und was ist noch geplant? Mit Blick auf die Zukunft des Clusters und die neue Bewerbungsrunde in der Exzellenzstrategie stellten darüber hinaus einige Mitglieder neue innovative Projektideen und Konzepte vor.

Ebenfalls vor Ort waren vier Mitglieder des wissenschaftlichen Beirats (SAB) des Clusters, zwei weitere waren digital zugeschaltet. Sie waren eingeladen, ein Feedback zur bisherigen Clusterforschung zu geben und auf mögliche Defizite und Herausforderungen hinzuweisen. Professor Ernst Th. Rietschel, Sprecher des SAB, gab einige Empfehlungen für die weitere Entwicklung des Clusters und zog ein sehr positives Fazit: "Das war Wissenschaft vom Feinsten. Ich habe viele außergewöhnliche Projekte gehört."•

Im September 2022 trafen sich die Clustermitglieder zur Midterm-Evaluierung in Damp.



Internationales klinisches Symposium "Precision Medicine in Chronic Inflammation"

Am 1. und 2. Juli 2022 kamen mehr als 500 Fachleute zum klinischen Symposium des Exzellenzclusters PMI im Audimax der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel oder verfolgten es live im Internet. Sie erlebten einen inspirierenden Dialog zwischen vier medizinischen Fachdisziplinen (Dermatologie, Gastroenterologie, Pneumologie und Rheumatologie) zu den Fortschritten und Herausforderungen in der Entzündungsmedizin.





Ein Novum war das interaktive Konzept, dass zu einer Auflösung der Grenzen zwischen den Fächern in der Diskussion führte. In gemeinsamen Vorträgen, mitunter über alle vier Kerndisziplinen der Entzündungsmedizin (Dermatologie (Haut), Gastroenterologie (Magen-Darm), Rheumatologie und Pneumologie (Lunge)) wurden Probleme adressiert, für die es manchmal unterschiedliche



aber oft auch gemeinsame Lösungsansätze gab. Zusätzlich zu dem Hauptprogramm informierten die Industriepartner in zehn Satellitensymposien über neue und in der Entwicklung befindliche Therapien und deren Anwendung. •

16 / PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS / 17

Nachwuchsförderung

Ein wichtiges Ziel des Exzellenzclusters PMI ist die Förderung und Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Die verschiedenen Maßnahmen werden in der PMI Academy gebündelt. Zu den Maßnahmen zählen unter anderem jährliche Young Scientist Retreats sowie ein Mentoringprogramm. 2021 wurde außerdem ein Coaching Programm ins Leben gerufen.

Young Scientist Retreat 2022

Rund 60 Nachwuchsforschende des Exzellenzclusters PMI trafen sich am 24. und 25. August 2022 zum wissenschaftlichen Austausch in Timmendorfer Strand.

In sommerlicher Atmosphäre bot der Young Scientist Retreat ein abwechslungsreiches Programm. Die Vorträge und Workshops gliederten sich in die folgenden fünf Themenblöcke: "Infectious diseases & microbiome", "Nervous system & inflammation, "New techniques under optimization in PMI", "Modern Imaging for Precision Medicine" und "Alternatives to Academia". Umrahmt von Vorträgen durch die erfahrenen PIs wurde vor allem den jüngeren Clustermitgliedern eine Bühne geboten, ihre wissenschaftliche Arbeit vorzustellen.

Mit der Keynote Lecture "Advice to my vounger self" von Professor Olaf Wolkenhauer von der Universität Rostock und dem Workshop "Different Career Paths for Academics", angeboten von Dr. Anne Wolfes (Pro-Sciencia), wurde das Programm ergänzt um die Möglichkeit zur Selbstrefl xion der (wissenschaftlichen) Karriere.

Neben dem wissenschaftlichen Austausch stand insbesondere auch der persönliche Kontakt im Zentrum der Veranstaltung. Nachdem der Retreat in 2021 nur virtuell stattfinden konnte, waren alle froh darüber, sich vor Ort persönlich kennenzulernen und auszutauschen.

> Beim Young Scientist Retreat präsentierten und diskutierten die jungen Wissenschaftlerinnen und jungen Wissenschaftler ihre Arbeit.



Mentoring

Im Juni 2021 ist das PMI-Mentoring-Programm für Nachwuchswissenschaftler (weiblich, männlich & divers; Promovierende, Postdocs & Clinician Scientists) mit einem interaktiven Kick-Off Workshop gestartet. Mentoring gibt den jungen Forschenden die Möglichkeit, von einem Mentor oder einer Mentorin in ihrer Karriereentwicklung unterstützt zu werden. Im Rahmen des PMI-Mentoring-Programms wurden die regelmäßigen Treffen mit den Mentoren und Mentorinnen von Workshops zur Karriereentwicklung sowie von Networking-Sitzungen mit anderen Mentees, PIs und Vorbildern begleitet. Dabei gab es u.a. Workshops zu den Themen "How to start your own lab", "Leadership in Research" oder auch "Grant Writing". In dem Workshop "Navigating in the shark pool – Power games and micropolitical competence in academia" wurden zusätzlich die aktuellen Strukturen an Hochschulen diskutiert. Das Programm lief rund 18 Monate und endete im November 2022 mit einem Abschlusstreffen der 14 Mentees



Coaching

PMI bietet seinen Nachwuchswissenschaftlerinnen (Doktorandinnen, klinische Wissenschaftlerinnen und Postdocs) ein individuelles Karriere-Coaching an. Zu diesem Zweck organisierte der Cluster bereits zweimal erfolgreich die Online-Veranstaltungen "Take the chance find your coach", bei denen sich mehrere Coaches den jungen Wissenschaftlerinnen vorstellten. Ein Kurs war dabei auch für die männlichen Nachwuchswissenschaftler offen Insgesamt mehr als 40 Nachwuchsforschende des Clusters nutzten hierbei ihre Chance für ein individuelles Karriere-Coaching.

Rund 60 junge Clustermitglieder trafen sich zum Young Scientist Retreat in Timmendorfer Strand.

Cluster Lectures

Die etablierte Vortragsreihe der Cluster Lectures bietet insbesondere dem wissenschaftlichen Nachwuchs im Cluster Kontaktmöglichkeiten zur internationalen Spitzenforschung. Herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus dem In- und Ausland stellen dort exklusiv für Cluster-Mitglieder ihre Forschungsgebiete vor. Beim anschließendem Get-Together besteht die Möglichkeit, die renommierten Gäste persönlich zu sprechen. Auf diese Weise lassen sich direkt und unkompliziert Kontakte für gemeinsame Forschungsprojekte oder Forschungsaufenthalte knüpfen.

In der Zeit 2021 bis Mitte 2023 fanden 16 Cluster Lectures statt. Zu den geladenen Vortragenden gehörten unter anderem der Leibniz-Preisträger Prof. Georg Schett von der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Prof. Leif Erik Sander von der Charité Berlin, der u.a. dem Corona-Expertenrat der Bundesregierung angehört, und der Mikrobiom-Experte Prof. Rob Knight von der University of California in San Diego.





Bei einer Cluster Lecture sprach Prof. Michèle Ramsay von der University of the Witwatersrand, Johannesburg, zum Thema "African genomics towards enabling precision medicine"

18 / PMI IMPULSE · 2023 · CLUSTER-HIGHLIGHTS



Bei der Baltic Summer School "Frontiers in Microbiome Research" in Ebberup in Dänemark tauschten sich rund 50 junge Forschende mit etablierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zur Stoffwechsel- und Entzündungsforschung aus.

Summer School "Frontiers in Microbiome Research"

Am 12. – 15. Juni 2022 fand die Baltic Summer School "Frontiers in Microbiome Research" in Ebberup in Dänemark statt. Diese wurde von der Universität Kopenhagen (UCPH) in Kooperation mit dem Exzellenzcluster "Precision Medicine in Chronic Inflamm - tion" (PMI), der DFG-Forschungsgruppe "miTarget" und der Danish Diabetes Academy (DDA) organisiert. Im Rahmen der Summer School stand die Ausbildung von Promovierenden sowie jungen Postdocs im Vordergrund. Dabei kamen ca. 50 junge Forschende zusammen, um mit hochrangigen, etablierten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in verschiedenen Bereichen der Mikrobiomforschung in Bezug auf Stoff echsel- und Entzündungskrankheiten zu diskutieren und sich zu vernetzen.

Führungskräftetraining

Für seine Senior Clinician Scientists und Junior-Professorinnen und -Professoren hat der Cluster 2022 ein Führungskompetenztraining organisiert. Das fünftägige Workshop-Programm behandelte unter anderem Inhalte wie Individualkompetenz, Sozialkompetenz und Führungskompetenz. Dabei haben die neun Teilnehmenden beispielsweise erarbeitet, mit welchen Führungswerkzeugen sie besser führen können, wie wertschätzende Kommunikation gelingt, oder auch wie sie wirksames Feedback geben können. Auch ging es in dem Führungskompetenztraining um Changemanagement und Strategieentwicklung, sowie darum, Teamprozesse effiziente zu gestalten und Konflikt ompetenz zu verbessern.

Entzündungsforschung kommuniziert



Dermatopia - Expedition Haut

Ein neues Spiel für Grundschulkinder in Form eines Parcours vermittelt Kindern Wissen über Hauterkrankungen. Die Spielstationen heißen zum Beispiel "Zecken zwacken", "Fieslinge finden oder "kratzen & cremen". Sie sollen Spaß machen und gleichzeitig Wissen vermitteln, zum Beispiel über die Schutzbarriere der Haut oder darüber, wo welche Parasiten Haut und Haare befallen können.

Der Parcours umfasst sechs Stationen und beinhaltet vielfältige Spielmaterialien. Mit Hilfe eines Audiostiftes wird den Kindern jede Station erklärt und in einer einleitenden Geschichte werden sie auf die Expedition Haut vorbereitet. Das Spiel wurde ursprünglich für den Einsatz im Schulunterricht entworfen, wird aber auch bei öffentlichen Veranstaltungen wie der Kieler Woche oder dem Science Day angeboten.

Die Kinderdermatologin und PMI-Mitglied Professorin Regina Fölster-Holst, CAU und UKSH, Campus Kiel, hatte die Idee zu dem Spiel. Umgesetzt wurde es mit einer Förderung durch den Exzellenzcluster PMI und der Deutschen Stiftung Kinderdermatologie und in Kooperation mit Dozierenden und Masterstudierenden der Muthesius Kunsthochschule Kiel.

Für den Schulunterricht: Dermatopia – Expedition Haut https://www.youtube.com/watch?v=igwT5BN2WP0



Entzündungsforschung zum Hören

57 Exzellenzcluster, 1 Podcast. Regelmäßig berichtet die Podcastreihe "Exzellent erklärt - Spitzenforschung für alle" aus einem der Exzellenzcluster. In Folge 27 ist der Cluster PMI dran mit dem Thema: "Chronische Entzündungen - Woher kommen sie, können wir sie stoppen?". Darin erzählt PMI-Sprecher Prof. Stefan Schreiber, was wir schon über chronische Entzündungserkrankungen - wie beispielsweise Schuppenflechte, Rheuma oder Morbus Crohn - wissen (und was nicht), warum die Forschung darüber so wichtig ist und ob diese modernen Erkrankungen in naher Zukunft gestoppt werden könnten. PMI-Mitglied Prof. Ben Krause-Kyora, Archäologe und Biochemiker, spricht darüber, wie er anhand alter DNA vergangene Epidemien erforscht, wie diese unsere Gene und unser Immunsystem geprägt haben und was das mit modernen Entzündungserkrankungen zu tun hat. •







https://exzellent-erklaert.podigee.io/27-chronische-entzuendungen

Drittmittelförderung: Neue oder verlängerte Verbundprojekte 2021–2023°

Gefördert durch

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

Lübecker Sonderforschungsbereich PANTAU (SFB 1526):

"Pathomechanismen Antikörpervermittelter Autoimmunerkrankungen: Erkenntnisse durch Pemphigoid-Erkrankungen"

Die Beteiligten erforschen die Entstehung Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen am Beispiel von Pemphigoid-Erkrankungen, mit dem Ziel neue Strategien für eine frühe Diagnose und spezifische Behandlung dieser Erkrankungen zu entwickeln, die gezielt die Ursachen der Erkrankung ohne unerwünschte Nebenwirkungen bekämpfen.

Laufzeit: 01.01.2022 – 31.12.2025 **Förderung:** 12 Millionen Euro++

Clusterbeteiligung: Sprecher: Prof. Christian Sadik (UzL), Co-Sprecher: Prof. Jörg Köhl (UzL), weitere Clustermitglieder leiten Teilprojekte

www.sfb1526.uni-luebeck.de

Verlängerung der Förderung Clinician Scientist Program in Evolutionary Medicine (CSEM)

In diesem Programm können sich Ärzte* während ihrer Facharztweiterbildung auf die Evolutionäre Medizin spezialisieren. Als Clinician Scientist Programm unterstützt es die Karrieren forschender Ärzte in einem strukturierten Curriculum und sichert ihnen geschützte Zeiten für die Forschung.

Laufzeit: Erste Förderphase: 01.04.2019 – 31.03.2022, kostenfreie Verlängerung bis 31.12.2024; zweite Förderphase: 01.04.2022 – 30.04.2025

Förderung: Erste Förderphase: 1,8 Millionen Euro++, zweite Förderphase: 766.400 Euro++

Clusterbeteiligung: Leitung: Prof. John Baines (CAU, MPI

https://www.medizin.uni-kiel.de/de/forschung/clinicianscientist-academy-kiel/curricula/csem



Verbundprojekt im WIR!-Programm –
BlueHealthTech Bündnis
Hyperquant: Translation Innovativer Bildgebung
und Visualisierungen für die Wirksamkeit mariner
Extrakte und personalisierte Medizin

Die Beteiligten in "hyperquant" setzen Quantentechnologie und moderne Visualisierung (Stichwort virtual reality) ein, um funktionelle Bildgebung in die klinische Anwendung zu bringen. Hierfür werden magnetisch-markierte, quantenmechanische Kontrastmittel verwendet, um echte Präzisionsmedizin für die individuellen Patienten zu erreichen - z.B. durch eine genauere Diagnose oder durch frühzeitige Vorhersage des Therapieerfolgs. Die Bildgebung ist nicht invasiv, sie geschieht in Echtzeit und ohne ionisierende Strahlung in 3D.

Laufzeit: 01.12.2022 – 31.11.2025 **Förderung:** 800.000 Euro++

Clusterbeteiligung: Sprecher: Prof. Jan-Bernd Hövener (CAU), Leitung Teilprojekt: Prof. Olav Jansen (UKSH, Campus Kiel)

Translationsorientierte Verbundvorhaben im Bereich der Seltenen Erkrankungen CONNECT-GENERATE 2.0

Das Ziel des Forschungsverbunds CONNECT-GENERATE ist es, die Diagnostik und Behandlung von Menschen mit autoimmunen Enzephalitiden - einer Gruppe seltener aber behandelbarer Formen der Hirnentzündung - sowie das Krankheitsverständnis zu verbessern und neue Therapiekonzepte abzuleiten. Im Forschungsverbund werden das nationale Register, Biomaterialbank und Forschungsprojekte gebündelt. In der gerade bewilligten, zweiten Förderperiode wurden insbesondere die erfolgreichen registerbasierten und genetischen Projekte in Kiel erweitert und verstärkt gefördert.

Laufzeit: Erste Förderphase: 01.01.2019 – 30.09.2022 (CONNECT-GENERATE), Zweite Förderphase: 01.10.2022 – 30.09.2025

Förderung: Erste Förderphase: Gesamtverbund
3,4 Millionen Euro++, Teilsumme Kiel: 799.649 Euro
Zweite Förderphase Teilprojekt: Gesamtverbund
2,04 Millionen Euro++, Teilsumme Kiel: 779.361 Euro
Clusterbeteiligung: Sprecher und Leitung: PD Frank Leypoldt
(UKSH, Campus Kiel)

https://generate-net.de/connect-generate.html



U

Innovative Medicines Initiative 2 (IMI2) Projekt
UNITE4TB: Academia and industry united innovation and
treatment for tuberculosis

Das Konsortium hat das Ziel neue und hochwirksame Tuberkulose-Behandlungsschemata für arzneimittelresistente und -empfindliche Tuberkulose zu entwickeln. Dazu wollen die Beteiligten neuartige klinische Studien der Phase 2 durchführen, die die Entwicklung neuer TB-Medikamente und Therapien beschleunigen.

Laufzeit: 01.06.2021 – 31.05.2028

Förderung: Insgesamt 185 Millionen Euro ++ (jeweils 95.2 Millionen Euro von der EU Commission und EFPIA Partnern), Teilsumme Borstel: 3,3 Millionen Euro

Clusterbeteiligung: Co-Clinical Lead (Clinical trials/European trial centers and biomarker development): Prof. Christoph Lange (FZB); weitere Beteiligung: Prof. Stefan Niemann (FZB)

https://www.unite4tb.org/

Horizon Europe

miGut-Health: Personalised Health Blueprint to Prevent and Predict Inflammatory Bowel Disease

Die Beteiligten aus neun Ländern haben sich mit dem Ziel zusammengeschlossen, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zukünftig früher zu erkennen und zu therapieren. Dazu möchten die Beteiligten bereits bekannte Biomarker und potentiell krankmachende Antigene genauer untersuchen und neue identifizieren sowie personalisierte Präventionsmaßnahmen und neue Strategien zur Einbeziehung von Betroffenen z.B. mit Hilfe selbst entwickelter Smartphone-Apps, entwickeln.

