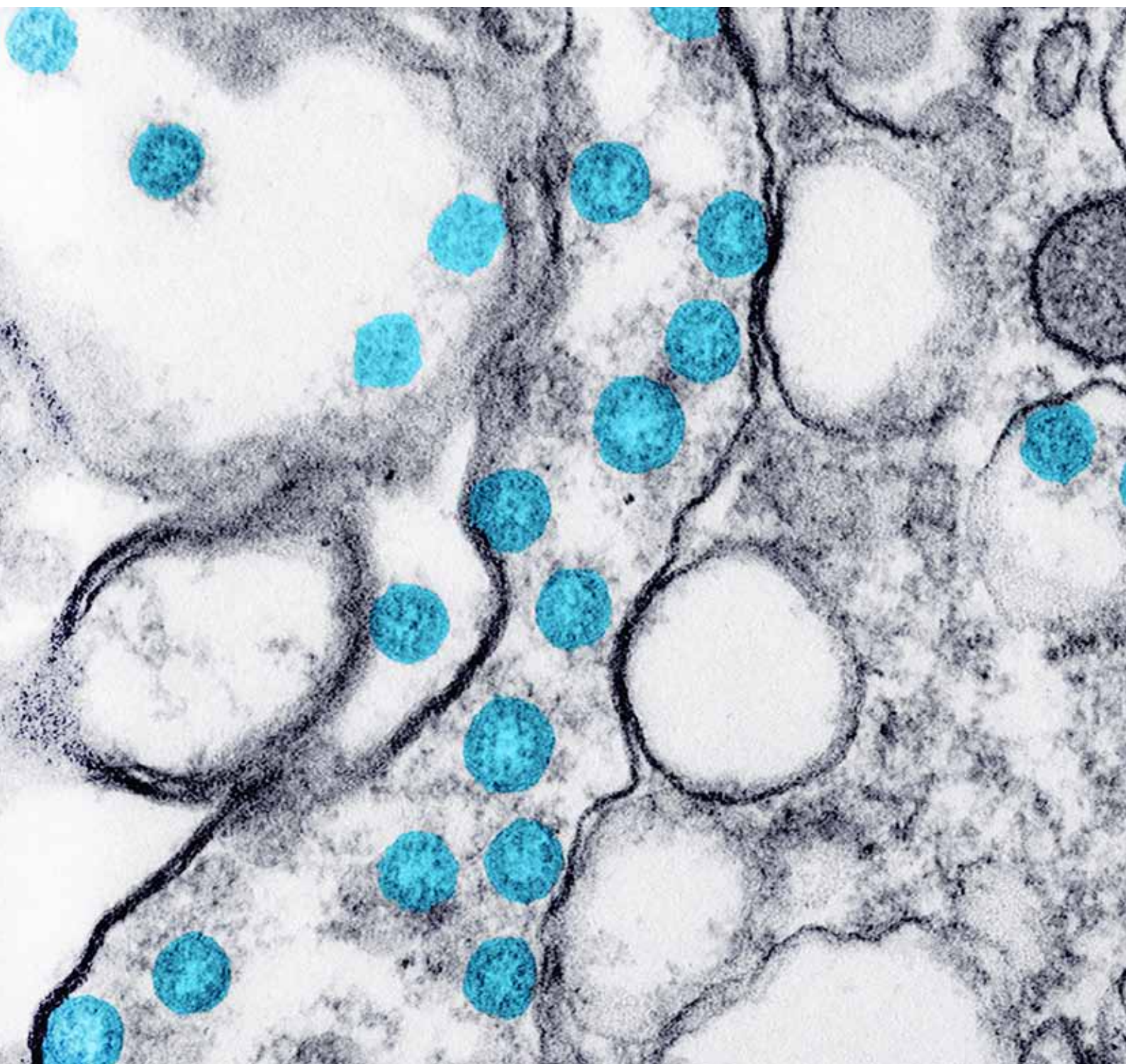


DEUTSCHES ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG

Jahresbericht 2021



Der DZIF-Jahresbericht 2021 steht als blätterbare Version zur Verfügung unter: <https://www.yumpu.com/de/document/read/67398181/dzif-jahresbericht-2021> (externer Link)

Bitte beachten Sie, dass Sie das Angebot der DZIF-Webseiten verlassen, wenn Sie den blätterbaren Online-Jahresbericht aufrufen. Der Anbieter YUMPU informiert unter folgendem Link über den Umgang mit Ihren Daten: https://www.yumpu.com/de/info/privacy_policy

Titelbild: Seit Beginn der Corona-Pandemie arbeitet das DZIF mit Hochdruck an der Eindämmung und Behandlung von SARS-CoV-2/COVID-19. Die transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme auf dem Umschlag zeigt ein Isolat aus einer an COVID-19 erkrankten Person. Die kugelförmigen SARS-CoV-2-Viruspartikel sind türkis eingefärbt.

DZIF-JAHRESBERICHT 2021

Das DZIF auf einen Blick

Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) koordiniert translationale Infektionsforschung in Deutschland und richtet sie strategisch aus. Seine Mission ist es, Ergebnisse aus der infektiologischen Grundlagenforschung in die klinische Forschung zu überführen und zu den Patientinnen und Patienten zu bringen. 35 DZIF-Forschungseinrichtungen arbeiten gemeinsam gegen die weltweite Bedrohung durch Infektionskrankheiten.



Inhalt

Editorial	3
Über das DZIF	4

Forschungsbereiche – Translation im Fokus

Neu auftretende Infektionskrankheiten	6
Tuberkulose	8
Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten	10
HIV	12
Hepatitis	14
Gastrointestinale Infektionen	16
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	18
Infektionen im immungeschwächten Wirt	20
Neue Antibiotika	22

Forschungsinfrastrukturen, Zusammenarbeit und Kommunikation

Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit	24
Klinische Studienzentren	26
Produktentwicklung	27
DZIF Academy	28
Erfolgreiche Translation	29
DZIF-Forschung zu SARS-CoV-2 und COVID-19	30
DZIF-Highlights 2021	32
Wissenschaft und Öffentlichkeit	34
Kooperationen	36
Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung	39

Daten und Fakten

Organisation und Gremien	40
Standorte und Mitgliedseinrichtungen	42
Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung	46
Publikationen	47
Indikatoren 2021	48
Finanzen	50
Personal und Auszeichnungen	52
Impressum	55

Editorial

Schon das zweite Jahr in Folge stand 2021 das Thema Infektionskrankheiten im Brennpunkt der öffentlichen Aufmerksamkeit. Für das DZIF bedeutete das eine Fortsetzung der 2020 begonnenen gemeinsamen Anstrengungen, die COVID-19-Pandemie auf nationaler und internationaler Ebene zu bewältigen. Neben ihrer Forschungsarbeit engagierten sich viele Forschende zudem stark darin, Wissen und Fakten rund um die Pandemie für eine breite Öffentlichkeit verständlich darzustellen.

Viele der 2020 innerhalb kürzester Zeit gestarteten Forschungsprojekte zum besseren Verständnis des SARS-Coronavirus-2 sowie zu den klinischen Auswirkungen einer COVID-19-Erkrankung wurden 2021 unter Hochdruck weitergeführt. Etliche neue Projekte kamen hinzu. Einen kleinen Einblick in die SARS-CoV-2/COVID-19-Forschung des Jahres 2021 finden Sie auf den Seiten 30 und 31 dieses Berichts.

Trotz der Pandemie-bedingten Zusatzaufgaben behielt das DZIF aber auch andere infektiologische Herausforderungen fest im Blick – wie beispielsweise zunehmende Antibiotika-Resistenzen, Hepatitis, Tuberkulose oder Malaria (Seiten 6 bis 23). Wichtige Fortschritte gab es unter anderem in der therapeutischen Bekämpfung von Hepatitis B (Seite 14) und der Entwicklung eines neuen Malaria-Impfstoffes (Seite 10). Auf Seite 9 erfahren Sie, wie ein neu entwickeltes diagnostisches Verfahren helfen könnte, ein Drittel der Therapiedauer und -kosten bei der Behandlung von Tuberkulose-Erkrankten einzusparen. Mithilfe künstlicher Intelligenz erhofft sich ein anderes Forschungsteam einen Durchbruch in der Therapie der Flussblindheit (Seite 11). Und auf den Seiten 12 und 13 sind Forschende dem Weg des HI-Virus in den Zellkern bestimmter Immunzellen auf der Spur.

Rekordverdächtig war 2021 die Unterstützung der DZIF-Wissenschaftler:innen durch die Infrastruktur Produktentwicklung (PDU): Noch nie stand die PDU in einem Jahr so vielen translationalen Projekten beratend zur Seite. Einer der Beratungsschwerpunkte: die Weiterentwicklung der DZIF-Impfstoffe gegen MERS und COVID-19 (Seite 27). Mit dem neugeschaffenen Advanced Clinician Scientists-Stipendium erweiterte die Infrastruktur DZIF Academy ihr Programm zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses (Seite 28).