Laufzeit: 01.01.2023 – 31.12.2026

Förderung: gesamt 7,5 Millionen Euro ++, Teilsumme Kiel 2.64 Millionen Euro

Koordination: Prof. Andre Franke (UKSH/CAU), weitere Kieler Clustermitglieder leiten Teilprojekte

https://www.migut-health.eu/

European Research Council (ERC) Starting Grant MicroT: Microbiota-T cell interactions – antigen-specificity and regulation in health and disease

Prof. Petra Bacher möchte in dem Projekt untersuchen, wie T-Zellen die homeostatische Immunreaktion gegen Mikroben regulieren. In einem zweiten Schritt will sie mit ihrer Arbeitsgruppe molekulare Mechanismen der Mikrobiota-T-Zell Interaktion aufklären, die bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen verändert sind. Die Beantwortung dieser grundlegenden Fragen zur Interaktion zwischen Mikrobiota und T-Zellen wird zur Identifizierung spezifischer immunologischer oder mikrobieller Zielstrukturen führen, die eine wesentliche Grundlage für die Entwicklung neuer gezielter Therapiestrategien bilden.

Laufzeit: 01.07.2022 – 30.06.2027 **Förderung:** 1,5 Millionen Euro

Clusterbeteiligung: Geförderte Wissenschaftlerin:

Prof. Petra Bacher (CAU/UKSH)

https://cordis.europa.eu/project/id/101040023

Horizon Europe

Marie Skłodowska-Curie Actions (MSCA) Promovierendenprogramm "IqG4 Treat"

Die Marie-Skłodowska-Curie-Maßnahmen sind das Referenzprogramm der Europäischen Union für die Doktorandenausbildung und die Ausbildung von Postdocs. Ziel des bewilligten Konsortiums von Europäischen Forschenden aus Österreich (Koordination), Deutschland, Frankreich, Griechenland, den Niederlanden und der Türkei ist die Ausbildung junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler anhand der Erforschung krankheits- und organübergreifender Mechanismen bei autoimmunen Erkrankungen, die durch Autoantikörper vom IgG4-Isotyp charakterisiert sind. Dazu zählen z.B. Myasthenia gravis, Entzündungen des peripheren Nervensystems und des zentralen Nervensystems (autoimmune Enzephalitiden), bestimmte blasenbildende Hauterkankungen und glomeruläre Nierenerkrankungen.

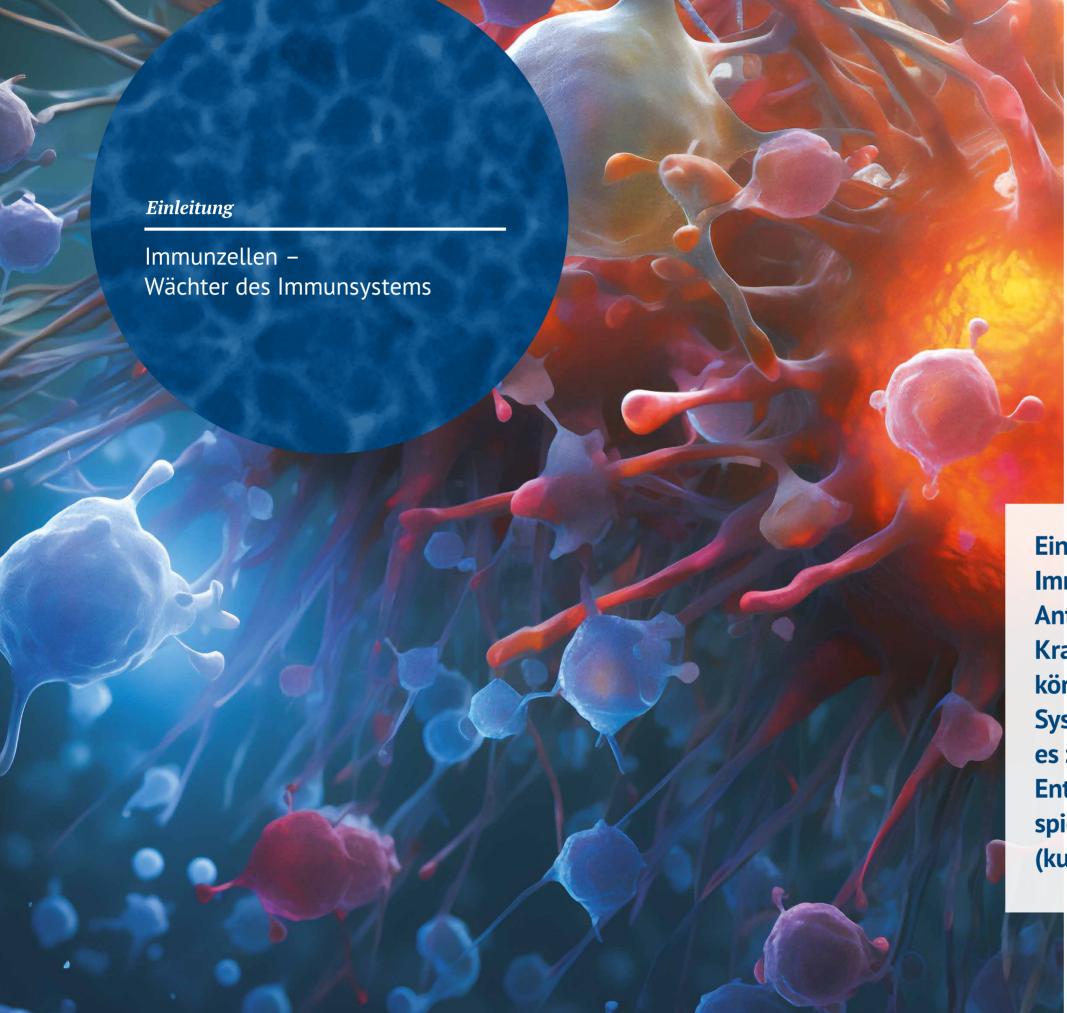
Laufzeit: 01.09.2023 – 31.08.2027

Förderung: 201.600 Euro

Clusterbeteiligung: Teilprojektleiter: PD Frank Leypoldt (UKSH, Campus Kiel)

⁺⁺ inklusive Programmpauschale

^{*} Alle Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.



Ein fein austariertes System aus Immunzellen, Botenstoffen und Antikörpern bekämpft gezielt Krankheitserreger und verschont körpereigene Zellen. Gerät dieses System außer Kontrolle, kommt es zu chronischen, zerstörerischen Entzündungen. Eine zentrale Rolle spielen hierbei die B- und T-Lymphozyten (kurz B- und T-Zellen).

Die B- und T-Lymphozyten bilden die erworbene, Antigen-spezifische Immunantwort. Sie zirkulieren im Blut oder wandern ins Gewebe, wo sie eine Art Wächterfunktion übernehmen. Die Zellen besitzen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren, mit denen sie spezifische Antigene – also Teile von Krankheitserregern oder Fremdkörpern – erkennen.

T-Zellen - Organisation der Immunabwehr

Verschiedene Typen von T-Zellen interagieren, um die effizient Abwehr zu organisieren.

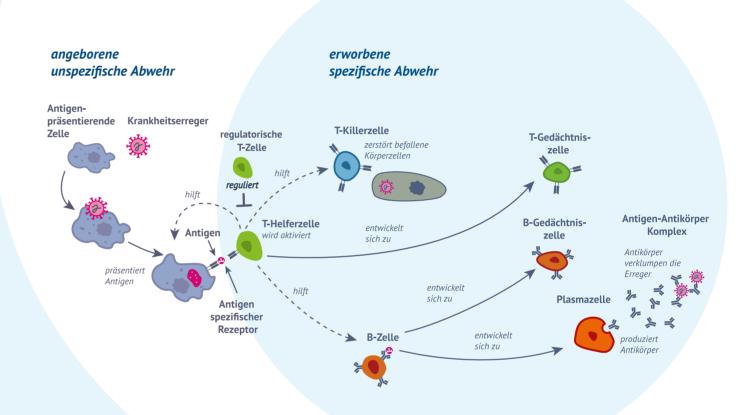
- Die T-Helferzellen aktivieren nach Antigenkontakt über Botenstoffe andere Immunzellen und dirigieren so die spezifische Abwehr.
- T-Killerzellen erkennen von Viren infizierte Zellen oder Tumorzellen und zerstören diese.

B-Zellen - Antikörperproduktion

- B-Zellen besitzen schon vor dem Kontakt mit einem Antigen spezifische Antikörper als Rezeptoren auf ihrer Oberfläche
- Nach Antigenerkennung bekommen B-Zellen Hilfe von T-Helferzellen, die das gleiche Antigen erkennen.
- Die T-Zellhilfe führt zur Verbesserung der Antikörper und Bildung sogenannter Plasmazellen.
- Die Plasmazellen produzieren große Mengen an Antikörpern in löslicher Form und geben diese ins Blut ab.

- Regulatorische T-Zellen verhindern Immunantworten gegen harmlose Antigene (z.B. körpereigene Organe) und regulieren zu starke Immunreaktionen.
- Einige T-Helferzellen entwickeln sich nach Abwehr der Infektion zu sogenannten T-Gedächtniszellen. Diese "merken" sich, welcher Erreger abgewehrt wurde und stehen bei einer erneuten Infektion bereit, um das spezifische Immunsystem schnell zu aktivieren
- Da nur solche B-Zellen aktiviert wurden, die zu dem eingedrungenen Krankheitserreger passen, werden auch nur genau passende Antikörper hergestellt, die das jeweilige Antigen blockieren und den Erreger unschädlich machen.
- Ein Teil der aktivierten B-Zellen entwickelt sich zu Gedächtniszellen. Sie speichern die Merkmale des Erregers und können bei erneutem Kontakt eine schnelle und effekti e Immunantwort auslösen.

Überblick: Das menschliche Immunsystem im gesunden Zustand



Immunzellen bei chronischen Entzündungen

Bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen kommt es zu Fehlern in dem fein regulierten Netzwerk der Immunzellen. Normalerweise werden harmlose Antigene, wie körpereigene Zellen/Gewebe, Nahrungsmittel oder die Mikrobiota, also die in und auf dem Körper lebenden Mikroorganismen, nicht attackiert. Diese immunologische Toleranz ist bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen gestört.

B-und T-Zellen lösen bei diesen Erkrankungen eine Immunantwort gegen harmlose Antigene aus. Weitere Immunzellen werden angelockt, und die falschen Informationen werden weitergeleitet. In der Folge zerstören die Immunzellen fälschlicherweise körpereigenes Gewebe und erzeugen chronische Entzündungen vor allem an den Kontaktstellen zur Außenwelt (Darm, Haut, Lunge). Da die einmal fehlgeleiteten B-/T-Zellen

jahrelang als Gedächtniszellen überleben können, ist es schwer dieses "pathogene Gedächtnis" zu beseitigen, und so die chronische Entzündung zu stoppen.

Forschende des Exzellenzclusters PMI gehen in verschiedenen Projekten der Frage nach, was genau im Immunsystem falsch läuft, wenn aus einer an sich heilsamen Abwehrreaktion eine chronische Entzün-

dungskrankheit wird. Dabei nehmen sie insbesondere die beteiligten Zellen des Immunsystems sehr genau in den Blick, um die Krankheiten individuell besser beschreiben und gezielter behandeln zu können und irgendwann auch die krankmachenden T- und B-Zellen beseitigen zu können.

Immunologische Grundlagenforschung

T-Zellen auf Abwegen – wenn sie schaden statt schützen

Clustermitglieder analysieren in Blutproben von Gesunden und Patienten T-Zellen, die spezifisch Fremds offe (Ant - gene) erkennen und darauf reagieren. So finden sie heraus welche Mikroben überhaupt im Menschen Immunreaktionen auslösen und wie diese aussehen.

Chronischen Darmentzündungen liegt eine unangemessene und zu starke Immunreaktion etwa auf Darmmikroben zugrunde. An diesem Prozess sind T-Zellen des Immunsystems zentral beteiligt. In verschiedenen Projekten erforschen Mitglieder des Exzellenzclusters PMI die krankheitsrelevanten Immunzellen und deren Auslöser. Ziel ist, Ansatzpunkte für neue Therapien zu finden und zielgerichtete Therapien passgenau einzusetzen.



Ein Schlüssel zum Verständnis von chronischen Entzündungskrankheiten liegt in dem Umgang unseres Immunsystems mit dem Mikrobiom, also den in und auf unserem Körper lebenden Mikroorganismen. Davon ist Professorin Petra Bacher überzeugt. Das Immunsystem des Darms wird dauerhaft mit einer Fülle von Antigenen, also Fremdstoffen wie Bakterien oder Pilzen aber auch Nahrungsmittelbestandteilen, konfrontiert. Dabei muss es gefährliche Fremdstoffe wie Krankheitserreger zuverlässig erkennen und abwehren. Gleichzeitig soll es harmlose Antigene aus Nahrung und dem Mikrobiom tolerieren. Wird dieses Gleichgewicht aus Abwehr und Toleranz gestört, kann das zu Krankheiten führen. "Bei chronischentzündlichen Darmerkrankungen geht man davon aus, dass das Immunsystem falsch auf Mikroorganismen im Darm reagiert", erklärt Bacher. Aber was genau läuft falsch? Welche Mikroben lösen die überschießenden Immunreaktionen aus? Und worin unterscheiden sich kranke von gesunden Menschen? Diesen ungeklärten Fragen geht die Immunologin am Institut für Immunologie und am Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) von CAU und UKSH, Campus Kiel, auf den Grund, um zum Beispiel Angriffspunkte für eine individuelle, gezielte Therapie – im Sinne einer Präzisionsmedizin - zu finden Innerhalb des Clusters und mit Förderung durch einen ERC Starting Grant (1,5 Millionen Euro Förderung, Seite 60) versucht Bacher die Interaktionen zwischen Immunsystem und Mikrobiom detailliert aufzuklären.

T-Zellen dirigieren die Immunantwort

Ihr Hauptaugenmerk richtet die Wissenschaftlerin dabei auf die sogenannten T-Helferzellen (T.,-Zellen). Über ihren T-Zell-Rezeptor erkennen sie spezifisch ein bestimmtes Antigen, also eine Fremdkörperstruktur, und lösen eine darauf abzielende Immunantwort aus. "Dieser T-Zell-Rezeptor bestimmt die Spezifität der T-Zelle. Es gibt T-Zellen, die beispielsweise auf Viren wie SARS-CoV-2 reagieren, andere, die spezifisch Bakterien wie E. coli erkennen oder Hefen wie Candida albicans", erklärt Bacher, die seit 2023 einen Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair (s. S. 10) inne hat. Entscheidend ist aber nicht nur welche Antigene die Zellen spezifisch erkennen, sondern auch, wie sie darauf reagieren – also, welche Immunantwort sie daraufhin auslösen. "Die Kombination von Spezifität und ausgelöster Reaktion entscheidet, welche Immunantwort für den Organismus gut oder schlecht ist, also welche zu Gesundheit oder Krankheit führt."

Wenn T-Helferzellen das erste Mal mit ihren spezifischen Antigenen zusammenkommen, entwickeln sie sich zu verschiedenen weiter spezialisierten Subtypen (zum Beispiel T, 1-, T, 2, T, 17-Zellen), die wiederum sehr unterschiedliche Immunantworten auslösen. Dieser Vorgang programmiert die T-Zellen für zukünftige Kontakte mit dem Antigen. Hier könnte ein Grund für eine



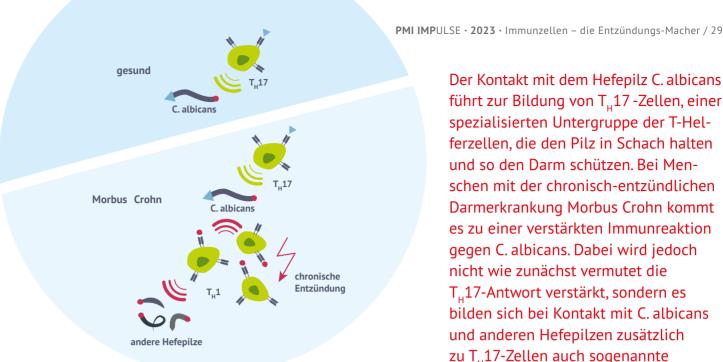
Prof. Petra Bacher hat herausgefunden, dass die von der Forschung bisher wenig beachteten Hefepilze ein Trigger für chronische Darmentzündung sein könnten.

unpassende oder überschießende Immunreaktion liegen. Bacher: "Wenn die T-Zelle gegen ein bestimmtes Antigen einmal falsch programmiert ist, bleibt das als stabiles Gedächtnis bestehen. Jedes Mal, wenn sie wieder durch das Antigen stimuliert wird, macht sie das Falsche." Zum Beispiel in dem sie nach Kontakt mit einem an sich harmlosen Darmbakterium eine entzündliche Immunreaktion in Gang setzt - und das immer wieder, wenn sie auf dieses Bakterium trifft

Fehler in der Immunregulation

Mittels modernen hochempfindlichen Analyseverfahren (s. Infokasten, S. 30) können Bacher und ihr Team mikrobenspezifische T-Zellen direkt aus menschlichen Blut- und Gewebeproben nachweisen und eingehend charakterisieren. "Damit können wir zeigen, welche Mikroben überhaupt T-Zell-Reaktionen bei Menschen auslösen und wie diese T-Zell-Reaktionen aussehen", so

Ziel ist letztlich, die zugrundeliegenden Mechanismen von immunvermittelten Krankheiten besser zu verstehen und Therapieansätze zu entwickeln, die ganz gezielt nur die krankmachenden Zellen ausschalten. "Das ist momentan noch nicht möglich. Bisherige Therapien sind darauf ausgelegt, insgesamt die Entzündung zu unterdrücken. Aber man möchte ja eigentlich nur diejenigen Zellen ausschalten, die wirklich die Probleme darstellen, um den Rest des Immunsystems nicht bei seiner lebenswichtigen Arbeit einzuschränken", betont Bacher, die seit ihrer Promotion die Rolle von T-Helferzellen erforscht und sich dabei auch die gesunde Interaktion des Immunsystems mit den verschiedenen Mikroben anschaut. "Wir wollen verstehen, wie die T-Zell-Reaktion gegen Mikroben bei gesunden Menschen funktioniert und reguliert wird, um darauf aufbauend zu analysieren, was bei Menschen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen anders ist. Es gibt eine riesige Anzahl an Mikroben, die unterschiedlich mit dem Immunsystem interagieren - wie die physiologische Balance zwischen Mensch und diesen vielen verschiedenen Mikroben vom Immunsystem erhalten wird, ist bislang kaum verstanden."



Der Kontakt mit dem Hefepilz C. albicans führt zur Bildung von T., 17 - Zellen, einer spezialisierten Untergruppe der T-Helferzellen, die den Pilz in Schach halten und so den Darm schützen. Bei Menschen mit der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn kommt es zu einer verstärkten Immunreaktion gegen C. albicans. Dabei wird jedoch nicht wie zunächst vermutet die T., 17-Antwort verstärkt, sondern es bilden sich bei Kontakt mit C. albicans und anderen Hefepilzen zusätzlich zu T., 17-Zellen auch sogenannte T_1-Zellen, die andere entzündungs-

fördernde Botenstoffe ausschüt en

Unter Verdacht: Hefen und Pilze als Trigger

Einen ganz erheblichen Einfluss auf das menschliche Immunsystem haben Hefen und Pilze, wie die Forschungen von Bachers Arbeitsgruppe ergeben haben. Der Darm und andere Körperoberflächen sind nicht nur mit Bakterien besiedelt, sondern unter anderem auch mit Pilzen. Diese wurden lange Zeit von der Forschung nicht beachtet. Dabei löst Candida albicans, ein Hefepilz, der natürlicherweise Darm und Schleimhäute besiedelt, eine sehr starke T-Zell-Reaktion beim Menschen aus. "Jeder Mensch, den wir uns angeguckt haben, hat T-Zellen, die gegen C. albicans reagieren", sagt Bacher. Ein Problem sei das aber normalerweise nicht. Denn die nach Kontakt mit C. albicans gebildeten T_u17-Zellen halten den Pilz in Schach und schützen den Darm. Anders ist die Situation bei Patientinnen und Patienten mit chronischentzündlichen Darmerkrankungen, wie eine aktuelle Studie ergab. "Sie haben zwar wie Gesunde eine T_u17-Antwort gegen Candida, aber zusätzlich bilden sie nach Kontakt mit Hefepilzen T_u1-Zellen, also eine komplett andere Immunantwort. Und das ist ein Anhaltspunkt dafür, dass Hefe-reaktive T-Zellen zur Entzündung beitragen könnten."

Problematische Kreuzreaktivität

Ein weiterer Befund der Studie war, dass die gebildeten T-Zellen nicht nur Candida albicans erkennen, sondern auch auf andere Candida-Spezies, und überraschend auch auf die normalerweise harmlose Back- und Brauhefe (Saccharomyces cerevisiae) reagieren. Das nennt man Kreuzreaktion, das heißt die T-Zellen erkennen eine Struktur, die in all diesen Pilzen vorkommt. Bacher: "Wir wissen derzeit nicht, welcher Pilz der initiale Auslöser ist. Aber eine Hypothese wäre, dass es einmal eine falsche Reaktion zum Beispiel gegen Candida gab und dadurch die T.,1-Zellen generiert wurden. Durch den ständigen Kontakt mit Bäckerhefe in der Nahrung reaktiviere ich genau diese kreuzreaktiven Zellen, weil das, was die Tu1-Zellen er-

i Martini, G.R., Tikhonova, E., Rosati, E. et al. Selection of cross-reactive T cells by commensal and foodderived yeasts drives cytotoxic TH1 cell responses in Crohn's disease. Nat Med, 2023. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02556-5

Neue Methoden zur Analyse antigenspezifischer T-Zellen

Spezifische Zellen, die auf einen bestimmten Erreger reagieren, liegen in einer Blutprobe nur in sehr kleiner Menge vor. Um sie untersuchen zu können, müssen sie zunächst angereichert werden. Hierfür hat die Immunologin Petra Bacher gemeinsam mit Alexander Scheffold das sogenannte "Antigen-reactive T cell enrichment" (ARTE, Anreicherung antigenreaktiver T-Zellen) entwickelt.¹ Das Verfahren basiert auf der sogenannten magnetischen Zellenseparation. Dazu fischt man die gewünschten T-Zellen aus einer größeren Blutmenge heraus, indem sie zuvor mit dem entsprechenden Antikörper mit angehängten Magnetpartikeln markiert werden.

J Immunol. 2013 Apr 15;190(8):3967-76. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202221

kennen, auch in der Bäckerhefe vorkommt." Durch diese Kreuzreaktivität werde die Immunreaktion maximal verstärkt. Denn jeder Hefepilz, der mit dem Immunsystem in Kontakt komme, und die gleiche Struktur hat, aktiviere wieder die gleichen T-Zellen, die daraufhin als Reaktion immer wieder Entzündungsbotenstoffe produzieren. Dies könnte zur chronischen Entzündung beitragen.

Ähnliche Erkenntnisse gab es auch aus einer älteren Studie, die ebenfalls zu dem Schluss kam, dass Kreuzreaktivität von Immunzellen Entzündungen triggert. "Kreuzreaktivität ist vermutlich ein verbreiteter Immunmechanismus, über den das Mikrobiom auf das Immunsystem Einfluss nimmt – mit schützenden oder schädlichen Auswirkungen", sagt Bacher. Zusammen mit Professor Alexander Scheffold Leiter des Instituts für Immunologie am UKSH, Campus Kiel, und Arbeitsgruppen aus Berlin, Köln, Bochum und Jena wurde in einer 2019 in Cell veröffentlichten Studie gezeigt, wie ein einzelnes Mitglied des Mikrobioms die spezifisch Immunreaktion gegen eine große Gruppe von anderen Mikroben prägt. "Auch in dieser Studie wurde Candida albicans als ein zentraler Modulator des Immunsystems identifiziert

Therapeutische Ansätze

Die Erkenntnisse zur Kreuzreaktivität auf Hefepilze im Darm liefern ganz konkrete Ansatzpunkte für die Therapie. "Wenn ich weiß, welche Faktoren die Entzündung antreiben, dann kann ich viel gezielter dagegen vorgehen", betont Bacher. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten hier therapeutisch einzugreifen: Entweder das auslösende Antigen herausnehmen oder die krankheitsvermittelnden T-Zellen entfernen. Die erste Variante hat Bacher bereits in einem zweiwöchigen Versuch mit Freiwilligen getestet: Durch eine hefefreie Diät lassen sich die verschiedenen Candida Spezies und die Bäckerhefe Saccharomyces cerevisiae aus dem Darm weitgehend eliminieren. "Tatsächlich waren nach der strengen Diät in den Stuhlproben kaum noch Hefepilze nachweisbar." Aber ob durch diese Diät auch die T-Zellen ihre Funktion verändern oder eine chronische Entzündung so reduziert und Betroffen zum Beispiel in Remission, also frei von Symptomen, gehalten werden können, sei noch offen Anstatt zu versuchen, die Hefen aus dem Darm zu entfernen, könnten auch Therapieansätze entwickelt werden, die gezielt T-Zellen ausschalten, die die falsche Immunreaktion verursachen. Für die Therapie von Krebserkrankungen werden solche Ansätze erforscht und zum Teil auch schon eingesetzt. In der Entzündungsmedizin steht man hier erst am Anfang.

Biomarker ASCA-Antikörper

Dass Hefepilze eine Rolle bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen spielen, wurde schon früher vermutet. Bereits vor mehr als 30 Jahren wurden bei Menschen mit Morbus Crohn Antikörper gegen Bäckerhefe nachgewiesen. Diese sogenannten Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper, kurz ASCA, kommen vor allem bei Morbus Crohn vor und werden auch diagnostisch genutzt. "Etwa 50 Prozent der Crohn-Patienten* sind ASCA-positiv", erklärt Bacher, "und nur bei dieser Gruppe sehen wir auch die veränderte T-Zell-Antwort auf Hefepilze." Dadurch haben wir einen Biomarker, der uns ermöglicht genau solche Patienten zu identifizieren die gegebenenfalls von einer gegen das Antigen-gerichteten Therapie, etwa einer hefefreien Diät, profitieren önnten.

Immunreaktionen bändigen

Interessant für zukünftige Therapien von chronisch-entzündlichen Erkrankungen ist aber nicht nur herauszufinden was die Entzündungen antreibt, sondern auch, was sie drosselt. Das Immunsystem wirkt normalerweise auf verschiedenen Ebenen einer zu starken Immunreaktion entgegen und bremst dadurch auch Entzündungen. Denn auch bei einer Virusinfektion gibt es Mechanismen, die dafür sorgen, dass die Abwehr nicht aus dem Ruder läuft und zum Beispiel Organe schädigt. "Das Immunsystem hat Sicherheitsmechanismen eingebaut, die die Abwehrreaktion in Schach halten", erklärt Professor Alexander Scheffold, der sich besonders für diese Gegenregulation des Immunsystems interessiert. Von zentraler Bedeutung hierfür sind sogenannte regulatorische T-Zellen (Treg). Deren Hauptaufgabe ist es, unerwünschte Immunreaktionen zu unterdrücken etwa gegen "harmlose" Antigene. Aber auch andere T-Zellen, die an der Abwehr von Krankheitserregern beteiligt sind und daher entzündungsfördernd wirken, können bei Bedarf "entschärft" werden. "Unter bestimmten Bedingungen werden diese proinflammatorischen also entzündungsfördernden Zellen, in die Lage versetzt, entzündungshemmende Botenstoffe insbesondere Interleukin-10 (IL-10), zu produzieren. Dadurch regulieren sie die Abwehrreaktion und verhindern eine unkontrollierte Entzündung", so Scheffold



"Das Immunsystem hat Sicherheitsmechanismen eingebaut, die die Abwehrreaktion in Schach halten", erklärt Professor Alexander Scheffold der sich besonders für diese Gegenregulation des Immunsystems interessiert.

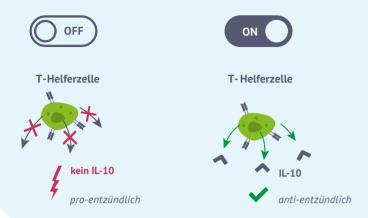
Prof. Petra Bacher und Prof. Alexander Scheffold vermuten, dass Kreuzreaktivität ein verbreiteter Immunmechanismus ist, über den das Mikrobiom auf das Immunsystem Einfluss nimm, mit schützenden oder schädlichen Auswirkungen.



i Bacher P et al. Antigen-reactive T cell enrichment for direct, high-resolution analysis of the human naive and memory Th cell repertoire.

ii Bacher P et al. Human anti-fungal TH17 immunity and pathology rely on cross-reactivity against Candida albicans. Cell. 2019, Mar 7;176(6):1340-1355.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.01.041

^{*} Alle Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.



Zwei chemische Signale in Kombination wirken wie ein Schalter, der T-Zellen dazu bringt, viel IL-10 zu produzieren und so von entzündungsfördernd auf antientzündlich umstellen.

Immunzellen auf antientzündlich umschalten

Das entzündungshemmende Zytokin Interleukin-10 (IL-10) spielt eine Schlüsselrolle für die Immuntoleranz, also der gewollten ausbleibenden oder stark gedrosselten Immunreaktionen. Es bewahrt körpereigene Zellen vor dem Angriff des Immunsystems und dämpft eine übermäßige Immunreaktion gegen Krankheitserreger. IL-10 spielt vor allem an den Grenzflächen des Körpers zur Umwelt eine wichtige Rolle. Denn hier steht das Immunsystem in ständigem Kontakt mit harmlosen Mikrobiota, Nahrungsmitteln und Krankheitserregern, sodass es besonders wichtig ist, ein ausbalanciertes immunologisches Gleichgewicht zu erhalten, indem es einerseits vor krankmachenden Keimen schützen und andererseits den ständigen Kontakt mit harmlosen Mikroben toleriert, ohne Entzündung auszulösen. Daher führt ein Mangel an IL-10 oder dem IL-10-Rezeptor vor allem zu schweren Darmentzündungen.

Praktisch alle Zellen des Immunsystems können IL-10 ausschütten. Weitgehend unbekannt war bisher, unter welchen Bedingungen das passiert, das heißt welche Signale dazu führen, dass Interleukin-10 abgegeben wird und dadurch die Zellen auf antientzündlich umschalten. Auf der Suche nach diesem Schalter, der auch ein attraktives Ziel für antientzündliche Therapien wäre, ist Scheffolds Arbeitsgruppe einen großen Schritt vorangekommen.

"Wir haben zwei Signale entdeckt, die in Kombination miteinander die Produktion von Interleukin-10 in T-Zellen enorm verstärken", berichtet der Immunologe. "Entscheidend hierfür ist einerseits der Notch-Signalweg und andererseits der Botenstoff Interferon alpha. Wir konnten zeigen, dass entzündungsfördernde T-Zellen auf antientzündlich umschalten, wenn wir sie diesen konkreten Signalen aussetzen. Das heißt, ihre Funktion ändert sich durch die Kombination dieser Schalter."

Um zu prüfen, ob die Verstärkung der IL-10-Produktion durch diese Signale bei chronischen Entzündungserkrankungen gestört ist, wiederholte Scheffold diesen Versuch auch an Zellen von Patienten mit chronischer Darmentzündung (Morbus Crohn). Dabei zeigte sich, dass der Wechsel von entzündungsfördernd in antientzündlich bei einigen Patienten mit der chronischen Darmentzündung Morbus Crohn nicht gut funktioniert. Scheffold vermutet, dass das auf eine molekulare Besonderheit bei den Betroffenen hinweist, die die wichtige Entzündungsregulation über IL-10 einschränkt und so möglicherweise zur Entstehung oder zum Erhalt der chronischen Entzündung beitrage.

Da diese Besonderheit offenbar nur bei einem eil der Morbus-Crohn-Erkrankten vorkommt, könnten die Erkenntnisse dabei helfen die Betroffenen zukünftig gezielter zu behandeln: "Genau solche molekularen Krankheitszustände zu definieren ist das Ziel der Präzisionsmedizin in unserem Exzellenzcluster", betont Scheffold Dadurch ließen sich Erkrankte in Untergruppen einteilen, die dann auch unterschiedlich therapiert werden müssten.

Zelltherapie gegen Autoimmunität

Eine Behandlung mit Interleukin-10 selbst ist derzeit nicht verfügbar. Bisherige Therapieversuche wurden wegen der zu starken Nebenwirkungen nicht weiterverfolgt. Die meisten der Biologika, die bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen derzeit eingesetzt werden und ins Immunsystem eingreifen, neutralisieren schädliche Botenstoffe. Im Fall von Interleukin-10 müsste man hingegen den antientzündlichen Botenstoff an den richtigen Ort bringen. "Das richtige Molekül am falschen Ort kann fatale Auswirkungen haben. Das Immunsystem ist ja nicht einfach ein Topf, in den man nur etwas hineingeben muss, um eine spezifische Wirkung zu erhalten", so Scheffold Die neu entdeckten Signale, die die IL-10-Produktion in der Zelle anwerfen, können in Zukunft hoffentlic therapeutisch genutzt werden. Denn indem die entzündungsfördernden Zellen zur IL-10-Produktion angeregt werden, würde das IL-10 direkt am Ort des Geschehens produziert und negative Nebenwirkungen vermieden. "Das ist noch sehr weit weg von der Therapieanwendung. Die Aufklärung solcher Mechanismen ist aber sehr wichtig für die Präzisionsmedizin."