Die Erfahrungen seit Ausbruch der Pandemie zeigen deutlich, dass sich Infektionskrankheiten nur gemeinsam und über Ländergrenzen hinweg erfolgreich bekämpfen lassen. 2021 baute das DZIF sein Forschungsnetzwerk weiter aus und beteiligte sich an der Gründung neuer Initiativen und Kooperationen. So gründete das DZIF unter anderem den europäischen Inkubator INCATE zur Förderung neuer Technologien gegen multiresistente Bakterien mit und initiierte gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung ein Konzept für eine neue Allianz zur Entwicklung breit wirksamer Therapeutika gegen virale Erreger mit Pandemiepotenzial (NA-PATH). Um im Kampf gegen Tuberkulose neue, sichere und erschwingliche Behandlungslösungen weltweit zu ermöglichen, ist das DZIF in zentraler Funktion an dem internationalen UNITE4TB-Konsortium beteiligt.

Im Jahresbericht finden Sie natürlich auch wieder alle wichtigen Informationen zu Daten und Fakten des vergangenen Jahres auf einen Blick. Wir wünschen Ihnen eine interessante und unterhaltsame Lektüre.

Ihr Vorstand des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung



Prof. Dr. D. Busch



Prof. Dr. H.-G. Kräusslich



Prof. Dr. M. Dandri



Prof. Dr. D. Heinz



Prof. Dr. A. Peschel

Tempomacher in der Infektionsforschung

Die auch nach über zwei Jahren noch aktuellen Folgen der Corona-Pandemie haben gezeigt, welche zentrale Rolle der Infektionsforschung besonders im Krisenfall zukommt. Dass bisher unbekannte Viren wie zuletzt SARS-CoV-2 auftreten und sich pandemisch ausbreiten, ist bei weitem kein neues Phänomen: Die mehr als 500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus 35 Mitgliedseinrichtungen und den assoziierten Partnern im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) arbeiten seit der Gründung im Jahr 2012 kontinuierlich daran, gemeinsam – und in neuen Allianzen – immer besser auf einen Pandemiefall vorbereitet zu sein. Das Ziel einer schnellen Translation hat das DZIF aber auch in anderen wichtigen Bereichen nicht aus den Augen verloren.

TRANSLATIONAL UND INTERDISZIPLINÄR

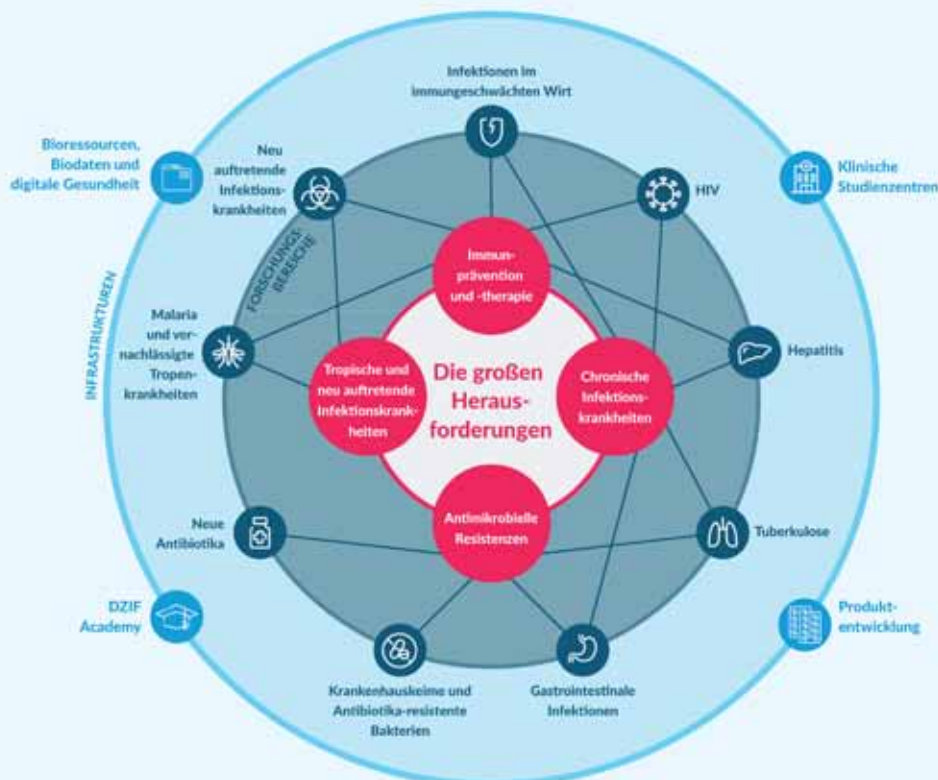
Als Translation wird der Brückenschlag zwischen Grundlagenforschung und klinischer Anwendung bezeichnet: Patientinnen und Patienten sollen möglichst schnell von erfolgsversprechenden Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in Form neuer Medikamente, Impfstoffe oder Diagnostika profitieren. Gleichzeitig werden Erfahrungen aus der Behandlung von Erkrankten in der Grundlagenforschung aufgegriffen.

Unsere Wissenschaftler:innen arbeiten institutionsübergreifend und interdisziplinär zusammen, um die Translation in den vier großen infektiologischen Herausforderungen unserer Zeit

voranzutreiben. Zu diesen zählen antimikrobielle Resistenzen, chronische Infektionskrankheiten wie Hepatitis, Immunprävention und -therapie sowie tropische und neu auftretende Infektionskrankheiten wie COVID-19 (siehe Abbildung). Die Aktivitäten des DZIF sind strategisch auf die Bewältigung dieser großen Herausforderungen ausgerichtet.

SYNERGIEN BÜNDELN: NEUN FORSCHUNGSBEREICHE ...

In neun Forschungsbereichen bündelt das DZIF Projekte, die sich jeweils einem Erreger, einer bestimmten Erkrankung oder einem gemeinsamen Thema innerhalb der Infektionsforschung widmen.



Die Forschung im DZIF ist ausgerichtet auf die vier großen infektiologischen Herausforderungen unserer Zeit: In neun Forschungsbereichen und vier übergreifenden Infrastrukturen arbeitet das DZIF an neuen Lösungs- und Behandlungsansätzen.

Mit Beginn des Jahres 2021 ist die Arbeitsgruppe „Vernachlässigte Tropenkrankheiten“ zusammen mit der Infrastruktur Afrikanische Partner-Institutionen und dem Forschungsbereich Malaria zum neuen Forschungsbereich *Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten* zusammengefasst worden. Durch diese Zusammenlegung sollen Synergien maximiert werden, um ein translationales Portfolio zur Bekämpfung von Malaria und vernachlässigten Tropenkrankheiten wie zum Beispiel Flussblindheit (Onchocerkose) zu entwickeln, das auf die Gesundheitssysteme einkommensschwacher Länder ausgelegt ist.

... UND VIER INFRASTRUKTUREN

Den DZIF-Forschenden stehen vier „Translationale Infrastrukturen“ mit ihrer Expertise zur Seite. Auf diese Service-Bereiche können alle DZIF-Wissenschaftler:innen zurückgreifen. So können sie sich bei Fragen zur Zulassung von Medikamenten und zu klinischem Bedarf von den Expert:innen der *Produktentwicklung* beraten lassen. Die Infrastruktur *Klinische Studienzentren* koordiniert klinische infektiologische Studien und berät bei allen Fragen rund um Design und inhaltlicher Entwicklung entsprechender Studien.

2021 wurden die Infrastrukturen Biobanken, Bioinformatik, Epidemiologie und die Pathogenbank zu der großen übergreifenden Infrastruktur *Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit* zusammengeführt. Durch die Integration dieser vier Infrastrukturen soll eine übergreifende Standardisierung biomedizinischer Daten und die Interoperabilität von Datenbanksystemen sowie ein verbesserter Zugang zu relevanten Biomaterialien, medizinischen und Analyse-Daten oder digitalen Werkzeugen und Methoden innerhalb des DZIF ermöglicht werden. Damit wird auch dem wichtigen Aspekt der Digitalisierung in der Infektionsforschung Rechnung getragen.

NACHWUCHS GEWINNEN UND LANGFRISTIG FÖRDERN

Infektiologie hat sich in Deutschland als klinische Disziplin nur langsam entwickelt. Mit der *DZIF Academy* als vierte Infrastruktur fördert das DZIF seit seiner Gründung junge Wissenschaftler:innen und Ärzt:innen, um sie für Infektionsforschung zu begeistern und ihnen langfristige Forschungsperspektiven bieten zu können: Von MD-Stipendien zur Förderung von Promotionen im Bereich der Infektionsforschung bis zu den in 2021 zum ersten Mal ausgeschriebenen Stipendien für Advanced Clinician Scientists – das DZIF tut viel dafür, um Nachwuchs zu gewinnen und diesem den Sprung in eigenständige Forschungskarrieren zu ermöglichen.