Ein anderer therapeutischer Ansatz besteht darin, antientzündliche Zellen des Körpers so zu manipulieren, dass sie direkt an den Ort des Geschehens dirigiert werden. Sogenannte regulatorische T-Zellen (Tregs) sollen im Körper verhindern, dass das Immunsystem harmlose Mikroben oder körpereigene Bestandteile angreift. Bei Autoimmunerkrankungen wie Typ 1 Diabetes ist dieser Schutz defekt und das Immunsystem greift die Insulinproduzierenden Betazellen in der Bauchspeicheldrüse an.

Im Konsortium ARTiDe (Autoantigen-specific adaptive regulatory T cell therapy against type 1 diabetes) verfolgt Scheffold mit Partnern aus Paris, Bergisch-Gladbach und Danzig einen neuartigen Therapieansatz für Typ 1 Diabetes. Ziel ist, die regulatorischen T-Zellen von Patienten mit Rezeptoren auszustatten, die sie zu den insulinproduzierenden Zellen lenken und dort den Zerstörungsprozess aufhalten. Grundlage ist auch hier die ARTE-Technologie (s. Infokasten S. 30). Damit lassen sich geeignete Rezeptoren identifizieren zum Beispiel aus Tregs von Gesunden, die dann in Tregs von Patienten eingesetzt werden können.

Solche Ansätze könnten in Zukunft auch für andere chronische Entzündungen oder Autoimmunität entwickelt werden. Deshalb werden im Exzellenzcluster PMI zukünftig solche Ansätze zur Zelltherapie vorangetrieben.

Auf einen Blick

- Fehlgesteuerte T-Zellen treiben chronisch-entzündliche Erkrankungen an
- Hefepilze können veränderte Immunreaktionen bei Morbus Crohn triggern
- Kreuzreaktivität kann unangemessene Immunreaktionen verstärken
- Mögliche therapeutische Ansätze: Entfernung der Antigene, die eine unangemessene Immunreaktion auslösen, oder Entfernung der T-Zellen, die fehlerhaft reagieren
- Signale entdeckt, die vermittelt über Interleukin 10 – pro-entzündliche T-Zellen auf anti-entzündlich umschalten
- Der "Aus-Schalter" von pro-entzündlichen Zellen funktioniert offenbar bei einigen an Morbus- rohn-Er-krankten nicht und kann eventuell zur Unterscheidung von Krankheitssubtypen genutzt werden

i Ahlers J et al. A Notch/STAT3-driven Blimp-1/c-Maf-dependent molecular switch induces IL-10 expression in human CD4+ T cells and is defective in Crohn's disease patients. *Mucosal Immunology*, 2022; 15: 480-490,

https://doi.org/10.1038/s41385-022-00487-x



Auf der Suche nach Auslösern für die gesteigerte Immunantwort bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen entdeckten Forschende des Exzellenzclusters PMI eine bisher unbekannte Population von Immunzellen, die vermehrt bei Personen mit Morbus Crohn vorkommt.

Chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) liegt eine unangemessene und zu starke Reaktion des Immunsystems zugrunde, die insbesondere von T-Zellen ausgelöst wird. Auf welche Antigene, also auf welche Strukturen im Darm, die T-Zellen so stark reagieren, ist unbekannt. Um mögliche Auslöser zu fiden, verglich ein Forschungsteam des Exzellenzclusters PMI um Professor Andre Franke, Dr. Elisa Rosati und Professorin Petra Bacher vom Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB) der CAU und des UKSH die T-Zellen von Gesunden und CED-Erkrankten. Dabei nutzen sie die relativ neue Methode der T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung (siehe Kasten). "Ziel unserer Studie war es, spezifische T-Zellen zu identifizieren, die mit diesen Krankheiten in Verbindung stehen", erklärt Dr. Elisa Rosati, ehemalige Postdoktorandin am IKMB. Die Idee war, über die Erforschung der am Krankheitsprozess beteiligten T- Zellen, die Im-

munmechanismen der Krankheiten besser zu verstehen und so neue diagnostische Marker oder therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren

Die spezifischen T-Zellen lassen sich durch Analyse der T-Zell-Rezeptoren erfassen. Diese Rezeptoren befinden sich auf der Oberfläche der Zellen und unterscheiden sich zwischen den T-Zellen, je nachdem, welches Antigen sie erkennen. "Mithilfe einer speziellen Sequenzierungstechnik haben wir Hunderttausende von T-Zell-Rezeptoren aus dem Blut und dem Darmgewebe von Menschen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Gesunden analysiert", berichtet Petra Bacher, Co-Leiterin der Studie. Zusätzlich wurden mit der sogenannten

Einzelzellsequenzierung, spezifische T-Zellen charakterisiert und hinsichtlich ihrer funktionellen Eigenschaften untersucht. Dabei fiel eine bestimmte Gruppe von T-Zell-Rezeptoren im Blut von Personen mit Morbus Crohn auf: "Wir konnten eine neue Untergruppe von T-Zellen identifizieren die durch bestimmte T-Zell-Rezeptoren gekennzeichnet ist und bei Morbus Crohn gehäuft vorkommt." Das Vorhandensein oder Fehlen dieser Zellen, die als Crohn-assoziierte invariante T-Zellen (CAIT) bezeichnet wurden, könnte möglicherweise dazu dienen, die Erkrankung in neue immunologische Subtypen zu unterteilen. Denn Morbus Crohn ist eine sehr heterogene Krankheit, die sich von Person zu Person stark unterscheidet.

Ansatzpunkt für diagnostisches "Profiling"

Außerdem könnten die CAIT-Zellen zur Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa dienen. Die beiden Hauptformen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden zwar häufi in einem Atemzug genannt, es handelt sich klinisch gesehen aber um zwei unabhängige Krankheiten mit unterschiedlichen Krankheitsphänotypen. Es gibt zwar klinische Merkmale und Marker zur Unterscheidung der beiden Krankheiten, doch nicht immer sind diese eindeutig, was manchmal zu Fehldiagnosen führt. "Weitere Erkenntnisse zur Unterscheidung der beiden Formen von CED könnten zu einem besseren Verständnis der Krankheitsentstehung sowie zur Entwicklung künftiger Strategien für die Diagnose und Therapie der Krankheiten führen", erklärt der Leiter der Studie Professor Andre Franke, Direktor des IKMB.

Welches Antigen die CAIT-Zellen erkennen, was also der Auslöser für deren Immunreaktion ist, wird gegenwärtig erforscht. Auch die Rolle dieser Zellen bei CED insbesondere bei Morbus Crohn ist bisher unklar. "Unsere Ergebnisse legen nahe, dass es interessant sein könnte, die CAIT-Zellen weiter zu untersuchen", betont Andre Franke. •

T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung

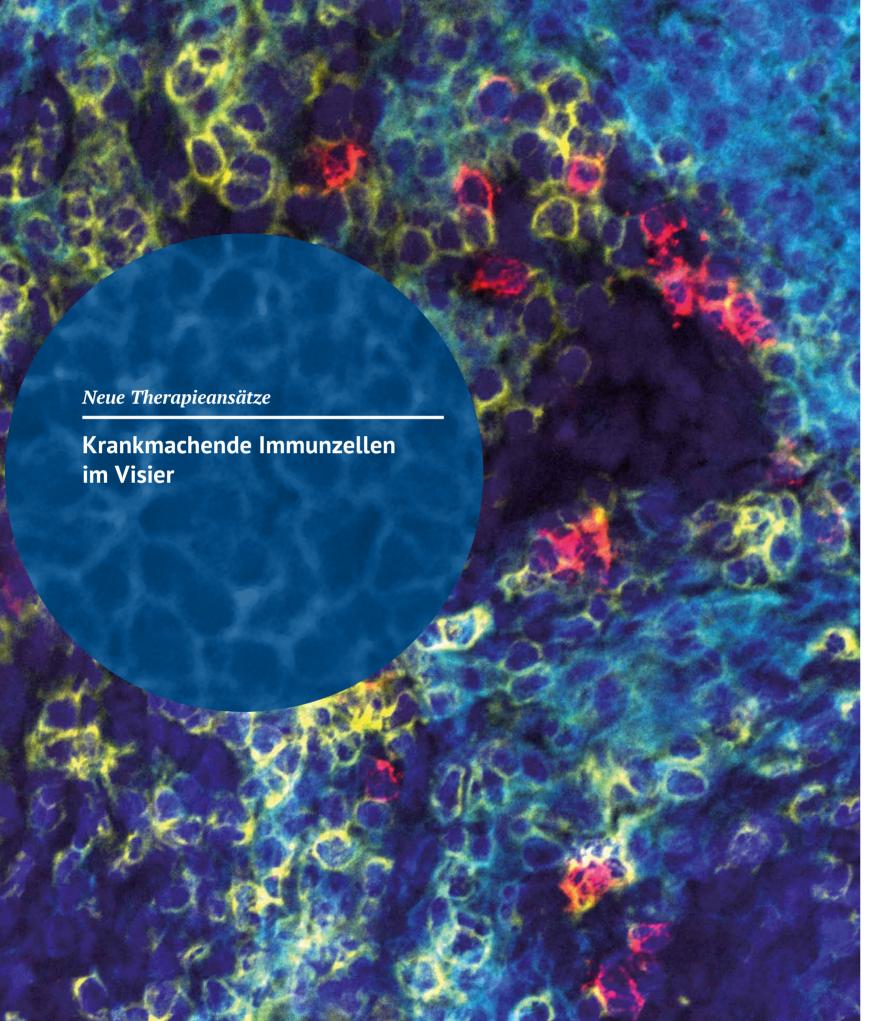
Mithilfe einer speziellen Sequenzierungstechnik, der sogenannten T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung (TCR-Sequenzierung), ist es möglich, die Gesamtheit der T-Zell-Rezeptoren eines Menschen (TCR-Repertoire), zu charakterisieren. Das Immunsystem jedes einzelnen Menschen kann bis zu mehrere hunderttausend verschiedene T-Zellen umfassen, die sich anhand ihrer Rezeptoren voneinander unterscheiden. Jeder T-Zell-Rezeptor erkennt hochspezifisch ein bestimmtes Antigen. In ihrer Gesamtheit erkennen die T-Zellen eines Menschen eine ungeheure Vielzahl verschiedener Antigene. Die Häufigkeit mit der bestimmte T-Zell-Rezeptoren vorkommen, ergeben ein genaues Bild des T-Zell-Repertoires des Menschen.

Die Erstellung von TCR-Repertoire-Profilen mit Hilfe der Hochdurchsatz-Sequenzierung hat sich als Methode für die Analyse einer Vielzahl von Krankheiten und Zuständen etabliert.

Auf einen Blick

- Cluster-Mitglieder haben eine neue Gruppe von Immunzellen (CAIT-Zellen) entdeckt, die vermehrt bei Morbus Crohn vorkommt
- Der Nachweis von CAIT-Zellen könnte diagnostisch genutzt werden

i Rosati E et al. A novel unconventional T cell population enriched in Crohn's disease. *Gut* (2022). https://doi.org/10.1136/qutjnl-2021-325373



Bisherige Therapeutika gegen chronischentzündliche Erkrankungen wirken unspezifisch, indem sie über verschiedene Wege die körpereigene Abwehr insgesamt herabsetzen. Forschende des Exzellenzclusters PMI suchen daher nach Wegen, ausschließlich die krankmachenden Immunzellen zu beseitigen, ohne die schützenden Komponenten des Immunsystems zu beeinträchtigen. Wichtige Therapieziele sind dabei B-Zellen, die Antikörper gegen körpereigene Strukturen produzieren.

Das Immunsystem hat ein langes Gedächtnis. Nach einer Infektion mit einem Krankheitserreger bleiben bestimmte Zellen zurück, die bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Erreger diesen sofort bekämpfen. In einigen Fällen, wie bei Masern- oder Windpockenviren, hält dieses Immungedächtnis ein Leben lang. Einmal erkrankt, immer immun. Auch Impfungen bauen auf dem Immungedächtnis auf. Durch Injektion von abgetöteten oder abgeschwächten Erregern oder dessen Bruchstücken, wird das Immunsystem angeregt, Antikörper und Gedächtniszellen gegen diesen Erreger zu bilden. Bei einem zukünftigen Erregerkontakt können diese schnell aktiv werden und die Erkrankung abwehren.

Immungedächtnis speichert auch falsche Reaktionen

Zum Problem wird dieses Immungedächtnis bei Autoimmunerkrankungen, bei denen das Immunsystem fälschlicherweise körpereigene Strukturen für Fremdkörper hält und attackiert. Denn auch das vergisst es nicht. Einmal falsch programmierte Abwehrreaktionen auf Moleküle der Haut, der Gelenke oder anderer Gewebe werden dauerhaft gespeichert. Hat der Körper den Kampf gegen

das eigene Gewebe einmal begonnen, arbeiten auch die Gedächtniszellen – genau wie bei einer Infektion. Mit dem Unterschied, dass das Antigen, das die Entzündung auslöst, nicht verschwindet, weil es eben Teil des Körpers ist. Die Gedächtniszellen treiben die Entzündung permanent an. Es entsteht eine chronische Entzündung. Betroffen müssen ein Leben lang Medikamente nehmen, die diese Immunreaktion hemmen. Da sie das Immunsystem aber ungezielt hemmen, haben die Medikamente unerwünschte Nebenwirkungen.

Wichtiger Bestandteil des Immungedächtnis sind langlebige Gedächtnis-Plasmazellen. Plasmazellen sind die Antikörperfabriken des Körpers. Sie entwickeln sich aus B-Lymphozyten (B-Zellen) und sind darauf getrimmt, nach Aktivierung durch ein spezifisches Antigen, Antikörper gegen dieses Antigen in großen Mengen zu produzieren. Antigene können zum Beispiel Oberflächenmol küle von Viren sein oder auch körpereigene Proteine. Die Antikörper binden die zu ihnen passenden Antigene, neutralisieren diese und aktivieren andere Abwehrzellen. Diese bei der Abwehr von Krankheitserregern heilsame Entzündungsreaktion wird im Fall von Autoantikörpern, also Antikörpern gegen körpereigene Proteine, zur chronischen Entzündung.

Unerwünscht: Langlebige Produzenten von Autoantikörpern

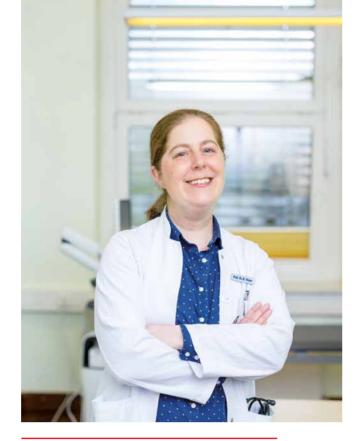
Diese Autoantikörper-produzierenden Plasmazellen sind ein Forschungsschwerpunkt von Professorin Bimba F. Hoyer, Direktorin des Exzellenzzentrums Entzündungsmedizin und der Sektion für Rheumatologie der Klinik für Innere Medizin I des UKSH, Campus Kiel. "Wir wissen, es gibt diese Zellen, einerseits als Population, die relativ kurz lebt – quasi die "schnelle Eingreiftruppe". Sie werden im Zusammenhang mit einer Infektion kurzfristig gebildet, können sehr gezielt reagieren und sterben nach ein bis zwei Wochen. Es gibt aber auch eine Population von Plasmazellen, die im Knochenmark und in anderen Überlebensnischen über Jahre und Jahrzehnte überleben kann." Diese Gedächtnisplasmazellen sind der Grund für den langfristigen Immunschutz vor Infektionskrankheiten wie Masern oder Tetanus, aber auch die treibende Kraft hinter vielen entzündlich rheumatischen Erkrankungen.

Bereits in ihrer Doktorarbeit (2005) am Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin konnte Hoyer in einem Mausmodell für die Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematodes (SLE) die langlebige Population von Plasmazellen nachweisen. "In der SLE-Maus fanden wir diese Gedächtnisplasmazellen nicht nur wie erwartet im Knochenmark, sondern auch in der Milz und in entzündeten Organen wie der Niere." Diese Plasmazellen sorgen für permanenten Nachschub von Autoantikörpern. Beim SLE sind das vor allem sogenannte anti-nukleäre Antikörper (ANA), die sich gegen den Zellkern richten, oder Antikörper gegen doppelsträngige DNA (Anti-dsDNA).