NEUE ALLIANZEN BILDEN UND INTERNATIONAL KOOPERIEREN

Infektionskrankheiten kennen keine Ländergrenzen. Das hat uns zuletzt COVID-19 eindrücklich vor Augen geführt. Allein in den vergangenen 15 Jahren hat die Weltgesundheitsorganisation sechs infektionsbedingte globale Gesundheitsnotstände ausgerufen. Um besser auf Pandemien vorbereitet zu sein, hat das DZIF im Oktober 2021 gemeinsam mit dem Helmholtz-Zentrum

für Infektionsforschung ein Konzept zum Aufbau einer Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika (NA-PATH) entwickelt. Wir wollen damit gezielt die Forschung und Entwicklung breit wirksamer Therapeutika ankurbeln, um auf zukünftige Ausbrüche durch virale Erreger mit Pandemienpotenzial besser vorbereitet zu sein. Auch in der Impfstoff-Initiative CEPI beteiligt sich das DZIF an der Entwicklung von Schutzmaßnahmen gegen neu auftretende Infektionskrankheiten.

Als Mitinitiator des UNITE4TB-Konsortiums treibt das DZIF die Forschung zu neuen Tuberkulose-Behandlungslösungen voran. Im Kampf gegen zunehmende Antibiotika-Resistenzen hat sich das DZIF an der Gründung der europäischen Initiative INCATE beteiligt. Für die Entwicklung von Medikamenten gegen Antibiotika-resistente Keime engagiert sich das DZIF auch als Partner im Global Accelerator-Netzwerk von CARB-X. Wir pflegen zahlreiche weitere Industrie- und akademische Kooperationen, um den großen infektiologischen Herausforderungen unserer Zeit begegnen zu können.

Das DZIF bündelt seine Aktivitäten in Forschungsbereichen und disziplinübergreifenden Infrastrukturen – intern Thematische Translations-Einheiten (TTUs) und Translationale Infrastrukturen (TIs) genannt (Stand 2021):

Forschungsbereiche

- *Neu auftretende Infektionskrankheiten*
- *Tuberkulose*
- *Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten*
- *HIV*
- *Hepatitis*
- *Gastrointestinale Infektionen*
- *Infektionen im immungeschwächten Wirt*
- *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien*
- *Neue Antibiotika*

Infrastrukturen

- *Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit*
- *Klinische Studienzentren*
- *Produktentwicklung*
- *DZIF Academy*

Im Januar 2021 sind die vormals eigenständigen Infrastrukturen Afrikanische Partner-Institutionen in den erweiterten Forschungsbereich *Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten* und die Antiviralen Substanzen in den Forschungsbereich *Infektionen im immungeschwächten Wirt* integriert worden. Die Infrastrukturen Biobanken, Bioinformatik, Epidemiologie und die Pathogenbank sind zu der großen übergreifenden Infrastruktur *Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit* zusammengeführt worden.

NEU AUFTRETENDE INFEKTIONSKRANKHEITEN

Vorausschauend im Kampf gegen neue Erreger

Seit 2020 hält die COVID-19-Pandemie die Welt in Schach. Doch SARS-CoV-2 ist nur einer von vielen Erregern, die Forschende im Blick haben müssen, wollen sie rechtzeitig und überlegt auf neue potenzielle Infektionskrankheiten vorbereitet sein. Expertinnen und Experten müssen die auslösenden Viren und Bakterien gut kennen sowie für den Fall eines Ausbruchs umfassende Maßnahmen für eine schnelle Diagnostik und Therapie bereithalten.

Berliner DZIF-Wissenschaftler:innen untersuchten die genetische Entwicklung von Coronaviren. Hamburger Forschende des DZIF starteten eine zweite Impfstoff-Studie zum MERS-Virus.

Beispiele aus der Forschung

COVID-19-IMPFSTOFFE NICHT UNBEDINGT ANZUPASSEN

Die SARS-CoV-2-Pandemie dauert an, die meisten Menschen in Deutschland sind geimpft. Wie aber geht es weiter, wenn der Impfschutz nachlässt? Müssen Hersteller – wie beispielsweise bei Influenza – die Impfstoffe jährlich aktualisieren? Influenzaviren entziehen sich immer wieder durch Mutationen erfolgreich dem menschlichen Immunsystem. Um zu prüfen, ob SARS-CoV-2 Ähnliches tut, verglichen Virologen der Charité und des DZIF die genetische Entwicklung von Influenzaviren mit vier Ar-

ten von Coronaviren, die weltweit jede zehnte Erkältung verursachen. „Bis Anfang der 2000er Jahre galten Coronaviren als harmlose endemische Viren, daher gibt es wenige Daten“, sagt Prof. Jan Felix Drexler, Leiter der Arbeitsgruppe Virusepidemiologie am Institut für Virologie der Berliner Charité. Der Vergleich der Stammbäume von Corona- und Influenzaviren ergab: „Coronaviren entwischen dem Immunsystem zwar ähnlich wie das Grippevirus, wir sprechen von Antigen-Drift“, sagt der Wissenschaftler. Influenzaviren allerdings mutierten viermal so schnell – im Hinblick auf SARS-CoV-2 hält Drexler das für ein gutes Zeichen. „Wenn es so kommt, wie wir vermuten, wird SARS-CoV-2 auch irgendwann nur noch saisonal aktiv sein und evolutionär zur Ruhe kommen, eine jährliche Anpassung der Impfstoffe ist dann voraussichtlich nicht nötig“, sagt der Virologe. Zudem seien die zellulären Immunantworten durch die inzwischen verfügbaren Impfstoffe viel besser als bei den aktuell verfügbaren

Prof. Marylyn Addo vom UKE (im Hintergrund Dr. Anahita Fathi) leitet die seit Mai 2021 laufende Phase-Ib-Studie zur Erprobung des Impfstoffs MVA-MERS-S.



Influenza-Impfstoffen. Wann sich die genetische Entwicklung von SARS-CoV-2 beruhigt, wisse allerdings niemand. „Solange die Infektionszahlen weltweit noch hoch sind, mutiert auch das Virus häufiger und Impfstoffe müssen noch angepasst werden. Die aktuell zirkulierende und sich in hohem Tempo weiterentwickelnde Omikron-Variante belegt dies.“

MERS-IMPfstoff IN ZWEITER PHASE-I-STUDIE

Das MERS-Coronavirus (Middle East Respiratory Syndrom) ist der Weltgesundheitsorganisation zufolge besonders gefährlich. Es kommt vor allem auf der arabischen Halbinsel vor und führt zu einer schweren Atemwegserkrankung. Erstmals wurde das Virus – dessen Wirt das Dromedar ist – 2012 im Menschen nachgewiesen. Befürchtungen einer MERS-Pandemie bestätigten sich nicht. Bis heute gibt es weltweit rund 2.500 Fälle in 27 Ländern.



„Neben wichtigen Beiträgen zu COVID-19 konnten unsere Arbeitsgruppen auch zum Verständnis anderer Viruserkrankungen mit epidemischem Potenzial beitragen, beispielsweise zu Lassa-Fieber.“

Prof. Dr. Marylyn Addo, Hamburg
Koordinatorin

MERS ist derzeit nicht hoch ansteckend, doch etwa jeder dritte Infizierte stirbt. Gefährdet sind vor allem chronisch Erkrankte, sie können schwere Lungenentzündungen und ein Atemnotsyndrom erleiden. Bisher gibt es kein Medikament und keinen zugelassenen Impfstoff gegen MERS. Das DZIF und die IDT Biologika GmbH arbeiten seit einigen Jahren an dem aussichtsreichen Impfstoff MVA-MERS-S. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) läuft seit Mai 2021 eine randomisierte, doppelblinde Phase-Ib-Studie mit 145 Studienteilnehmer:innen. Neben der Sicherheit und Verträglichkeit werden die Impfdosis, das optimale Impfschema und die Immunität untersucht. „Bisherige Ergebnisse sind vielversprechend“, sagt Prof. Marylyn Addo, DZIF-Wissenschaftlerin und Studienleiterin. „Wir sind froh, dass diese weitere Coronavirus-Impfstudie trotz der besonderen Herausforderungen der COVID-19-Pandemie durchgeführt werden kann und sind den Proband:innen dankbar für ihr außerordentliches Engagement.“ Erste Ergebnisse und die Entscheidung über eine anschließende Phase-II-Studie erwartet die Leiterin der Sektion Infektiologie des UKE Ende 2022.



Dromedare (hier: in Dubai) können das MERS-Virus auf Menschen übertragen.