Schwer angreifbare Gedächtnisplasmazellen

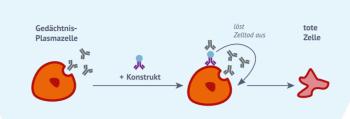
Die klassischen Rheumamedikamente sind gegen diese Zellen wirkungslos. Die Behandlung zielt vielmehr darauf ab, die Immunreaktionen insgesamt zu dämpfen. Das funktioniert mal besser, mal schlechter, führt aber auch zu einer insgesamt geringeren Abwehrkraft gegenüber Krankheitserregern. Und auch sogenannte B-Zell-depletierende Therapien, also Wirkstoffe wie Rituximab, die sich gezielt gegen B-Zellen richten, können den langlebigen Plasmazellen nichts anhaben. Hoyer: "Wir kommen an diese Zellen nur ran, wenn wir die ganz schweren Geschütze auffahren"

Hierzu zählt etwa die autologe Stammzelltransplantation. Dieses Behandlungsverfahren wird auch als "Reset des Immunsys-



"Wir kommen an diese Zellen nur ran, wenn wir die ganz schweren Geschütze auffahren, erklärt Prof. Bimba F. Hoyer.

tems" bezeichnet. Hierbei werden durch eine starke Chemound Antikörpertherapie alle Immunzellen zerstört. Anschließend erhalten die Patienten* die vor dem "Herunterfahren" des Immunsystems entnommenen Blutstammzellen zurück. Sie sind das "Rohmaterial" für das neu entstehende Immunsystem, dass dann - so die erhoffte Wirkung - nicht mehr gegen körpereigene Proteine reagiert. Allerdings haben die so Behandelten auch lange Zeit keinerlei Schutz gegen Krankheitserreger, da die gesamte Datenbank des Immungedächtnisses gelöscht wurde. Hoyer: "Bei der autologen Stammzelltransplantation haben wir inzwischen mehr als 20 Jahre Erfahrung beim systemischen Lupus erythematodes. Da sind tatsächlich Patienten dabei, die waren 20 Jahre lang in einer medikamentenfreien Remission. Das heißt Betroffene die vorher schwere Krankheitsverläufe hatten, waren ohne Symptome. Diese sehr aggressive Therapie funktioniert aber nicht bei allen und wird nur in seltenen Ausnahmefällen eingesetzt."



Einige Plasmazellen produzieren bei Autoimmunerkrankungen Autoantikörper, die körpereigene Strukturen schädigen. Ein spezielles Konstrukt kann gezielt diese schädlichen Plasmazellen ausschalten: Das Konstrukt bindet an die Plasmazellen. Wenn zusätzlich der schädliche Autoantikörper an das Konstrukt bindet, wird ein Prozess eingeleitet, der zum Zelltod führt.

Ziel: Krankmachendes Immungedächtnis löschen

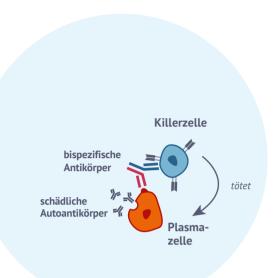
Es gibt mittlerweile neue Therapieansätze, mit denen auch die langlebigen Plasmazellen erreicht werden. Diese sind aber nicht selektiv. Das heißt, sie eliminieren nicht nur die Zellen, die Autoantikörper produzieren, sondern auch diejenigen, die schützende Antikörper bilden. "Wir möchten aber gerne die protektiven B-Zellen erhalten, weil Patienten sonst deutlich immungeschwächt sind und ein relativ hohes Risiko für Infektionen haben, die für sie unter Umständen auch tödlich enden können", betont Hoyer. Ziel der Therapie sollte sein, nur die Zellen zu erwischen, die Autoantikörper produzieren. Hierfür muss zunächst geklärt werden, wodurch sich die Zellen unterscheiden. Betrifft das nur die Antikörper, die sie produzieren? Haben sie unterschiedliche Oberflächenmar er? Sitzen sie in unterschiedlichen Zellumgebungen? Diese Fragen versucht die Cluster-Wissenschaftlerin in Kooperation mit Forschenden des Deutschen Rheumaforschungszentrums in Berlin zu beantworten und untersucht hierfür die Gedächtnisplasmazellen bei den unterschiedlichen Erkrankungen sehr genau. Das immer bessere Verstehen der krankmachenden Zellen hat in den letzten Jahren bereits dazu geführt, dass neue therapeutische Zielstrukturen in und auf den Zellen gefunden wurden. Dies können Moleküle auf der Oberfläche der Zellen sein, Nährstoffe, die die Zellen zum Überleben brauchen oder Botenstoffe die die Zellen zur Kommunikation benötigen. Letztlich geht es darum, das Überleben der krankmachenden Zellen zu verhindern.



Bei rheumatisch-entzündlichen aber auch weiteren Autoimmunerkrankungen nehmen moderne Therapieansätze oft die B-Zellen ins Visier, die zerstörerische Autoantikörper produzieren.

i Chang HD, Tokoyoda K, Hoyer B, Alexander T, Khodadadi L, Mei H, Dörner T, Hiepe F, Burmester GR, Radbruch A. Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. Curr Opin Immunol. 2019 Dec;61:86-91. doi: 10.1016/j.coi.2019.09.005. Epub 2019 Oct 30.

^{*} Alle Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.



Mit den bispezifischen Antikörpern werden Killerzellen auf Autoantikörperproduzierende Plasmazellen angesetzt. Die Moleküle binden mit einer Seite an die Plasmazellen und mit der anderen Seite an die zelltötenden Immunzellen, die die Plasmazellen abtöten.

Hoyer und ihre Berliner Kolleginnen und Kollegen haben mithilfe dieser bisherigen Erkenntnisse eine Technologie entwickelt, die Plasmazellen aufspürt und vernichtet. Durch die Gabe eines Konstruktes, dass einerseits die Oberfläche von Plasmazellen erkennt und andererseits das Antigen trägt, gegen das die Autoantikörper gerichtet sind, wird erstmal jede Plasmazelle mit dem Konstrukt "markiert". Wenn die so markierte Plasmazelle den "passenden" Autoantikörper produziert, bindet der Antikörper auf das Konstrukt an der Oberfläche Hierdurch wird ein Prozess eingeleitet, der zum Zelltod führt – und das eben nur genau bei diesen Plasmazellen. Das Besondere: Der neue Ansatz erlaubt es, gezielt die Plasmazellen zu entfernen, die einen spezifischen Antikörper produzieren. Diese Technologie wurde bereits patentiert und erfolgreich im Tiermodell getestet. Sie wird nun für den Einsatz am Menschen weiterentwickelt."

Maßgeschneiderte Moleküle gegen krankheitsverursachende B-Zellen

Auch Professor Ralf Ludwig vom Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie (LIED) und Professor Matthias Peipp von der Klinik für Innere Medizin II am UKSH, Campus Kiel, versuchen ganz gezielt Immunzellen zu vernichten, die krankheitsverursachende Autoantikörper produzieren. Das heißt, die Ansätze richten sich gegen alle Plasmazellen, kurzlebige und langlebige. Ziel ihrer Forschung ist es, eine neue Generation von Biologika für die maßgeschneiderte Therapie von den Autoimmunerkrankungen zu entwickeln, bei denen Autoantikörper eine ganz zentrale Rolle in der Krankheitsentstehung spielen.

Dabei setzen die Cluster-Wissenschaftler auf ein Prinzip, das in der Krebstherapie bereits eingesetzt wird: Therapeutische (bispezifische) Antikörper, die gezielt Immunzellen zum Tumor leiten, die diesen dann bekämpfen. Im Fall von Autoimmunerkrankungen werden die eingesetzten Moleküle auf Autoantikörper-produzierende B-Zellen angesetzt. "Der Zelltyp, der zur Tumorzelle wird, ist in mancher Hinsicht nicht so viel anders, als die B-Zellen, die





Prof. Ralf Ludwig aus Lübeck (Foto oben) und Prof. Matthias Peipp aus Kiel (Foto unten) arbeiten gemeinsam an der Entwicklung maßgeschneiderter Moleküle, die gezielt Immunzellen zu krankheitsverursachenden B-Zellen leiten. Autoantikörper produzieren. Unsere Technologie, die wir in der Tumortherapie verwenden, kann man fast 1:1 auf Autoimmunerkrankungen anwenden", erklärt Matthias Peipp, Leiter der Sektion für Antikörperbasierte Immuntherapie an der Klinik für Innere Medizin II des UKSH, Campus Kiel.

Therapeutische, bispezifische Antikörper

Die eingesetzten Moleküle sind strukturell von Antikörpern abgeleitet. Sie bestehen aus zwei Teilen: der eine Teil erkennt spezifisch die Autoantikörper-produzierende Zelle (Zielzelle) und bindet daran, der andere Teil bindet körpereigene T-Zellen oder natürliche Killerzellen, die dann die B-Zellen vernichten. Peipp: "Das ist wie ein Adapter. Die Moleküle binden mit einer Seite an die Zellen, die wir loswerden wollen, und mit der anderen Seite an zytotoxische, also zelltötende T-Zellen (T-Killerzellen) oder natürliche Killerzellen, die dieses Abtöten umsetzen können. Diese Adapter müssen wir so optimieren, dass das besonders gut funktioniert."

In Zellkulturen wurde bereits nachgewiesen, dass dieses Prinzip grundsätzlich funktioniert. "In einem nächsten Schritt werden wir den Therapieansatz im Mausmodell für die Autoimmunerkrankung Pemphigus prüfen", sagt Ralf Ludwig, Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair und Professor für Dermatologie an der Universität zu Lübeck. Grundsätzlich sei die Behandlung mit diesen Antikörper-ähnlichen Molekülen für viele Autoimmunerkrankungen denkbar. Entscheidend ist, dass man die körpereigenen Antigene kennt, die von den Autoantikörpern angegriffen werden, und dass die Autoantikörper ursächlich für die Krankheit sind. Blasenbildende Autoimmundermatosen, die sogenannten Pemphigus-Erkrankungen, sind ein Prototyp dafür. "Wir kennen sowohl das Autoantigen als auch die pathogenen Autoantikörper. Diese richten sich bei Pemphigus gegen Zielproteine der Haut. Wenn die Autoantikörper an die entsprechenden Strukturen der Haut binden, kommt es zur Gewebsschädigung und Blasenbildung", erklärt Ralf Ludwig.

ii Cheng Q, Pelz A, Taddeo A, Khodadadi L, Klotsche J, Hoyer BF, Alexander T, Thiel A, Burmester GR, Radbruch A, Hiepe F. Selective depletion of plasma cells in vivo based on the specificit of their secreted antibodies. Eur J Immunol. 2020 Feb;50(2):284-291. doi: 10.1002/eji.201948144. Epub 2019 Nov 12.

iii Peipp M, Klausz K, Boje AS, Zeller T, Zielonka S, Kellner C. Immunotherapeutic targeting of activating natural killer cell receptors and their ligands in cancer. Clin Exp Immunol. 2022 Jul 22;209(1):22-32. doi: 10.1093/cei/uxac028.

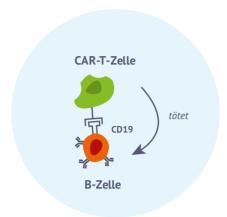
Potentielle Option bei autoimmuner Hautkrankheit

Pemphigus ist eine seltene, schwere und meist chronisch verlaufende Erkrankung der Haut und der Schleimhäute mit Blasenbildung. Es werden zwei Hauptformen unterschieden, Pemphigus vulgaris und Pemphigus foliaceus. Beim Pemphigus vulgaris sind die Schleimhäute (insbesondere die Mundschleimhaut) befallen. Zusätzlich kann es zu Blasen und Erosionen am Körper kommen. Pemphigus foliaceus betrifft ausschließlich die Körperhaut und nicht die Schleimhäute. Bisherige Therapieansätze sind, wie die für andere Autoimmunerkrankungen, unbefriedigend und zielen auf eine unspezifische Unterdrückung des Immunsystems: Betroffene werden vor allem mit Kortison und anderen Medikamenten behandelt, die das Immunsystem insgesamt unterdrücken. Eine weitere Therapieoption ist die Immunadsorption, eine Art Blutwäsche, bei der Antikörper aus dem Blut entfernt werden.

Neben den blasenbildenden Hauterkrankungen gibt es noch andere Erkrankungen, bei denen ganz bestimmte Autoantikörper für die Symptome verantwortlich sind. Zum Beispiel die Myasthenia gravis. Hier blockieren Autoantikörper einen bestimmten Rezeptor in der Muskulatur und führen dadurch zur Muskelschwäche. "Bei der rheumatoiden Arthritis und beim systemischen Lupus erythematodes ist unser Therapieansatz hingegen nicht so optimal. Zwar sind bei diesen Erkrankungen auch Autoantikörper vorhanden. Man weiß aber nicht so genau, welche Rolle diese für die Krankheitsentstehung spielen", so Ludwig.

Therapie mit aufgerüsteten Immunzellen

Die neueste Entwicklung im Bereich der zellulären Immuntherapie ist die sogenannte CAR-T-Zell-Therapie, die ebenfalls in der Krebsmedizin zum Einsatz kommt. Diese Therapie arbeitet mit den Abwehrzellen der zu behandelnden Person. Die Zellen werden im Labor so verändert, dass sie die Tumorzellen aufspüren und zerstören können. "In unserem zertifizierten CAR-T-Zell-Therapie-Zentrum der Medizinischen Klinik II am UKSH in Kiel behandeln wir nun seit vier Jahren Patienten mit rezidivierten B-Zell-Lymphomen, akuten lymphatischen Leukämien und multiplem Myelom", erklärt Professorin Claudia Baldus, Direktorin der Klinik für Innere Medizin II des UKSH, Campus Kiel. "In Schleswig-Holstein sind wir das einzige Zentrum, wo diese Therapie möglich ist." Theoretisch ist dieses innovative Verfahren auch eine Option bei Entzündungserkrankungen. Eine Zulassung gibt es dafür allerdings nicht.



Bei der CAR-T-Zell-Therapie bekommen Patienten eigene T-Zellen injiziert, die zuvor im Labor speziell aufbereitet wurden. Die CAR-T-Zellen zerstören gezielt krankheitsverursachende B-Zellen mit dem Oberflächenmar er CD-19, die sie über einen speziellen Rezeptor erkennen.

Eine Arbeitsgruppe vom Universitätsklinikum Erlangen und der Universität Erlangen-Nürnberg hat die gentechnisch modifizie ten Immunzellen erstmals bei schwer kranken Personen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt. Mit Erfolg. Vier Frauen und ein Mann mit SLE, bei denen keine Therapie anschlug, erhielten die CAR-T-Zellen. Diese zerstören gezielt krankheitsverursachende B-Zellen mit dem Oberflächenmar er CD19, den sie über einen speziellen Rezeptor erkennen. Neben einer beinahe gänzlichen Eliminierung der B-Zellen beschreiben die Forschenden eine Verbesserung der klinischen Symptome und eine Normalisierung der Laborparameter.

"Das Besondere dabei ist, dass die Patientinnen und der Patient alle ihre bisherige Therapie einschließlich Kortison absetzen konnten", betont Studienleiter Professor Georg Schett vom Uniklinikum Erlangen, der im März 2023 auch bei einer PMI-Cluster-Lecture über seine aktuelle Forschung sprach.

Experimentelle Therapie für schwere Erkrankungen

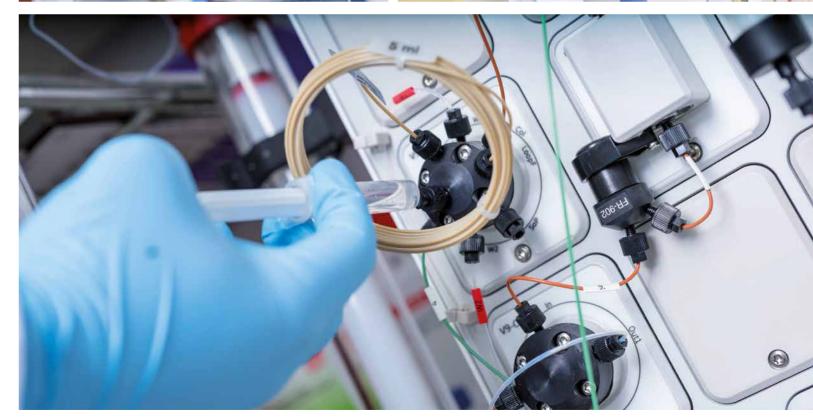
Die Therapie ist allerdings sehr aufwändig und birgt auch Risiken. CAR-T-Zellen müssen für jeden Patienten individuell hergestellt werden. Dazu werden zunächst T-Zellen aus dem Blut der Erkrankten gewonnen. Im Labor werden diese dann gentechnisch so

iv Mackensen, A., Müller, F., Mougiakakos, D. et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 28, 2124–2132 (2022). https://doi.org/10.1038/s41591-022-02017-5

Im Labor von Prof. Matthias Peipp werden verschiedene bispezifische Antikörper hergestellt und getestet. Einige von ihnen werden auf Krebszellen angesetzt, andere zielen auf B-Zellen ab, die bei Autoimmunerkrankungen schädliche Autoantikörper produzieren.







verändert, dass sie spezielle Antigenrezeptoren auf ihrer Oberfläche bilden. Die Immunzellen werden so auf die krankheitserregenden B-Zellen mit dem Oberflächenmar er CD19 "scharf geschaltet". Die so veränderten Zellen werden dem Erkrankten über eine Infusion verabreicht. Zuvor erhalten die Betroffenen eine Chemotherapie, um das körpereigene Immunsystem herunterzufahren und die Arbeit der CAR-T-Zellen zu erleichtern.