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Charakterisierung von optimierten Masern-Virus-(MeV)-COVID-19-Impfstoffkandidaten der zweiten Generation.
- Durchführung des CoRoPa-Projekts „Monitoring von Wanderratten und Hausmäusen an Standorten in Süd- und Nordostdeutschland“ und des WBA-Zoo2-Projekts „Phylogeographische Analysen der West-Nil-Virus-infizierten Vögel aus der Saison 2020 mit Next-Generation-Sequencing-Methoden“.
- Optimierung der Alpha-Ketoamide als Breitspektrum-Hemmstoffe der Replikation von Corona- und Enteroviren.
- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔄 ZIELE FÜR 2022

- Etablierung eines Marburg-Virus-Mausmodells und eines rekombinanten Marburg-Virus (Guinea-Isolat).
- Entwicklung eines MVA-Impfstoffs für das Marburg Virus.
- Entwicklung von In-vitro-Assays zur Charakterisierung von Infektionen mit Affenpockenvirus (MPXV; Viruslastmessungen und Monitoring der Immunantwort).
- Charakterisierung von MPXV-/Orthopoxvirus-spezifischen Immunantworten in Personen mit MPXV-Infektion oder nach Impfung mit MVA-basierten rekombinanten Impfstoffen (MVA-MERS, MVA-SARS/SARS-ST).



Weitere Informationen finden Sie unter

TUBERKULOSE

Vielversprechende Wege bei der Tuberkulose-Therapie

Die Tuberkulose war auch 2021 die bakterielle Infektionskrankheit, die weltweit am häufigsten zum Tode führte. Die Erkrankungszahlen sind mit 10 Millionen Neuinfektionen pro Jahr seit Langem stabil hoch. Dabei sollte die Tuberkulose bis 2030 eigentlich ausgerottet sein.

DZIF-Forschende sind federführend dabei, wenn Europa den Kampf gegen die Tuberkulose vorantreibt. Sie suchen nach neuen, effektiven Behandlungsschemata und nach Biomarkern, die ein sicheres vorzeitiges Ende der Tuberkulosetherapie ermöglichen.

Beispiele aus der Forschung

NEUE WIRKSTOFFKOMBINATIONEN FINDEN

30 Partner, 13 Länder, 185 Millionen Euro – das sind die Eckdaten des internationalen Forschungskonsortiums „Academia and industry united innovation and treatment for tuberculosis“ (UNITE4TB). Die Entwicklungspartnerschaft bringt die Tuberkulose-Expertise akademischer Institutionen und Pharma-

firmen aus ganz Europa zusammen. Das Ziel: rasch wirksame Medikamentenkombinationen zu finden. „Wir haben bei der Tuberkulose das große Problem, dass die Erreger selbst gegen neue Wirkstoffe schnell Resistenzen bilden“, sagt Prof. Michael Hoelscher, Direktor des Tropeninstituts am LMU Klinikum München und Mitinitiator von UNITE4TB. „Sollten wir in den kommenden Jahren keine neuen Wirkstoffe finden, gibt es bald wieder komplett resistente Tuberkuloseerreger, an denen im Schnitt 60 Prozent der Patienten und Patientinnen versterben.“ Während die Partner aus der Pharmaindustrie neue Wirkstoffkandidaten in die Initiative einbringen, entwickeln akademische Institutionen beispielsweise neue Biomarker und Studiendesigns. „Beides hilft uns, klinische Studien effizienter zu machen und

Prof. Michael Hoelscher bei der Entnahme von Laborproben einer SARS-CoV-2-Antikörperstudie, die in einer Biobank bei -80°C gekühlt aufbewahrt werden.



die langjährige Produktentwicklung abzukürzen“, erklärt der Koordinator des DZIF-Forschungsbereichs *Tuberkulose*. Unter den deutschen Projektpartnern sind das DZIF und das LMU Klinikum München an der Initiative beteiligt. Sie haben in den vergangenen Jahren BTZ-043 weiterentwickelt, ein in Deutschland entdecktes Antibiotikum gegen Tuberkulose (siehe Seite 29). „Mit der Unterstützung von UNITE4TB können wir die weiteren Studien vorantreiben, die für eine baldige Zulassung notwendig sind“, sagt Hoelscher. Frühe klinische Tests hat das Medikament bereits erfolgreich durchlaufen.

BIOMARKER FÜR DEN THERAPIEERFOLG

Die Therapie der Tuberkulose ist aufwendig, teuer und hat Nebenwirkungen. Denn: Mykobakterien wachsen nur langsam; das schützt den Erreger vor medikamentösen Angriffen und erfordert die Gabe mehrerer Antibiotika. Im Falle einer multi-resistenten Tuberkulose rät die deutsche Leitlinie zu einer 18-monatigen Therapie – ein statistischer Erfahrungswert, um Rezidive zu verhindern. „Wir benötigen dringend Biomarker, die eine individuelle Therapiedauer ermöglichen“, sagt Prof. Christoph Lange, Klinischer Direktor des Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum. Längst nicht jeder Patient müsse über so lange Zeit behandelt werden. Die Borsteler Forschenden haben nun ein diagnostisches Verfahren entwickelt, bei dem die RNA von 22 Genen im Blut bestimmt wird.



„Der Start des weltweit größten klinischen TB-Konsortiums UNITE4TB unter maßgeblicher Beteiligung des DZIF war für uns ein großer Erfolg.“

Prof. Dr. Michael Hoelscher, München
Koordinator

Sie kodieren für Entzündungsparameter, ihre Aktivität korreliert mit dem Krankheitsverlauf der Tuberkulose. „Finden wir eine bestimmte Konstellation der RNA im Blut, können wir annehmen, der Patient ist geheilt“, betont der Infektionsmediziner. Erste Studien an Patientenkohorten bescheinigen dem Marker eine stabile Vorhersagekraft. Im nächsten Schritt plant das Forschungsteam mit Unterstützung von UNITE4TB eine Vergleichsstudie: Die Hälfte der Patientinnen und Patienten beendet die Therapie, wenn der Status des neuen Biomarkers es indiziert, die andere Hälfte hält die empfohlene Therapiedauer ein. Dann wird geschaut, wie häufig Rezidive auftreten. Lange ist zuversichtlich, dass der Borsteler Biomarker die Therapiedauer verkürzen kann: „Wir schätzen, dass sich bei gleicher Effektivität ein Drittel der Therapiedauer und -kosten einsparen lassen und dass weniger Nebenwirkungen unter der Behandlung auftreten.“



Prof. Christoph Lange untersucht einen Tuberkulose-Patienten.

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Validierung von Pathogen-Biomarkern für die Steuerung der Therapie von multiresistenten Tuberkulose-Patientinnen und -Patienten.
- ① Identifikation des Wirkmechanismus von neuen Substanzen mit antituberkulöser Aktivität und Ex-vivo-/In-vivo-Aktivität.
- ① Fortsetzung der klinischen Evaluierung der DZIF-RNA-Signatur (TB22) und anderer Biomarker zur Vorhersage des TB-Therapieendpunktes sowie von TB-Outcome.
- ① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔄 ZIELE FÜR 2022

- Evaluation von Biomarkern der multizentrischen mEX-TB-Kohorte bestehend aus Patientinnen und Patienten mit extrapulmonaler Tuberkulose.
- „Breaking down the wall“: Bestimmung der Penetration von Antibiotika in zentral nekrotisierenden Granulomen unter immunmodulatorischer Behandlung.
- Etablierung der optimalen Dosis von BTZ-043 in Kombination mit anderen TB-Medikamenten in Patientinnen und Patienten.



Weitere Informationen finden Sie unter

MALARIA UND VERNACHLÄSSIGTE TROPENKRANKHEITEN

Neue Waffen im Kampf gegen Parasiten

Parasiten führen weltweit zu gefährlichen Infektionskrankheiten. Allein 2020 gab es geschätzt 241 Millionen Malariafälle, 95 Prozent davon in Afrika. Mehr als 21 Millionen Menschen in Afrika sind zudem mit dem Erreger der Flussblindheit infiziert. Beide Parasiten werden durch Stiche infizierter Mücken auf den Menschen übertragen.

DZIF-Forschende arbeiten an neuen Impfstoffen und wirksamen Maßnahmen zur Eindämmung der Parasiten.