Über den Erfolg der Erlangener Arbeitsgruppe freut sich auch Professorin Bimba F. Hoyer. "Das ist zwar eine teure, aber im Verhältnis zur autologen Stammzelltransplantation etwas weniger aggressive Therapiemethode. Und je mehr Methoden wir haben, aus denen wir die individuell am besten passende auswählen können, desto besser." Die Kieler Rheumatologin geht aber davon aus, dass es ein Therapieansatz für eine sehr kleine Anzahl in Frage kommender Patienten bleiben wird.

Bindeglied zwischen T- und B-Zellen

Der Kieler Immunologe Professor Andreas Hutloff verfolgt einen anderen Ansatz, um Einfluss auf Antikörper-produzierende B-Zellen zu nehmen. "Viele Therapien für Autoimmunerkrankungen setzen an der B-Zelle an, um sie zu eliminieren. Attraktiver wären Ansätze, die verhindern, dass diese autoreaktiven B-Zellen überhaupt entstehen", erklärt Hutloff Dazu untersucht er im Detail die Interaktion von B-Zellen mit T-Zellen, die zur Aktivierung der B-Zelle führt und die Antikörperproduktion in Gang setzt. Im Zentrum seiner Forschung steht eine spezielle Untergruppe von T-Zellen, sogenannte follikuläre T-Helferzellen (T_{FH}-Zellen). Diese Zellen vermitteln wichtige "Informationen" in Form von Botenstoffen an die B-Zellen, damit diese Antikörper produzieren können. Außerdem sind sie die Grundlage für die Bildung von Gedächtnis-B-Zellen und langlebigen Plasmazellen.

"Uns interessiert, wie man diese T-Zell-B-Zell-Interaktion beeinflussen kann", erklärt Hutloff der die Arbeitsgruppe Molekulare Immunregulation am Institut für Immunologie von CAU und UKSH leitet. Dabei verfolgt die Arbeitsgruppe prinzipiell zwei Ziele: Einerseits geht es darum, die Produktion von Antikörpern nach einer Impfung zu fördern. "Und auf der anderen Seite interessieren uns bei Autoimmunerkrankungen, wie sich die Produktion von Autoantikörpern unterbinden lässt."

Die Interaktion zwischen T-Zellen und B-Zellen findet normalerweise in sekundären lymphatischen Organen wie den Lymphknoten statt. Aber nicht nur dort. Auch in jedem chronisch entzündeten Organ gibt es diese Interaktion. Dort wird diese Interaktion aber nicht von $T_{\rm FH}$ -Zellen vermittelt, sondern von $T_{\rm FH}$ -ähnlichen Zellen, wie Hutloffs Arbeitsgruppe erstmals zeigen konnte. Diese Zellen sind für die Reifung der B-Zellen in entzündeten nicht-lymphoiden Geweben verantwortlich. Dadurch können in den betroffenen Organen direkt Antikörperproduzierende Plasmazellen gebildet werden. Und das ist natürlich schlecht, wenn es sich dabei um Antikörper handelt, die sich gegen körpereigene Strukturen richten", erklärt Hutloff

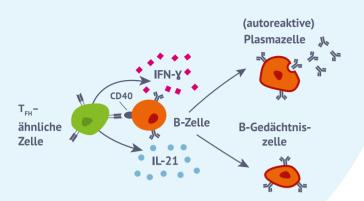
v Ritzau-Jost J, Hutloff A. T Cell/B Cell Interactions in the Establishment of Protective Immunity. Vaccines (Basel). 2021 Sep 24;9(10):1074. doi: 10.3390/vaccines9101074.



Prof. Andreas Hutloff er orscht mit seiner Arbeitsgruppe die Interaktion von B-Zellen mit T-Zellen, die zur Aktivierung der B-Zelle und zur Antikörperproduktion führt.







Follikuläre T-Helferzellen (T_{EH}-Zellen) oder T_{FH}-ähnliche Zellen interagieren mit B-Zellen und aktivieren diese. Über den Botenstoff In erleukin-21 und den Zelloberflächenr zeptor CD40-Ligand stimulieren sie B-Zellen zur Antikörper-Produktion. Weitere Botenstoffe wie Interferon-gamma fördern die Entstehung autoreaktiver B-Zellen. T_{FH}-Zellen und T_{cu}-ähnliche Zellen sorgen auch für die Bildung von Gedächtnis-B-Zellen und langlebigen Plasmazellen.

Neue Erkenntnisse zur Lungenkrankheit Sarkoidose

In einer vielbeachteten Publikation konnte Hutloff zusammen mit Professor Leif Erik Sander von der Charité Berlin sowie anderen Kolleginnen und Kollegen erstmals zeigen, dass diese T_{EU}ähnlichen Zellen vermutlich eine wichtige Rolle bei der chronisch-entzündlichen Erkrankung Sarkoidose und möglicherweise auch bei anderen immunvermittelten Lungenerkrankungen spielen. VI Die Sarkoidose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Bindegewebes, bei der sich kleine Knötchen (Granulome) im betroffenen Organ bilden. Sehr häufig ist die Lunge betroffen Die Ursache der Erkrankung ist nicht bekannt. "Bisher wurde die Lungensarkoidose hauptsächlich als eine von T-Helferzellen (T₁₁1-Zellen) und Makrophagen verursachte Erkrankung angesehen. Wir haben zum ersten Mal das Vorhandensein von T_{ru}-ähnlichen Zellen in der Lunge von Menschen mit Lungensarkoidose nachgewiesen und werfen damit einen völlig neuen Blickwinkel auf diese Erkrankung. Die Zusammenarbeit von T-Zellen und B-Zellen bei der Sarkoidose wurde bisher völlig unterschätzt", verdeutlicht Hutloff der schon seit 15 Jahren schwerpunktmäßig die Lunge erforscht.

Wie die Studie ergab, produzierten T_{ru}-ähnliche Zellen in großen Mengen die Botenstoff Interferon-gamma (IFN-y) und Interleukin-21 (IL-21) und können auch in vitro, also in Laborkultur, äußerst effekti e Hilfe für B-Zellen leisten. Die Kultivierung dieser T_{EU}-ähnlichen Zellen zusammen mit B-Zellen aus dem Blut führte zur Vermehrung von B-Zellen und Differenzierung zu Plasmazellen, so die weiteren Ergebnisse der Studie. "Wir konnten also zeigen, dass T_{EU}-ähnliche Zellen nicht nur vorhanden sind, sondern auch dass sie tatsächlich B-Zellen aktivieren", so Hutloff Die Wichtigkeit der Studie wird auch dadurch unterstrichen, dass in einem Editorial die Ergebnisse der im gleichen Heft veröffen lichten Arbeit eingeordnet werden.vii Die Gutachter Shaikh M. Atif and Andrew P. Fontenot von der University of Colorado schreiben: "Diese Studie eröffnet auch die Möglichkeit neuer therapeutischer Strategien, die auf T_{EU}-ähnliche Zellen zur Modulation der Krankheitsaktivität abzielen, sowie die Verwendung von Tru-ähnlichen Zellen im Blut als Biomarker für die Krankheitsaktivität."

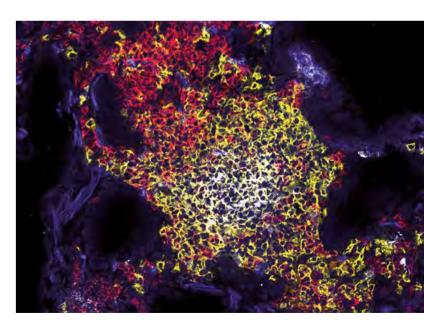
Um die Interaktion von T- und B-Zellen in vivo, also im lebenden Organismus, weiter zu analysieren, hat Hutloffs Arbeitsgruppe ein Mausmodell entwickelt. Damit sollen nun die zellulären und mole-

relevant sein, zum Beispiel bei Autoimmunerkrankungen der Haut (Pemphigoiderkrankungen). Zusammen mit Professor Saleh Ibraleitet Hutloff ein Projekt im Sonderforschungsbereich

kularen Abläufe im Detail weiter aufgeklärt werden. Auch bei anderen Krankheitsbildern können T_{ru}-ähnliche Zellen him vom Lübecker Institut für Experimentelle Dermatologie

- Gedächtnisplasmazellen produzieren schützende Antikörper genauso wie schädliche Autoantikörper
- Es fehlen therapeutische Ansätze, die nur solche Zellen eliminieren, die krankmachende Autoantikörper produzieren
- Aktuelle Forschungen im Exzellenzcluster PMI entwickeln und testen Strategien, die sich gezielt gegen die krankmachenden B-Zellen richten
- Follikuläre T-Helferzellen (T_{EU}-Zellen) und Tfh-ähnliche Zellen sind ein wichtiger therapeutischer Angriffspunk, da sie die Bildung Antikörper-produzierender B-Zellen stimulieren
- Bedeutung der Zusammenarbeit von T- und B-Zellen bei der Entstehung der chronisch-entzündlichen Lungenerkrankung Sarkoidose erstmals nachgewiesen

"Pathomechanismen Antikörper-vermittelter Autoimmunerkrankungen (PANTAU): Erkenntnisse durch Pemphigoiderkrankungen" (SFB 1526). Auch für dieses Projekt setzt Hutloff auf die Kombination einer Untersuchung von Patientenproben mit einem in Lübeck entwickelten Mausmodell für pemphigoide Erkrankungen, um molekulare Mechanismen zu untersuchen. Erste Daten zeigen, dass T_{EH}-ähnliche Zellen direkt in der Haut mit B-Zellen interagieren. "Wir wollen diese Interaktion auf molekularer Ebene charakterisieren und somit auch hier die Grundlagen für einen therapeutischen Ansatz legen", so Hutloff •



Mikroskopaufnahme von Lungengewebe eines Sarkoidose-Patienten mit großer Ansammlung von Immunzellen. Die T-Zellen sind rot gefärbt, B-Zellen gelb.

vi Bauer L, Müller LJ, Volkers SM, Heinrich F, Mashreghi MF, Ruppert C, Sander LE, Hutloff A. Follicular Helper-like T Cells in the Lung Highlight a Novel Role of B Cells in Sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Dec 15;204(12):1403-1417. doi: 10.1164/rccm.202012-44230C.

vii Atif SM, Fontenot AP. T-Follicular Helper-like Cells in Sarcoidosis: Lending a Helping Hand. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Dec 15;204(12):1357-1359. doi: 10.1164/rccm.202109-2139ED.

Auf einen Blick



"Die Injektion von IL-2 führte zu einer deutlichen Vermehrung der regulatorischen T-Zellen und dadurch wurde auch die Erkrankung günstig beeinflusst"

PD Jens Humrich, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, UKSH, Campus Lübeck

Regulatorische Zellen unterdrücken überschießende Immunreaktionen und wirken so entzündlichen Prozessen entgehen. Der Botenstoff Interleukin-2 stärkt in niedriger Dosis diese hilfreichen Zelltypen. In einer klinischen Studie erproben Forschende des Exzellenzclusters PMI nun die Wirksamkeit von niedrigdosiertem Interleukin-2 bei unterschiedlichen chronischen Entzündungserkrankungen.

Der Rheumatologe PD Jens Humrich von der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie am UKSH, Campus Lübeck, ist überzeugt davon, dass die niedrig dosierte Interleukin-2-Therapie vielen Menschen mit Autoimmunerkrankungen und chronischentzündlichen Erkrankungen helfen könnte. Schon lange erforscht er die immunologischen Grundlagen dieses Therapieprinzips und hat es zusammen mit Professorin Gabriela Riemekasten, Direktorin der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie am UKSH, Campus Lübeck, für die Behandlung von Patienten* mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) weiterentwickelt. Der SLE, auch Lupus genannt, ist eine schwerwiegende systemische Autoimmunerkrankung. Das Immunsystem greift hierbei körpereigene gesunde Zellen an und löst so eine Entzündungsreaktion aus, was zur Schädigung von Organen wie Haut, Schleimhäute, Nieren, Gelenke und Muskeln, Herz und Lunge führen kann. Die Krankheit kann einen lebensbedrohlichen Verlauf haben.

Chronische Entzündung kann zu einem Mangel an Interleukin-2 führen

Bereits seit rund 15 Jahren erforscht Humrich die Mechanismen der gestörten Immunregulation bei Autoimmunerkrankungen, zunächst am Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin, jetzt im Exzellenzcluster PMI. Die ersten Versuche erfolgten im Mausmodell. "Wir haben bei Lupus-Mäusen festgestellt, dass sie einen Mangel an dem Botenstoff Interleukin-2 (IL-2) entwickeln. Dieser Botenstoff ist essenziell für das Wachstum und das Überleben von regulatorischen T-Zellen", erklärt Humrich. Regulatorische T-Zellen, kurz Treg, sind eine spezielle Untergruppe der T-Zellen, die regulierend bei überschießenden oder fehlgeleiteten Immunreaktionen eingreifen. So wirken sie auch der Autoimmunität entgegen, also der Immunreaktion gegen körpereigene, eigentlich gesunde Strukturen. Beim SLE verursacht der IL-2-Mangel eine Störung der Homöostase von regulatorischen T-Zellen, so dass diese sich nicht mehr ausreichend vermehren können, so Humrich. In der Folge vermehren sich unkontrolliert autoaggressive Immunzellen, übernehmen die Überhand

^{*} Alle Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.

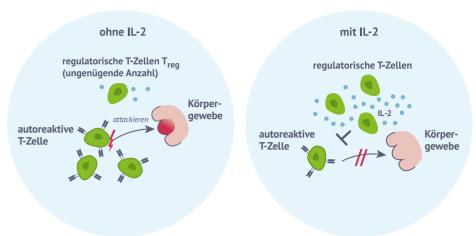
und attackieren die körpereigenen Strukturen. "Die durch den Mangel an IL-2 hervorgerufene Störung regulatorischer T-Zellen trägt entscheidend zur Entwicklung der Erkrankung bei", ergänzt Professorin Gabriela Riemekasten. Durch die Gabe von IL-2 kann dieses Defi it korrigiert werden, wie zunächst am Tiermodell gezeigt wurde. Humrich: "Die Injektion von IL-2 führte zu einer deutlichen Vermehrung der regulatorischen T-Zellen und dadurch wurde auch die Erkrankung günstig beeinflusst "Entscheidend dabei sei jedoch die richtige Dosis des Botenstoffs "Niedrige Dosen von IL-2 wirken selektiv auf die regulatorischen T-Zellen und haben nur einen geringen Einflus auf andere Immunzellen", betont Riemekasten. Dass es auch bei SLE-Patienten zu einer relevanten Störung der Treg Population kommt, die sich durch niedrig dosiertes IL-2 gezielt beheben ließ, konnte in darauffolgenden Untersuchungen bestätigt werden."

Pionierarbeit in der Lupus-Therapie

Ausgehend von dieser Entdeckung haben Humrich und Riemekasten den Therapieansatz für die Anwendung beim Menschen weiterentwickelt. "Wir haben zunächst einen Heilversuch bei einer Patientin durchgeführt, die einen schweren SLE hatte und mit üblichen Mitteln nicht therapierbar war. Das war weltweit die erste Patientin mit SLE überhaupt, die eine niedrig dosiertes IL-2-Therapie erhielt", so Humrich. Der Versuch glückte. "Die Patientin sprach innerhalb weniger Wochen auf die Therapie an, die Krankheitsaktivität und Symptome gingen rasch und anhaltend unter der Therapie zurück. Das klinische Ansprechen ging mit einem bemerkenswerten und selektiven Anstieg der regulatorischen T-Zellen einher."

Ermutigt von diesem positiven Ergebnis folgte eine Pilotstudie mit 12 Patientinnen und Patienten mit einem refraktären SLE. Dies bedeutet, dass bisherige Therapien erfolglos waren. "Wir konnten zunächst zeigen, dass die Therapie sehr sicher und in einem bestimmten Dosisbereich auch sehr gut





Autoreaktive T-Zellen greifen körpereigene Strukturen an und können Gewebe und Organe schädigen. Bei gesunden Menschen greifen regulatorische T-Zellen (T_{reg}) regulierend ein und verhindern überschießende oder fehlgeleitete Immunreaktionen. Für die Funktion der T_{reg} ist der Botenstoff In erleukin-2 (IL-2) wichtig. Die Gabe von niedrig dosiertem IL-2 führt zu einer Vermehrung der regulatorischen T-Zellen und kann entzündliche Prozesse unterdrücken.