Beispiele aus der Forschung

MALARIA-LEBENDIMPFSTOFF MIT GUTER WIRKSAMKEIT

Der Malariaerreger gelangt nach dem Mückenstich zunächst in die Leber und dann in die roten Blutkörperchen, wo sich die Einzeller vermehren. In der Folge platzen die befallenen Erythrozyten, es gibt hohes Fieber, Blutungen, Muskel- und Gelenkschmerzen. Ein Durchbruch in der Impfstoffforschung steht noch aus. Forscher der Universitätsklinik Tübingen haben nun mit dem US-amerikanischen Biotechunternehmen Sanaria den Vakzin-Kandidaten „PfSPZ-CVac“ entwickelt. Er setzt im Vor-Erythrozytenstadium des Parasiten an, in Studien zeigte

sich eine Wirksamkeit von 77 Prozent. „Der Lebendimpfstoff aus abgeschwächten infektiösen Parasiten wird dreimal in vier Wochen mit einem Malariamedikament verabreicht“, sagt Prof. Peter Kreamer, Direktor des Instituts für Tropenmedizin, Reisemedizin und Humanparasitologie. „Das Immunsystem bildet effektiv Antikörper, die Parasiten werden noch vor Verlassen der Leber gezielt getötet.“ Ist der Immunschutz nur unvollständig, werden die Probanden sofort behandelt. Die Studie sei ein Meilenstein in der Impfstoffentwicklung. „Wir setzen darin ein von uns entwickeltes Infektionsmodell ein, das mit einer standardisierten Infektion arbeitet“, so der Professor. „Mit dem Modell lassen sich neue, potenzielle Vakzine an wenigen Probanden einfach prüfen und im Falle unzureichender Ergebnisse schnell wieder verworfen.“ In der jüngsten Studie waren zehn von 13 geimpften Probanden vollständig gegen die Infektion immun. Auf eine erste Zulassungsstudie hofft Kreamer in ein bis zwei Jahren.

Identifizierung eines Knotens mit adulten Würmern bei einem Patienten mit Onchozerkose (Flussblindheit) in Ghana. Die Wurmknotten sind unter der Haut tastbar.



KÜNSTLICHE INTELLIGENZ ANALYSIERT THERAPIEERFOLG

Die sogenannte Flussblindheit macht jeden zehnten Betroffenen blind. Die Larven des Fadenwurms gelangen über die Kriebelmücke unter die Haut des Menschen und wachsen hier in Knoten zu geschlechtsreifen Würmern heran. Über das Lymphsystem wandern die Nachkommen ins Auge und entzünden die Hornhaut. Die Therapie mit gängigen Wurmmedikamenten ist insofern unzureichend, als damit die Elimination dieser Tropenerkrankung nach verschiedenen Modellierungen bis 2050 oder sogar länger dauern könnte. Um die Parasiten zukünftig auszurotten, suchen Parasitologen am Universitätsklinikum Bonn deshalb nach effektiveren Medikamenten, die neben den Nachkommen auch die erwachsenen Würmer abtöten – drei davon befinden sich bereits in Studien an betroffenen Patient:innen in Afrika. „Zur raschen Analyse der Wirksamkeit dieser Medikamenten-Kandidaten braucht es jedoch auch Verfahren, die schneller als bisher potenzielle Wirkstoffe analysieren und bewerten“, sagt Prof. Achim Hörauf, Direktor des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie am Universitätsklinikum Bonn.



„In der klinischen Studie **MULTIMAL** getestete neue, innovative Malariakombinationstherapien zeigten hervorragende Therapieergebnisse bei geringer Nebenwirkungsrate.“

Prof. Dr. Michael Ramharter, Hamburg
Koordinator

Sein Team arbeitet daran, den Analyse-Prozess mit künstlicher Intelligenz (KI) zu optimieren und die Auswertung histologischer Schnitte zu automatisieren. Denn die bisherige händische Analyse brauche zu viel Zeit und viel Erfahrung. „Analysiert der Mensch eine Probe in 20 Minuten, braucht der Computer fünf Sekunden“, sagt der Wissenschaftler. Ziel des Projekts ist, die Auswertung durch KI zu beschleunigen und gleichzeitig einen objektiven Algorithmus für die Analyse zu etablieren. Bei der automatisierten Analyse greifen die Forschenden auf bereits existierende Deep-Learning-Modelle zur Objekterkennung zurück. Mittels Transfer-Learning lernt das KI-System dann, Würmer bereits ausgewerteter Mikroskop-Bilder aus zahlreichen klinischen Studien zu beurteilen. Hörauf hofft, mithilfe der KI die klinischen Studien zu den Wirkstoffen deutlich beschleunigen und die Wirkstoffe rascher zur Zulassung bringen zu können, sodass die Flussblindheit weit vor 2050 ausgerottet sein könnte.



Der Malariaimpfstoff PfSPZ-CVac wird einem Probanden intravenös injiziert.

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Das Antimicrobial Resistance (AMR)-Surveillance-System an den afrikanischen Partner-Institutionen wird weiter ausgebaut und AMR-Basisdaten aus Patientenproben werden in eine elektronische Datenbank eingegeben.
- Verschiedene Methoden der Diagnostik von Malaria, Schistosomiasis und Filariosen werden in endemischen Gebieten evaluiert und verglichen.
- Patientinnen und Patienten unterziehen sich einer klinischen Untersuchung von Multi-Drug-Kombinationstherapien gegen Malaria (MULTIMAL), um die Entwicklung von Arzneimittelresistenzen zu verhindern.
- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔄 ZIELE FÜR 2022

- Neue Methoden und Regime der Attenuierung von Malariaparasiten zur Weiterentwicklung des PfSPZ-Impfstoffes werden entwickelt und geprüft.
- Die translationale Medikamentenentwicklung für die Therapie von Humanfilariosen wird intensiviert.
- Die Bedeutung der Insektizidresistenz für die Vektor-kompetenz wird untersucht.
- Neue Diagnostika für vernachlässigte Tropenkrankheiten und zur molekularen Point-of-Care-Diagnostik der Malaria werden entwickelt und evaluiert.



Weitere Informationen finden Sie unter

HIV

Die Biologie von HI-Viren in Wirtszellen besser verstehen

Bis zum Jahr 2030 soll die AIDS-Epidemie als globale Gesundheitsbedrohung beendet sein, fordern die Vereinten Nationen. Ein hehres Ziel. Allein 2020 starben weltweit 680.000 Menschen an den Folgen einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). In Deutschland leben aktuell 90.000 HIV-positive Menschen.

Im Kampf gegen die Immunschwächekrankheit interessieren sich Forschende des DZIF besonders für die CD4-positiven (CD4+) T-Zellen, die wichtigsten Zielzellen des HI-Virus in Infizierten.

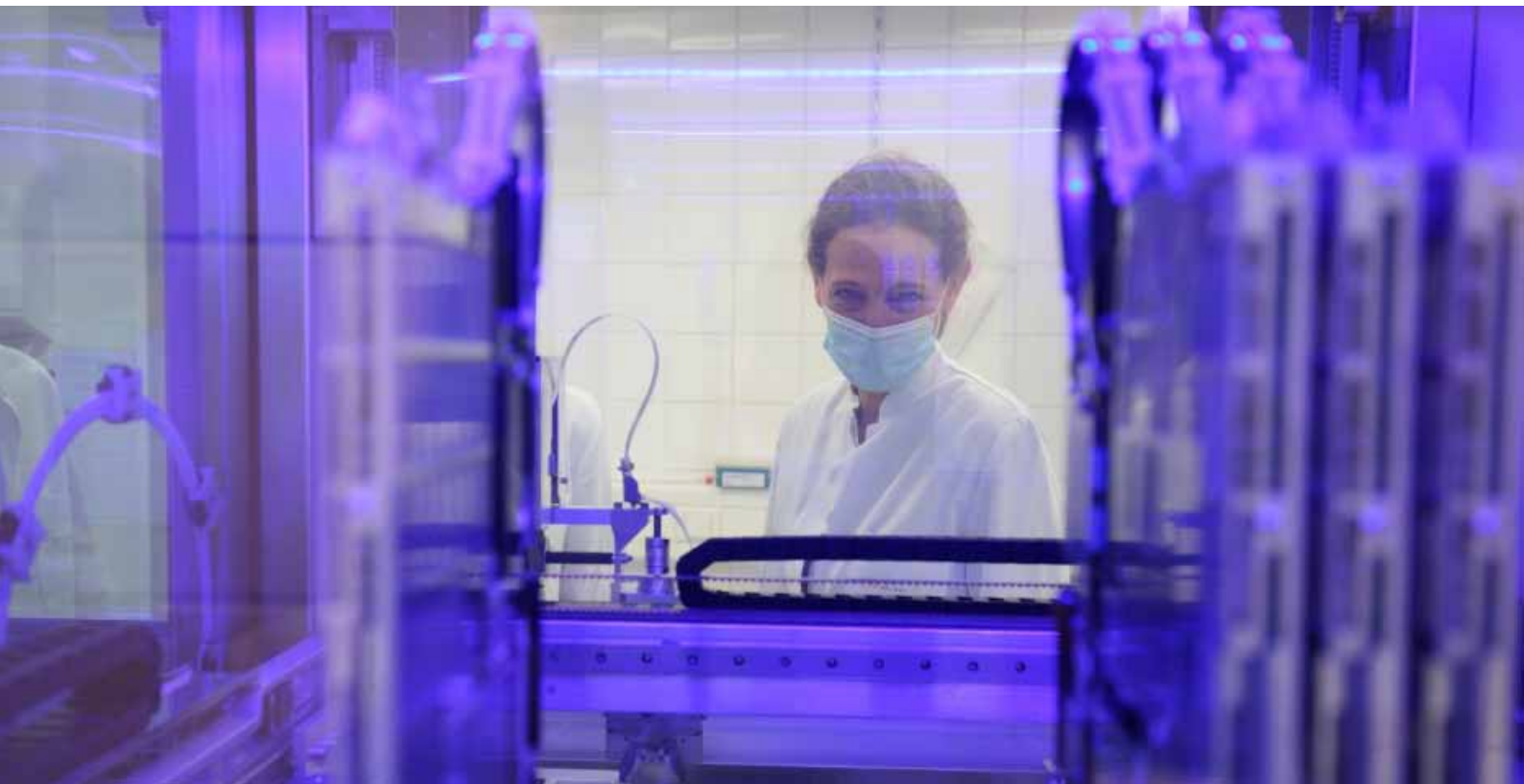
Beispiele aus der Forschung

HI-VIRUS GELANGT MITHILFE SEINER PROTEINHÜLLE IN DEN ZELLKERN

Eine der Kernaufgaben von CD4+ T-Zellen ist es, andere Zellen des Immunsystems bei der Abwehr von Krankheitserregern zu steuern. Eine HIV-Infektion stört diese wichtige Funktion, indem das Virus die CD4+ T-Zellen vernichtet. Je weniger T-Helferzellen es gibt, desto schlechter kann das Immunsystem den Körper vor Krankheiten schützen. Bei einer HIV-Infektion gelangt das Virus in die Zelle und platziert dann sein Erbmateriale im Zell-

kern, wo es sich vermehrt. Bislang war unklar, an welcher Stelle sich das Virus dabei seiner schützenden Proteinhülle – dem sogenannten Capsid – entledigt. Forschenden der Universität Heidelberg ist es nun erstmals gelungen, mithilfe von Licht- und Elektronenmikroskopie den Weg des Virus in den Zellkern darzustellen. „Das HIV-Capsid gelangt im Ganzen in den Zellkern. Erst dann zerfällt es in Proteinhülle und Erbgut und setzt das virale Genom frei“, erklärt DZIF-Forscher Prof. Hans-Georg Kräusslich, Ärztlicher Direktor des Zentrums für Infektiologie am Universitätsklinikum Heidelberg. Bislang war man davon ausgegangen, dass das Virus vor der Passage durch die Zellkernmembran seine Proteinhülle abwirft. „Die Annahme war, dass das Capsid nicht durch die Poren der Membran passt“, so der Virologe. Mit den neuen Erkenntnissen zum Weg der Viren in den Zellkern, die in der Fachzeitschrift *Cell* veröffentlicht wurden, erhoffen sich die Forschenden nun neue Ansätze für zukünftige

Im virologischen Diagnostiklabor des Max von Pettenkofer-Instituts an der LMU München wird die Interaktion des HI-Virus mit Wirtszellen untersucht.



Therapien. Bis heute können antivirale Therapien lediglich verhindern, dass sich die Viren im Körper vermehren, sie aber nicht vollständig beseitigen. „Dank unserer mikroskopischen Aufnahmen haben wir ein neues Puzzleteil der HIV-Infektion entdeckt, das eventuell Ansätze für neue Zielmoleküle liefert.“

HIV IN RUHENDEN CD4+ T-ZELLEN AUF DER SPUR

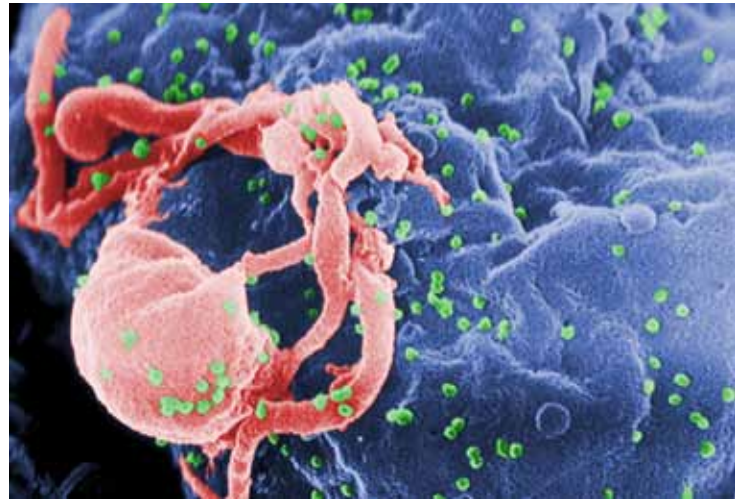
Auch in der Arbeitsgruppe von Prof. Oliver Keppler vom Max von Pettenkofer-Institut der LMU München dreht sich alles um CD4+ T-Zellen. Latent infizierte, ruhende CD4+ T-Zellen bilden ein „stilles“ Reservoir des Virus. Es entzieht sich den Abwehrmechanismen des Immunsystems, da es zumeist keine viralen Antigene exprimiert. Bislang ist es nicht gelungen, diese schlummernden Zellen selektiv zu „wecken“, damit das Immunsystem sie erkennt und vernichtet oder herkömmliche antivirale Therapien sie erreichen. Zusammen mit Prof. Oliver Fackler vom Zentrum für Integrative Infektionsforschung am Universitätsklinikum Heidelberg ist es Keppler nun erstmals gelungen, ruhende CD4+ T-Zellen unter physiologischen Bedingungen genetisch zu manipulieren und besser zu verstehen, wie das Virus mit diesen besonderen Wirtszellen interagiert. Über die neue Technik berichten die DZIF-Forscher im Fachmagazin *Nature Methods*.



„Im Jahr 2021 haben wir uns besonders über die Erfolge von Dr. Dr. Angelique Hölzemer und PD Dr. Dr. Ulrike Lange gefreut, die beide hochkompetitive BMBF-Förderung für die HIV-Forschung erhalten haben.“

Prof. Dr. Marcus Altfeld, Hamburg
Koordinator

„Mittels sogenannter Nukleofektion haben wir die Genschere CRISPR-Cas in die Zellen eingeschleust und konnten so bis zu sechs verschiedene Gene gleichzeitig ausschalten“, erklärt Virologe Keppler. Gleichzeitig bauten die Wissenschaftler zielgerichtet neue Gene in das zelluläre Erbgut ein. „Mit dieser Technik können wir erstmals die Biologie von HI-Viren in diesen ruhenden CD4+ T-Zellen genetisch untersuchen und so grundlegende Mechanismen der Infektion, Latenz und Reaktivierung charakterisieren“, so Keppler. Durch das bessere Verständnis ließen sich zukünftig eventuell neue Ansätze entwickeln, wie man HI-Viren vollständig aus dem Körper beseitigen kann.



Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von HI-Virionen (grün) auf der Oberfläche eines weißen Blutkörperchens (rot).

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Ausbau der Kooperation mit dem französischen ANRS RHIVIERA Konsortium im Bereich HIV-1 Cure.
- Entwicklung von Synergien innerhalb der drei HIV-Forschungsschwerpunkte, die sich auf die Immunkontrolle von HIV-1, das HIV-Reservoir und die klinischen Kohorten innerhalb der HIV-Forschung fokussieren.
- Charakterisierung der Rolle der Fc-Gamma-Rezeptor-vermittelten Trogozytose – einem Mechanismus, der die HIV-1-Infektion ruhender CD4+ T-Zellen erleichtert.
- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔍 ZIELE FÜR 2022

- Nachwuchsförderung: Verstärkte Einbindung von „Young Scientists“ in den Forschungsbereich HIV.
- Charakterisierung von Oberflächenmolekülen auf neuen, regulatorischen gamma-delta-T-Zellen im Zusammenhang mit der Erkennung von HIV-infizierten Zellen und dem Verlauf der HIV-Infektion.
- Identifizierung von Mechanismen, welche die Funktion von NK-Zellen, einem wichtigen antiviral wirkenden Immunzelltyp, beeinflussen.



Weitere Informationen finden Sie unter

HEPATITIS

Neue Strategien für eine Heilung

Weltweit sind etwa 257 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) infiziert. Ob und wann sich schwere Folgen wie eine Leberzirrhose oder Leberkrebs entwickeln, hängt von vielen individuellen Faktoren ab. Bisher wird mit der antiviralen Therapie die Infektion unterdrückt. Mit neuen Therapeutika will man Erkrankte künftig heilen.

DZIF-Forschende suchen nach neuen Biomarkern und spezifischen Antikörpern, um die Therapien gegen Hepatitis B individuell wirksamer zu machen.

Beispiele aus der Forschung

WER PROFITIERT VON DER IMMUNTHERAPIE?