"Niedrige Dosen von IL-2 wirken selektiv auf die regulatorischen T-Zellen und haben nur einen geringen Einfluss auf andere Immunzellen", betont Professorin Gabriela Riemekasten. verträglich ist. Bei allen Behandelten kam es zu einer dosisabhängigen Vermehrung der regulatorischen T-Zellen, und 8 der 12 Behandelten zeigten ein deutliches klinisches Ansprechen", so der Rheumatologe. Dabei war die Therapie umso erfolgreicher, je stärker sich die regulatorischen T-Zellen vermehrt hatten. Eine weitere Beobachtung war, dass die Behandlung auch zu einer Verringerung von follikulären T-Helferzellen und B-Zell-Untergruppen führte, die eine wichtige Rolle für die Autoantikörperbildung und Krankheitsentwicklung spielen. ^{iv}

"Das Attraktive an der IL-2-Therapie ist, dass man keine Immunzellen entfernt, die ja auch wichtige Schutzfunktionen haben", ergänzt Riemekasten. "Interleukin-2 dient dazu, die natürliche Barriere gegen Autoimmunität zu stärken, um die außer Kontrolle geratene Autoimmunantwort einzudämmen. Ich hoffe, dass sich das Prinzip durchsetzt, da es gezielt nur dort an-

setzt, wo wirklich etwas schiefläu t." Mittlerweile gibt es weitere Studien, die die niedrig dosierte IL-2-Therapie beim SLE und anderen entzündlichen Erkrankungen untersucht haben. Auch im Vergleich mit einer Placebo-Behandlung hat sich die Sicherheit und Wirksamkeit der IL-2-Therapie beim SLE im Rahmen einer kürzlich publizierten Phase-2 Studie mit 100 Teilnehmerinnen und Teilnehmern bestätigt. $^{\vee}$

Vielversprechende Therapieoption für viele chronisch-entzündliche Erkrankungen

"In den letzten Jahren sind rund 20 verschiedene Autoimmunerkrankungen in Pilotstudien und zum Teil auch in größeren randomisierten klinischen Studien mit niedrig dosiertem IL-2 behandelt worden", berichtet Humrich. Beispielsweise hat

i Humrich JY et al. Homeostatic imbalance of regulatory and effector T cells due to IL-2 deprivation amplifies murine lupus Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Jan 5;107(1):204-9. doi: 10.1073/pnas.0903158107.

ii von Spee-Mayer C et al. Low-dose. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2016 Jul;75(7):1407-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207776

iii Humrich JY et al. Rapid induction of clinical remission by low-dose interleukin-2 in a patient with refractory SLE. Ann Rheum Dis. 2015 Apr;74(4):791-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206506.

iv Humrich JY et al. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: an investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. Lancet Rheumatol (2019) 1:e44–54. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30018-9

v Humrich JY et al. Low-dose interleukin-2 therapy in active systemic lupus erythematosus (LUPIL-2): a multicentre, double-blind, randomised and placebo-controlled phase II trial. Ann Rheum Dis. 2022 Dec;81(12):1685-1694. doi: 10.1136/ard-2022-222501.

unser Kooperationspartner aus Paris, Professor David Klatzmann, als Erster die Therapie für die "Hepatitis C assoziierte Vaskulitis" entwickelt. Ein Kollege in Boston, USA, konnte Eff kte für die "Graft-versus-Host-Disease" zeigen, eine Erkrankung, die nach Blutstammzelltransplantation auftreten kann. Weitere Studien gibt es unter anderen zu Typ 1 Diabetes oder dem Sjögren-Syndrom, einer Autoimmunerkrankung, die vor allem Speichel- und Tränendrüsen angreift. Mittlerweile hat auch die Pharmaindustrie dieses Therapieprinzip aufgegriffen und modifizierte IL-2 Moleküle mit längerer Halbwertszeit oder verbesserter Selektivität für regulatorische T-Zellen entwickelt, die sich gegenwärtig in klinischer Prüfung befinden

Nach Einschätzung von Professorin Riemekasten ist die niedrig dosierte IL-2-Therapie eine sehr zukunftsträchtige Therapiealternative. Sie habe den Vorteil, dass man sie sowohl als Akuttherapie einsetzen könnte, wenn die Krankheit aktiv ist, als auch zur Langzeittherapie, um Kortison einzusparen und einen beschwerdefreien Zustand zu erhalten. "Es ist eine sehr schnell wirksame Therapie, man verliert also keine Zeit und muss auch weniger Kortison geben." Ein weiterer Vorteil ist die hohe Sicherheit, weswegen sich die IL-2 Therapie auch hervorragend als Kombinationspartner mit anderen Therapieformen eignet. Nach Humrichs Einschätzung könnte diese Therapie theoretisch bei zahlreichen chronisch-entzündlichen Erkrankung oder Autoimmunerkrankungen erfolgreich sein: "Bei den meisten dieser Krankheiten ist davon auszugehen, dass es wie beim SLE zu einer umkehrbaren Störung der regulatorischen T-Zellen kommt." Der Nachweis steht aber noch aus. Da bei vielen dieser Erkrankungen gegenwärtig keine spezifischen oder nur unzureichend wirksame Therapieoptionen existieren, wäre die Etablierung einer solchen zielgerichteten Therapie ein bedeutender Fortschritt.

Klinische Studie mit 120 Patientinnen und Patienten

Ein Schritt auf diesem Weg ist die im Exzellenzcluster PMI gestartete randomisierte, placebo-kontrollierte klinische Studie mit 120 Patientinnen und Patienten aus den Bereichen Dermatologie, Gastroenterologie und Rheumatologie. Dabei geht es

vi Akbarzadeh R, Riemekasten G, Humrich JY. Low-dose interleukin-2 therapy: a promising targeted therapeutic approach for systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2023 Mar 1;35(2):98-106. doi: 10.1097/BOR.0000000000000924.

darum, den therapeutischen Nutzen von niedrig dosiertem IL-2 auch bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen nachzuweisen. Diese sind die Hauterkrankungen Pemphigus vulgaris bzw. foliaceus und Schleimhaut-Pemphigoid, die primär sklerosierende Cholangitis und die entzündlichen Muskelerkrankungen (Polymyositis / Dermatomyositis). "Für diese Erkrankungen stehen bislang keine oder nur wenige zugelassene Therapien zur Verfügung. Neue Behandlungsoptionen sind daher hierfür dringend erforderlich", so Humrich. "Wir wollen sehen, welche biologischen Effek e die Therapie hat und natürlich auch welche klinischen Effekte und ob ein Zusammenhang zwischen biologischer Wirkung und klinischer Wirksamkeit besteht. Daher erfassen wir nicht nur die Symptome und klinischen Krankheitszeichen, sondern haben auch ein umfangreiches wissenschaftliches Begleitprogramm." Eingeschlossen in die Studie werden jeweils 30 Personen pro Erkrankungstyp. Zwei Drittel erhalten Injektionen von IL-2 und ein Drittel bekommt Placebo gespritzt. Nach Abschluss der achtwöchigen Studiendauer ist eine Verlängerung geplant, in dieser Phase können die Placebo-Behandelten, die kein Ansprechen gezeigt haben, auch in die IL-2-Gruppe wechseln. Humrich: "Mit acht Wochen haben wir eine recht kurze Studiendauer. Das liegt daran, dass die klinischen Effekte von niedrig-dosiertem IL-2 bereits nach kurzer Zeit zu erwarten sind.

Die Begleituntersuchungen umfassen neben detaillierten Analysen von Treg-Subpopulationen auch Untersuchungen von anderen relevanten Immunzellen und Entzündungsbotenstoffen Das Ziel ist, neue Einblicke sowohl in allgemeine als auch in krankheitsspezifis he Wirkmechanismen der Therapie zu gewinnen. Zusätzlich sollen geeignete Biomarker für das Therapieansprechen und für Verlaufskontrollen identifi iert sowie komplexe Modelle entwickelt werden, die ein individuelles Therapieansprechen vorhersagen können.

Zulassungsstudien fehlen noch

Diese Forschungen sollen als Proof-of-Concept-Studie die Basis für weitere Studien legen. Langfristig muss die Wirksamkeit und Sicherheit der niedrig dosierten IL-2-Therapie in größeren klinischen Studien, so genannten konfirmatorischen Studien, bei der jeweiligen Krankheit bestätigt werden. Bisher ist sie noch bei keiner Erkrankung zugelassen, das heißt sie kann nur in Ausnahmefällen in der Klinik angewandt werden. In China läuft aktuell eine klinische Phase-3-Studie für die Anwendung beim

Der Exzellenzcluster PMI prüft in einer klinischen Studie mit 120 Patientinnen und Patienten aus den Bereichen Dermatologie, Gastroenterologie und Rheumatologie den therapeutischen Nutzen von niedrig dosiertem IL-2 bei ausgewählten chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

SLE. "Es wäre sehr wünschenswert, wenn auch in Europa oder den USA eine solche Studie starten würde", sagt Humrich. Der Nachweis von Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie in einer großen Phase-3-Studie ist die Voraussetzung für die Zulassung der Behandlung und damit für den breiten Einsatz in der Klinik. Die Ergebnisse der chinesischen Studie sind für die Zulassungsbehörden in den USA und Europa jedoch nicht relevant, da sie anderen Regularien unterliegen. "Ich glaube schon, dass es in den nächsten vier bis fünf Jahren zur Zulassung in der ein oder anderen Indikation bei uns kommen kann, zumal mittlerweile auch die Pharmaindustrie eine stetig wachsende Anzahl von klinischen Studien mit neu entwickelten IL-2 Molekülen durchführt", schätzt Humrich, der auf eine Zulassung beim SLE hofft weil er hierfür die wegweisende Vorarbeit geleistet hat. •



Auf einen Blick

- Regulatorische T-Zellen kontrollieren überschießende Immunreaktionen und verhindern Autoimmunität
- Interleukin-2 sorgt normalerweise dafür, dass regulatorische T-Zellen sich ausreichend vermehren und funktionieren können
- Bei Autoimmunerkrankungen wie zum Beispiel dem systemischem Lupus erythematodes (SLE) entwickelt sich ein Mangel an Interleukin-2, was zu einem Ungleichgewicht zwischen regulatorischen T-Zellen und autoaggressiven Immunzellen führt
- Injektionen von niedrig dosiertem Interleukin-2 gleichen den Mangel aus, führen zur Vermehrung und Wiederherstellung der Aktivität von regulatorischen T-Zellen, welche dadurch autoimmunen Prozessen effekti entgegenwirken können
- In einer klinischen Studie prüfen Cluster-Mitglieder die niedrig dosierte IL-2-Therapie bei verschiedenen chronisch-entzündlichen Erkrankungen

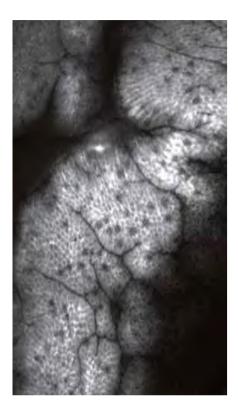


Der Exzellenzcluster PMI hat laserbasierte optische Untersuchungsverfahren entwickelt, die es erlauben bei einer Magen- oder Darmspiegelung, die Entzündung in der Schleimhaut objektiv zu bewerten. Auf dieser Basis kann die Therapie individuell angepasst werden.

Für die Diagnose chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ist die endoskopische Untersuchung der Darmschleimhaut unerlässlich. Mit dem Endoskop können entzündliche Stellen, Geschwüre oder auch Polypen entdeckt sowie Schweregrad, Ausmaß und Prognose der Erkrankung beurteilt werden. Doch das ist längst nicht alles. Mit neuen innovativen laserbasierten Verfahren kann in Echtzeit und in vivo, also im lebenden Organismus, die Schleimhaut auf mikroskopisch kleinem Niveau begutachtet werden. "Bereit für den klinischen Einsatz sind insbesondere die konfokale Laserendomikroskopie und die optische Kohärenztomographie", berichtet Professor Mark Ellrichmann, Leiter der interdisziplinären Endoskopie an der Klinik für Innere Medizin I am UKSH, Campus Kiel. "Wir verfolgen damit das Konzept der optischen Biopsie. Das heißt, wir wollen perspektivisch die Gewebeentnahme durch eine optische Untersuchung von Gewebe in vivo ersetzen, um Informationen über krankhafte Veränderungen zu gewinnen."

Blutgefäße und Zellen in 1.000-facher Vergrößerung

Die konfokale Laserendomikroskopie (CLE) ist eine neuartige Untersuchungsmethode zur Bewertung mikroskopischer Strukturen. Zur besseren Darstellung der Schleimhaut wird das Kontrastmittel Fluorescein gespritzt. Während der Endoskopie wird die Mikroskopiesonde über einen Kanal im Endoskop eingeführt und das auffällige Gewebe in 1.000-facher Vergrößerung gescannt. Dabei können zelluläre Details sichtbar gemacht werden. Auch die optische Kohärenztomographie (OCT) nutzt Laserlicht, um Oberflächen in Mikrometerauflösung zu untersuchen. In der Augenheilkunde ist die OCT bereits ein etabliertes Verfahren. Im Exzellenzcluster PMI wird es in Forschungsprojekten zur nicht invasiven Untersuchung der Haut eingesetzt. Für die Untersuchung des Darms wurde ein erster Prototyp entwickelt. Die Stärken der OCT liegen in der relativ hohen Eindringtiefe von bis zu 3 mm im Gewebe sowie der sehr hohen Geschwindigkeit, mit der die Oberfläche gescannt werden kann. Mit beiden Untersuchungsmethoden können auch Bewegungen der Zellen erfasst werden.





Konfokale Laserendoskopie (CLE) einer Dünndarmzotte im Patienten mit Reizdarmsyndrom, die Punkte zeigen T-Zellen.

"Wir nutzen diese laserbasierten Verfahren, um die Entzündung im Darm objektiv zu quantifizieren, betont Prof. Mark Ellrichmann.

"Wir nutzen diese laserbasierten Verfahren, um die Entzündung im Darm objektiv zu quantifizieren , betont Ellrichmann, der die Methoden mit der Arbeitsgruppe von Professor Robert Huber vom Institut für Medizinische Optik der Universität Lübeck weiterentwickelt und nach und nach im klinischen Alltag etabliert hat. Als Maß für die Ausprägung der Entzündung dienen dem Endoskopie-Experten im Exzellenzcluster PMI vor allem drei Kriterien: die Dichte der Kapillaren, die Durchblutung und die Dichte der Entzündungszellen. Je mehr Kapillaren, also feinste Blutgefäße, die Darmschleimhaut durchziehen, je schneller der Blutfluss ist und je mehr Entzündungszellen zu sehen sind, desto stärker ist die Entzündung ausgeprägt. Diese Kriterien lassen sich mit den neuen Methoden bei einer Endoskopie erfassen. "Und darüber können wir sehr konkret sagen, wie ausgeprägt die Entzündung in-vivo ist und wie sich das durch eine Therapie ändert", so Ellrichmann. Darauf aufbauend könne entschieden werden, ob es sinnvoll ist, die bisherige Therapie fortzuführen

oder anzupassen. "In einer Studie haben wir vor der Behandlung die Entzündung in der Darmschleimhaut mittels konfokaler Laserendomikroskopie quantifiziert und nach zwei Wochen Therapie erneut untersucht. Dabei kam heraus, dass wir bereits zu diesem Zeitpunkt anhand der Veränderungen der Entzündungszeichen vorhersagen können, ob der Patient* nach 14 Wochen Therapie auch klinisch ansprechen wird."

Vorhersage des Therapieerfolgs mit CLE

Das bedeutet, bereits lange bevor der Patient einen Effekt der Therapie auf seine Symptome bemerkt, lässt sich mittels konfokaler Laserendomikroskopie feststellen, ob und wie stark die Entzündung zurückgeht. Diese Methode ist sehr viel genauer, als die bisherige Kontrolle mit der endoskopischen Aufsicht. Ellrichmann: "In den ersten acht Wochen sieht man mit der normalen Endoskopie zunächst keine relevanten Veränderungen auf der Oberfläche Große Einblutungen und Geschwüre gehen natürlich nicht sofort weg, selbst wenn es besser wird. Die Wunde muss erst mal heilen." Zur weiteren Abklärung wird daher bisher während der Endoskopie eine Gewebeprobe entnommen und feingeweblich untersucht, um die Entzündung zu beurteilen.

i Publikation ausstehend

Dynamik der Entzündung beobachten

"Der größte Vorteil aber der neuen laserbasierten Verfahren gegenüber allen Formen der Gewebeproben ist, dass wir mit ihnen auch dynamische Vorgänge am Ort des Geschehens sehen. Wir können zum Beispiel beobachten, wie Entzündungszellen in den Entzündungsherd einwandern, wenn wir vorher diese Reaktion gezielt provozieren." Diese Möglichkeit werde zum Beispiel genutzt, um bei Menschen mit Reizdarmsyndrom den Auslöser der Beschwerden zu finden ii Dazu wird versucht durch Provokation mit verschiedenen Lebensmitteln, die Entzündung während der Untersuchung auszulösen – ähnlich wie bei einem Allergietest. Während einer Magenspiegelung mit CLE werden nacheinander sieben Nahrungsbestandteile (Soja, Weizen, Hefe, Erdnuss, Fruchtzucker, Ei, Milch), die häufig zu Unverträglichkeiten führen, in den Zwölffingerdar gespritzt. Bei einem positiven Test reagiert die Schleimhaut heftig auf das Nahrungsmittel und entzündet sich innerhalb einer Minute. "Wir haben dieser Methode in Kiel entwickelt und das hat sich mittlerweile weltweit verbreitet. Man sieht hier wie die Entzündungszellen aus der Tiefe in die oberflächlichen Areale der Darmschleimhaut einwandern. Diese Dynamik kann man mit keiner anderen Methodik zeigen. Das ist schon beeindruckend", betont Ellrichmann. Bei etwa 30 Prozent der Menschen mit Reizdarmsyndrom werde auf diesem Weg das Nahrungsmittel gefunden, das die Probleme macht. "Diese Personen erhalten eine individualisierte Auslassdiät und werden dadurch in einem hohen Prozentsatz, fast 90 Prozent, dauerhaft beschwerdefrei." •

Auf einen Blick

- Mit innovativen endoskopischen Bildgebungsverfahren wie der konfokalen Laserendomikroskopie (CLE) und der optischen Kohärenztomographie (OCT) kann die Entzündung im Darm quantifizie t werden
- Mit diesen laserbasierten Verfahren lässt sich bereits nach zwei Wochen der Erfolg oder Misserfolg einer Therapie im Einzelfall vorhersagen
- Die Endoskopie mit den innovativen Techniken ermöglicht eine frühzeitige Anpassung der Therapie und ist daher eine entscheidende Basis für eine Präzisionsmedizin

ii Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, Schoch S, Röcken C, Brasch J, Bethge J, Böttner M, Klose J, Milla PJ. Confocal endomicroscopy shows food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2014 Nov;147(5):1012-20. e4. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.046.