Verschiedene potenzielle Immuntherapeutika sollen zukünftig die HBV-Infektion heilen. „Um deren Wirksamkeit abzuschätzen, braucht es Biomarker, die anzeigen, welche Patient:innen besonders profitieren“ sagt Prof. Markus Cornberg, stellvertretender Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie an der Medizinischen Hochschule Hannover. So korrelieren beispielsweise zytotoxische T-Zellen und T-Helferzellen mit dem Therapieerfolg. T-Zellen sind bei

chronisch Infizierten ständig aktiviert, was sie langfristig erschöpft. Infizierte Leberzellen produzieren zudem das Antigen HBsAg (Hepatitis B surface Antigen). Bisher ging man davon aus, dass hohe HBsAg-Spiegel mit einer niedrigen T-Zell-Immunität einhergehen. „Wir zeigen nun, dass die T-Zell-Antwort nicht nur mit dem HBsAg-Spiegel im Blut assoziiert ist, sondern eher durch das Alter der Patient:innen beeinflusst wird“, sagt der stellvertretende Koordinator des Forschungsbereichs *Hepatitis* am DZIF. Daraus folgt: Je älter die Patient:innen sind, desto niedriger ist die Immunantwort. „Von einer Immuntherapie könnten daher also eher Jüngere profitieren“, resümiert der Wissenschaftler. Zudem ergab sich eine bessere T-Zell-Antwort bei Infizierten mit wenig HBcrAg (Hepatitis B core-related Antigen) im Blut. „Die Studie zeigte erstmals, dass der Virusmarker HBcrAg interessant sein könnte als Alternative zum HBsAg, um Patient:innen für künftige Studien zu stratifizieren“, so Cornberg.

Prof. Ulrike Protzer ist zuversichtlich, dass spezifische Antikörper künftig chronische Virushepatitis sowie HBV-assoziierten Leberkrebs therapieren könnten.



NEUER WIRKSTOFFKANDIDAT STÄRKT IMMUNANTWORT

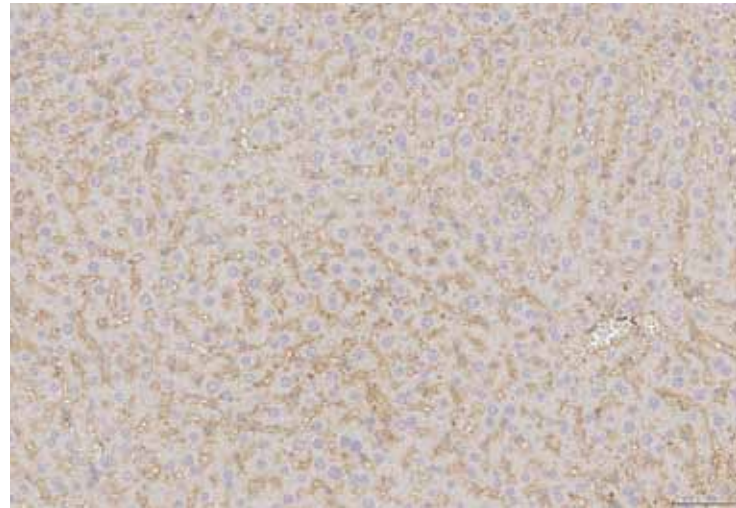
Die chronische HBV-Infektion schwächt langfristig die Immunität der Betroffenen. Das Virus kann so im Körper persistieren und nach Jahren zu einem hepatozellulären Karzinom führen. Experten entwickeln verschiedene neue Therapien, um diesen Prozess zu stoppen und das Virus zu eliminieren. Forschende der Technischen Universität München versuchen zum Beispiel, die antivirale T-Zell-Immunität Infizierter mit bispezifischen Antikörpern wiederherzustellen. Klinische Studien zu diesen Molekülen gibt es bisher vor allem bei Krebs. „Erstmals setzen wir bispezifische Antikörper nun in menschlichen Zellkulturen und im Mausmodell auch gegen Infektionskrankheiten ein“, sagt Dr. Oliver Quitt vom Institut für Virologie an der TUM. „Wir konnten zeigen, dass die sogenannten T-Zell-Engager-Antikörper spezifisch an virale Hüllproteine auf der Oberfläche infizierter Zellen binden und gleichzeitig T-Zellen aktivieren – und das sowohl in HBV-infizierten Leberzellen als auch in HBV-induzierten Tumorzellen“, sagt der Postdoc.



„*Unser größter Erfolg 2021 war die Übernahme des von Prof. Stephan Urban im Rahmen des Fachbereichs Hepatitis entwickelten Virus-Eintrittshemmers Hepcludex (Bulevirtide) durch den US-Pharmakonzern Gilead Sciences.*“

Prof. Dr. Ulrike Protzer, München
Koordinatorin

Die aktivierten T-Zellen erkennen und töten die Zellen ab, das Virus wird erfolgreich eliminiert. Spezifische Antikörper könnten daher zukünftig sowohl für die Therapie der chronischen Virushepatitis als auch des HBV-assoziierten Leberkrebs interessante Wirkstoffe sein. Erste Ergebnisse der gemeinsamen Nachfolgestudien in den Laboren von Prof. Maura Dandri und Prof. Ulrike Protzer sind ebenfalls vielversprechend. „Unsere T-Zell-Engager-Antikörper können die körpereigene Immunität wiederherstellen“, sagt Quitt. Er hofft – gemeinsam mit dem Biotechnologieunternehmen SCG Cell Therapy – auf erste klinische Studien in drei bis vier Jahren.



Immunohistochemische Färbung zeigt die In-vivo-Bindung von T-Zell-Engager-Antikörpern (in beige) an HBV-Hüllproteine-exprimierende Hepatozyten (grau mit blauem Nukleus) in der Leber einer HBV-transgenen Maus.



ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Entwicklung von bidirektionalen Antikörpern, die T-Zellen zu HBV-infizierten Zellen leiten und diese eliminieren.
- Entwicklung eines Point-of-Care-Tests zur Detektion der Infektion mit HDV.
- Identifizierung und präklinische Testung von therapeutischen Strategien, die die Aktivität der HBV-cccDNA in vivo beeinflussen.
- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2022

- Optimierung der Formulierung des therapeutischen Hepatitis-B-Impfstoffs TherVacB in Bezug auf Effektivität und Stabilität.
- In-vivo-Proof-of-Concept des Prinzips der T-Zell-Redirektion mittels T-Zell-Engager-Antikörpern.
- Detaillierte Analyse von Materialien aus klinischen Studien des Entry-Inhibitors Hepcludex zum besseren Verständnis der Wirksamkeit und des Wirkmechanismus.



Weitere Informationen finden Sie unter

GASTROINTESTINALE INFEKTIONEN

Mit Mikrobiota gastrointestinale Infektionen verhindern

Rund 100 Billionen Mikroorganismen besiedeln den menschlichen Darm – ein gigantischer Schatz. Die Zusammensetzung der Mikrobiota spielt eine Rolle etwa bei Übergewicht, Altersdiabetes und Herzinfarkt, und trägt entscheidend dazu bei, ob jemand anfälliger für pathogene Darmkeime ist.

Vor allem ältere und geschwächte Patient:innen stecken sich im Krankenhaus mit pathogenen Darmkeimen an. Forschende des DZIF verstehen immer besser, wie die Mikrobiota des Darms uns vor resistenten und komplizierten Darmkeimen schützen kann.