^{*} Alle Geschlechteridentitäten sind ausdrücklich mitgemeint.

Preise und Auszeichnungen ••



Christine Klein in die Leopoldina gewählt

Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina vereinigt Forschende mit besonderer Expertise in ihren jeweiligen Fachgebieten. Kriterium für die Aufnahme sind herausragende wissenschaftliche Leistungen. 2021 wurde Professorin Christine Klein, Direktorin des Instituts für Neurogenetik der Universität zu Lübeck, zum neuen Mitglied gewählt. Zu den Aufgaben der Akademie gehört die Vertretung der deutschen Wissenschaft im Ausland sowie die Beratung von Politik und Öffentlich eit.



Stefan Niemann erhält Gardner Middlebrook Preis

Im Rahmen des 41. Jahreskongresses der Europäischen Gesellschaft für Mykobakteriologie (ESM) wurde Professor Stefan Niemann, Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair und Direktor des Programmbereichs Infektionen am Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum, mit dem Gardner Middlebrook Preis 2021 ausgezeichnet. Die Auszeichnung würdigt seine Lebensleistung auf dem Gebiet der Genomforschung an den Erregern der Tuberkulose.



Andra Schromm und Thomas Gutsmann mit Leibniz Wirkstoffpreis ausg zeichnet

Für ihre Arbeit zur immunologischen Kontrolle durch membranaktive antimikrobielle Peptide haben Professorin Andra B. Schromm (Immunbiophysik) und Professor Thomas Gutsmann (Biophysik) vom Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum den mit 2.000 Euro dotierten Preis "Leibniz Drug of the Year 2022" erhalten.



DGP-Preis "Klinische Forschung" für Jan Heyckendorf

Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) hat Prof. Jan Heyckendorf, seit 2022 kommissarischer Leiter der Leibniz Lungenklinik UKSH, Campus Kiel, gemeinsam mit einer Kollegin und einem Kollegen vom Forschungszentrum Borstel mit dem mit 10.000 Euro dotierten Forschungspreis "Klinische Forschung" für ihre Arbeit auf dem Gebiet der individualisierten Therapie von Tuberkuloseerkrankten ausgezeichnet. Den Nachwuchsforschenden ist es gelungen einen Biomarker zu identifizieren der mittels einer RNA-Signatur vorhersagt, wann eine Tuberkulose-Behandlung individuell er-

folgreich beendet werden kann.



Konrad Aden erhielt EKFS-Publikationspreis

Professor Konrad Aden, Klinik für Innere Medizin Lund Institut für Klinische Molekularbiologie, UKSH, Campus Kiel, hat 2022 den Publikationspreis der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (10.000 Euro) für eine Publikation im Fachjournal Gastroenterology erhalten. Darin geht es um die molekularen Mechanismen, die bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als Langzeitkomplikation zur Entstehung von malignen Tumoren führen.



Nils-Iljs-Richter-Preis für Jens Humrich

PD Jens Humrich, Oberarzt an der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, UKSH, Campus Lübeck, und UzL, erhielt 2022 den Nils-Ilja-Richter-Preis der Deutschen Autoimmun-Stiftung. Humrich erhält die mit 5.000 Euro dotierte Auszeichnung für seine Arbeit zur klinischen Anwendung von niedrig dosiertem Interleukin-2 in der Therapie von Patienten* mit schwerem und therapierefraktärem Verlauf der Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematodes (SLE).



Karl-Ritter-von-Frisch-Medaille ging 2022 an Thomas Bosch

Professor Thomas Bosch, Sprecher des Forschungsschwerpunkts Kiel Life Science der CAU und des Kieler SFBs 1182 "Entstehen und Funktionieren von Metaorganismen", wurde 2022 von der der Deutschen Zoologischen Gesellschaft mit dem Wissenschaftspreis für Zoologie ausgezeichnet. Bosch erhielt den mit 10.000 Euro dotierten Preis für seine Arbeiten am Süßwasserpolypen Hydra, die zu neuen Konzepten zur Bedeutung symbiotischer Mikroorganismen für die Entwicklung und Evolution von Tieren beigetragen haben.



Generationengerechtigkeits-Preis 2022 für

Professorin Claudia Bozzaro, Medizinethikerin am Institut für Experimentelle Medizin (IEM), CAU, hat gemeinsam mit Dominik Koesling vom IEM, den Generationengerechtigkeitspreis 2023 erhalten. Die Stiftung für die Rechte zukünftiger Generationen (SRzG) und die in London ansässige Intergenerational Foundation (IF) zeichnen damit ihre Arbeit mit dem Titel "The post-antibiotic era: an existential threat for humanity" aus.



Bruhn Förderpreise für Mariya Pravdivtseva und Juliane Wagner

Der Preis der Kieler Bruhn-Stiftung zur Förderung der

medizinischen Forschung würdigt herausragende Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der personalisierten Medizin. Der Bruhn-Förderpreis 2022 in Höhe von 40.000 Euro ging an Dr. Mariya Pravdivtseva, Postdoktorandin an der Klinik für Radiologie und Neuroradiologie am UKSH, Campus Kiel. Mit ihrer bereits international beachteten Forschungsleistung in der Präzisionsmedizin verfolgt sie das Ziel, die Diagnose und Behandlung von Aneurysmen im Gehirn zu verbessern. Dr. Juliane Wagner (geb. Schulz) erhielt den mit 20.000 Euro dotierten Bruhn-Förderpreis 2020. Die Ärztin und Zahnärztin erforscht die Wechselwirkungen zwischen schwelenden Entzündungen, die im gesam-



ten Körper auftreten können, und Zahnfleischentzü dungen (Parodontitis und Periimplantitis).

Dr. Lina Welz forscht als Clinician Scientist des Exzellenzclusters PMI parallel am Institut für Klinische Molekularbiologie, CAU und UKSH, und absolviert am UKSH, Campus Kiel, in der Klinik für Innere Medizin I ihre Facharztweiterbildung. 2023 ist sie mit dem Fakultätenpreis der Schleswig-Holsteinischen Universitätsgesellschaft (SHUG) sowie mit dem Förderpreis der Walter-Schulz-Stiftung ausgezeichnet worden. Beide Preise würdigen ihre Arbeit zu molekularen Mechanismen, die bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als Langzeitkomplikation zur Entstehung von malignen Tumoren führen.

Zwei Auszeichnungen für Lina Welz



David Ellinghaus mit Hensel-Preis ausgezeichnet

Professor David Ellinghaus, Institut für Klinische Molekularbiologie, CAU und UKSH, ist 2022 mit dem höchstdotierten medizinischen Forschungspreis (100.000 Euro) an der CAU ausgezeichnet worden. Die Kieler Medizinische Fakultät würdigt mit dem Hensel-Preis Ellinghaus' Forschungsarbeit mithilfe der Analysemethode PheWAS, mit der er gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen bereits unter anderem Risikogene für einen schweren COVID-19-Verlauf und für das Hämorrhoidalleiden gefunden hat.



Rose-John erhält Jung-Medaille in Gold 2023

Die Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung hat Prof. Stefan Rose-John, ehemaliger Direktor des Biochemischen Instituts an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU), die Jung-Medaille für Medizin in Gold 2023 für sein wissenschaftliches Lebenswerk in der translationalen Medizin verliehen. Rose-John erhält die Auszeichnung für seine Arbeit zur Rolle von Interleukin-6 unter anderem bei Entzündungen und die Entdeckung eines neuen IL-6-Signalwegs.



Carl-Hermann-Medaille für Rolf Hilgenfeld

Die Deutsche Gesellschaft für Kristallographie hat 2023 dem Biochemiker Prof. Rolf Hilgenfeld, Seniorprofessor am Institut für Molekulare Medizin UzL, die Carl-Hermann-Medaille verliehen. Mit der Auszeichnung wird das wissenschaftliche Lebenswerk herausragender Forscherpersönlichkeiten auf dem Gebiet der Kristallographie im weitesten Sinne geehrt. Hilgenfeld bekommt die Medaille insbesondere für seine Verdienste auf dem Gebiet der Kristallographie viraler Proteine. Die Forschungsgruppe von Hilgenfeld hat 2020 die Kristallstruktur der Hauptprotease des Coronavirus SARS-CoV-2 aufgeklärt.



Wissenschaftspreis der Stadt Kiel für Hinrich Schulenburg



Professor Hinrich Schulenburg, Evolutionsökologe und Genetiker am Zoologischen Institut der CAU ist 2023 mit dem Wissenschaftspreis der Stadt Kiel ausgezeichnet worden. Schulenburgs Forschungsinteresse gilt dem Prozess der Evolution, einschließlich der zugrundeliegenden ökologischen und genetischen Mechanismen. An der CAU leitet er das Kiel Evolution Center und das Graduiertenkolleg Angewandte Evolutionsforschung. Der Kieler Wissenschaftspreis wird alle zwei Jahre verliehen und ist mit 10.000 Euro dotiert.



Besondere Förderungen



1,5 Millionen Euro EU-Förderung für Petra Bacher

Professorin Petra Bacher vom Institut für Immunologie und dem Institut für Klinische Molekularbiologie (IKMB), seit 2023 Schleswig-Holstein Exzellenz-Chair (siehe S.10), hat 2022 einen der renommierten ERC Starting Grant erhalten, um die Interaktionen zwischen Immunsystem und Mikrobiom detailliert aufzuklären.

Der Europäische Forschungsrat (European Research Council, ERC) fördert mit dem Starting Grant in Höhe von 1,5 Millionen Euro für die nächsten fünf Jahre das Projekt MicroT. Die Abkürzung MicroT steht für Microbiota-T cell interactions – antigen-specificit and regulation in health and disease. Damit möchte Bacher zunächst genauer verstehen, wie das Immunsystem im gesunden Zustand mit den verschiedenen Mikroben interagiert, um dann zu erforschen, was bei Menschen mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen anders ist. Denn unangemessene oder zu starke Immunreaktionen gegen die Mikrobiota können zu chronischen Entzündungserkrankungen beitragen.

Die Immunologin konzentriert sich in ihrer Forschung auf die Rolle von bestimmten Zellen des Immunsystems, den T-Zellen, die eine zentrale Rolle in der Abwehr und der Regulierung der Immunantwort haben. Über ihren T-Zell-Rezeptor können sie ganz spezifisch ein bestimmtes Antigen (Fremdeiweiß) erkennen und eine zum Antigen passende Immunantwort auslösen. Damit stellen T-Zellen auch vielversprechende therapeutische Zielstrukturen dar, wenn es gelingt diejenigen Zellen zu identifizieren die eine falsche oder unangemessene T-Zell-Reaktion gegen bestimmte Mikroben in chronischen Entzündungserkrankungen auslösen.

Mehr dazu im Artikel "T-Zellen auf Abwegen – wenn sie schaden statt schützen" ab Seite 26.



Florian Tran erhält Else Kröner Memorialstipendium

Großer Erfolg für Dr. Florian Tran, der seit 2019 als forschender Arzt im Clinician Scientist Programm des Exzellenzclusters PMI gefördert wird. Für ein neues Forschungsprojekt hat der 31-jährige Arzt und Wissenschaftler ein Else Kröner Memorialstipendium eingeworben. Das Stipendium ist mit 230.000 Euro dotiert und befreit ihn zwei Jahre von klinischen Aufgaben, damit er sich voll und ganz auf die Forschung konzentrieren kann.

Florian Tran ist Wissenschaftler am IKMB und Assistenzarzt am UKSH, Campus Kiel. Übergeordnetes Ziel seiner Arbeit ist, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen in möglichst vielen Aspekten zu verstehen und damit die Therapie zu verbessern. In dem jetzt geförderten Projekt geht es um die Darmerkrankung Colitis ulcerosa. Obwohl es prinzipiell sehr gut wirksame Therapien gibt, ist die Krankheitskontrolle im Einzelfall langfristig oft nicht ausreichend. Daher ist das Ziel, molekulare Marker zu entwickeln, die das individuelle Ansprechen auf eine bestimmte Therapie vorherzusagen helfen. Hierzu setzt Florian Tran eine ganz neue Technologie ein, die ortsaufgelöste Transkriptomik (Spatial Transcriptomics). Damit können auf einer Gewebeprobe räumlich exakt verortet die genetische Information einzelner Zellen analysiert werden. Tran und seine Kolleginnen und Kollegen legen so eine Art Raster auf das Gewebe und können für jeden Rasterpunkt komplexe molekulare Signale erfassen.

Impressum

PMI IMPULSE

Das Magazin des Exzellenzclusters
"Precision Medicine in Chronic Inflammation"

Herausgeber: Exzellenzcluster

"Precision Medicine in Chronic Inflammation" (PMI)

Trägerinstitutionen: Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (antragstellende und Sprecher-Universität), Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie Plön, Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum, Muthesius Kunsthochschule, Institut für Weltwirtschaft, Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik.

Vertreten durch den PMI-Sprecher: Prof. Dr. Stefan Schreiber

Redaktion: Frederike Buhse

Texte: Frederike Buhse, Kerstin Nees, Prof. Kai Wehkamp (S. 9)

Layout und Grafiken: Karoline Maselka **Fotos:** Sascha Klahn/Uni Kiel, außer:

S. 3, 7 (Porträt Schreiber): S. Haacks/Uni Kiel; S. 7: adobestock thodonal, privat (Porträt Hauschild), T. Böschen/Uni Kiel (Porträt Rose-John), UKSH (Porträt Leypoldt); S. 7, 58/59: thomas berg/bilderberg. tv (Porträt Hilgenfeld), C. Westenberger, Uni Lübeck (Porträt Klein); S. 8: M. Poyet, Global Microbiome Conservancy; S. 9: F. Lücke/UKSH (Porträt Wehkamp), adobestock lucadp; S.10/11: R. Krampitz/Uni Lübeck (Porträt Hoffmann), Uni Lübeck (Porträt Kirchner); S.10/11, 60: S. Klahn/Uni Kiel (Porträt Bacher), adobestock Olga; S. 12/13: Guido Werner, Weimar (Porträt Großkreutz), Pukall/Forschungszentrum Borstel (Porträt Meiners), Fotostudio Renard (Porträt Groussin), privat (Porträt Poyet), J. Haacks (Porträt Liebeke); S.13, 58/59: UKSH (Porträt Aden), M. Hermsen/UKSH (Porträt Heyckendorf); S. 14: C. Kloodt/Uni Kiel; S. 15: K. Nees/ Uni Kiel; S.14/15 unten: F. Lippke/Uni Kiel; S. 16/17: Uni Kiel, S. 18: Danish Diabetes Association; S. 19: PMI/ Uni Kiel. r.u.: shutterstock: S. 22 adobestock catalin: S. 36. 47. Titelblatt: AG Hutloff/Uni Kiel; S. 56: M. Ellrichmann/UKSH; S. 58/59: G. Dethlefsen/EvoLung (Porträts Niemann, Schulenburg), M. Plambeck (Porträt Schromm), T. Böschen/Uni Kiel (Porträts Gutsmann, Bosch), S. Klahn/Uni Kiel (Porträts Humrich, Ellinghaus), Studioart Photography Kiel (Portrait Bozzaro), P. Lühr/ Uni Kiel (Porträts Pravdivtseva, Wagner), Jung-Stiftung (Porträt Rose-John), J.Broocks (Porträt Welz), adobestock Olga.

Druck: G+D Grafik+Druck GmbH+Co. KG

Vervielfältigung und Nachdruck – auch auszugsweise – bedarf der schriftlichen Genehmigung der Geschäftsstelle des Herausgebers.

* In diesem Magazin werden aus Gründen der besseren Lesbarkeit entweder die weibliche und die männliche Form oder an einigen Stellen das generische Maskulinum verwendet. An allen Stellen sind ausdrücklich alle Geschlechteridentitäten mitgemeint.



















Kontakt: Geschäftsstelle des Exzellenzclusters "Precision Medicine in Chronic Inflammation" (PMI) c/o Christian-Albrechts-Universität zu Kiel Christian-Albrechts-Platz 4 24118 Kiel Telefon: 0431 - 880 4850

office@precisionmedicine.de



@medinflam



Precision Medicine in Chronic Inflammatio