Beispiele aus der Forschung

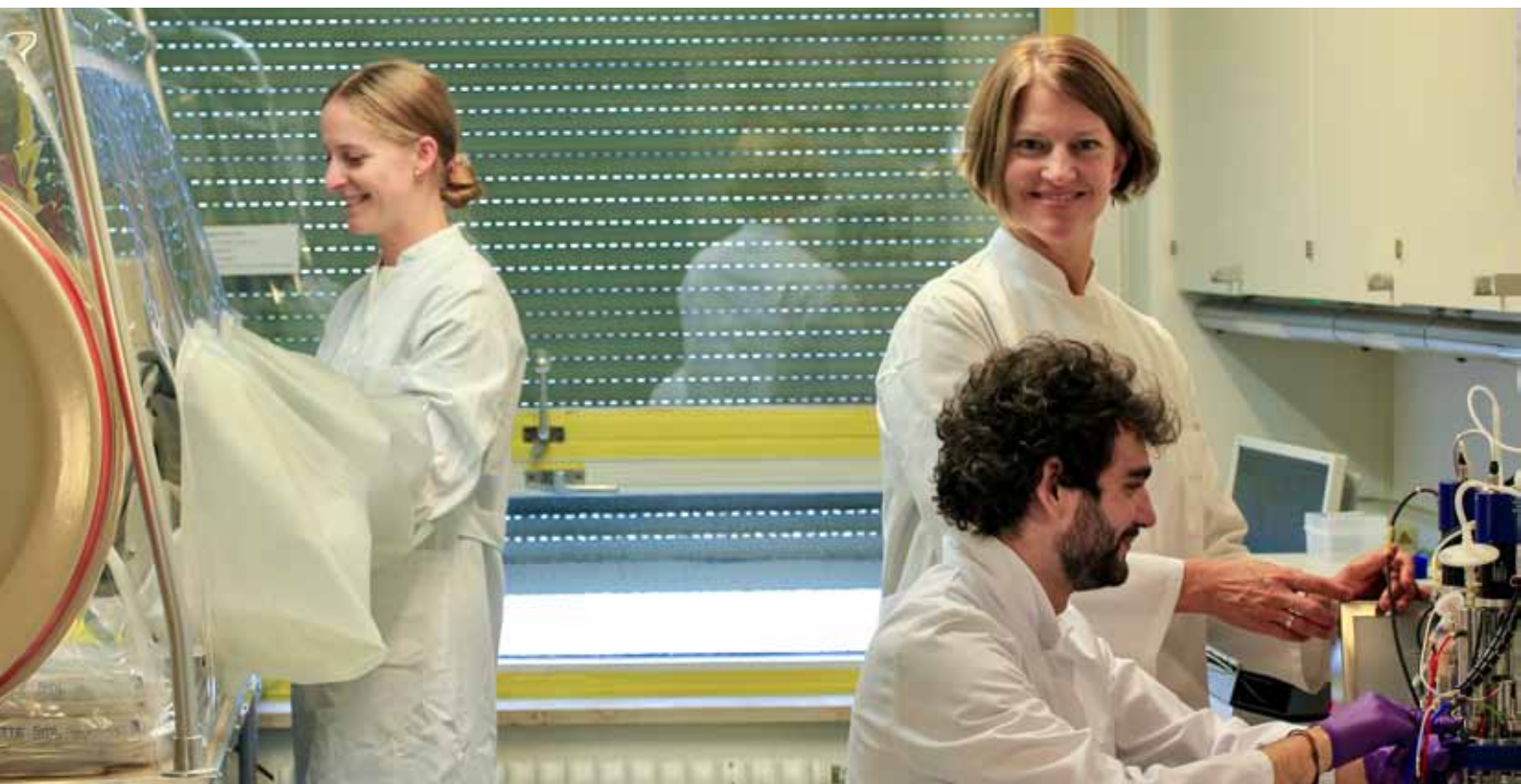
GUTE DARMKEIME HUNGERN DIE SCHLECHTEN AUS

Die intestinale Mikrobiota ist in der Lage, pathogene Keime in Schach zu halten. Das Bakterium *Klebsiella oxytoca* etwa kann den Krankenhauskeim *Klebsiella pneumoniae* verdrängen, der Lungenentzündungen, Harnwegsinfekte und Blutvergiftungen auslöst. Wie das möglich ist? Beide *Klebsiella*-Arten ernähren sich vom gleichen Zucker. Die „guten“ *Klebsiellen* schnappen

den „schlechten“ den Zucker weg. „*Klebsiella oxytoca* verdrängt *Klebsiella pneumoniae*, indem es ihn aushungert“, erklärt DZIF-Wissenschaftler Prof. Till Strowig vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. Für den Nachweis inkubierten die Forschenden Stuhlproben mit *K. pneumoniae*. Der pathogene Keim wuchs dann schlechter, wenn der Stuhl viele gutartige *Klebsiellen* enthielt. Umgekehrt zeigte sich im Mausmodell, dass die Mäuse durch die Zugabe von *K. oxytoca* weniger anfällig für den Krankenhauskeim waren. „Das Darmmikrobiom regeneriert sich dadurch schneller“, so Strowig.

Ähnlich verhält es sich mit *Escherichia coli*: Pathogene Stämme verunreinigen das Trinkwasser und führen zu Infektionen. Andere Stämme haben eine protektive Wirkung, indem sie uns etwa vor Salmonellen schützen. Dabei verbrauchen die schützenden *E. coli* den Zucker, den die Salmonellen benötigen,

Prof. Bärbel Stecher (rechts) und ihr Team entwickeln Mikrobiom-basierte therapeutische Strategien gegen gastrointestinale Infektionen.



um zu überleben, fanden Prof. Bärbel Stecher und ihr Team am Max von Pettenkofer-Institut der LMU München heraus. Wie gut *E. coli* wirkt, hängt davon ab, mit welchen Bakterien der Darm ansonsten besiedelt ist: „Waren Lachnospiraceae vorhanden, die auch einfachen Zucker verstoffwechseln, schützt *E. coli* – sonst nicht“, so die Mikrobiologin. Das habe auch Konsequenzen für die Behandlung: Abhängig von der Besiedlung des Darms helfen Probiotika – oder eben nicht. „Ein wirksamer Cocktail sollte daher immer mehr als ein Bakterium enthalten.“

DARMMIKROBIOTA SCHÜTZT VOR CLOSTRIDIENINFEKTION

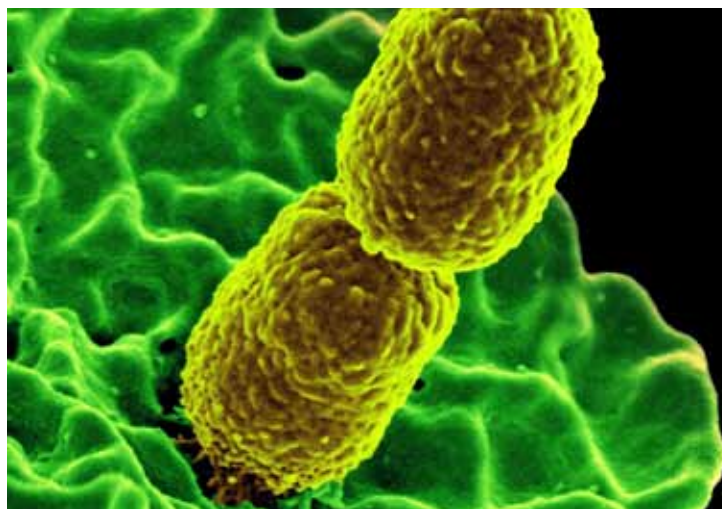
Abhängig von seiner Zusammensetzung kann das Darmmikrobiom eine Infektion mit *Clostridioides difficile* verhindern, wie DZIF-Forschende mit einer 2021 im Fachjournal *Clinical Infectious Diseases* publizierten prospektiven Studie nachweisen konnten. Meist ist *C. difficile* harmlos. Vermehrt sich das Bakterium, etwa weil Antibiotika die gute Mikrobiota zurückdrängen, kann *C. difficile* Toxine produzieren und eine Darmentzündung mit schweren Durchfällen bewirken. „Mehrere Arbeiten haben gezeigt, dass sich mit einer ein- bis zweimaligen Stuhltransplantation eine rezidivierende *C. difficile*-Infektion effektiv und nebenwirkungsarm behandeln lässt“, sagt Prof. Oliver Bachmann, Chefarzt Innere Medizin am Siloah St. Trudpert Klinikum in Pforzheim,



„Die Veröffentlichung der Studie zur Wirksamkeit von *Klebsiella oxytoca* als Probiotikum im Tiermodell und die internationale Patentanmeldung waren ein großer Erfolg für uns.“

Prof. Dr. Bärbel Stecher, München
Koordinatorin

bis Ende 2018 Oberarzt und DZIF-Wissenschaftler an der Medizinischen Hochschule Hannover und einer der Hauptautoren der Studie. Um herauszufinden, welche Keime vor Clostridien schützen, untersuchten Wissenschaftler der DZIF-Forschungsbereiche *Gastrointestinale Infektionen und Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien* unter der Leitung von Prof. Bachmann und Prof. Sebastian Suerbaum vom Max von Pettenkofer-Institut der LMU München Stuhlproben von 1.500 Patient:innen. „Wir fanden *Gemmiger spp.*, *Odoribacter splanchnicus*, *Ruminococcus bromii* und andere Ruminokokken als protektive Faktoren“, fügt Prof. Suerbaum hinzu. Zukünftig könnten gezielte Mixturen von Darmmikrobiota bei gefährdeten Personen, etwa bei Gabe eines Breitband-Antibiotikums, eine Infektion mit *C. difficile* verhindern.



Der Darmbewohner *Klebsiella pneumoniae* kann bei geschwächten Personen schwere Pneumonien, Harnwegsinfekte oder sogar Sepsis auslösen.

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- ① Ausweitung der HelicoPTER-Studie auf mindestens zwei weitere Studienzentren außerhalb von München.
- ① Einreichung eines weiteren Patents aus dem Projektbereich Pathoblocker-Entwicklung.
- Fertigstellung des Studienprotokolls für die Charakterisierung von humanen Gewebeprobe auf das potenziell protektive Kommensalbakterium *Mucispirillum spp.* und Erteilung des Ethikvotums.
- ① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔄 ZIELE FÜR 2022

- Mindestens 2.000 Patient:innen im Rahmen der HelicoPTER Studie rekrutieren.
- Anwendung von *Klebsiella oxytoca* zur Dekolonisierung von Multidrug-resistent (MDR)-Enterobacteriaceae: Identifikation eines sicheren und wirksamen Stamms als Kandidat für die GMP-Produktion.
- In-vivo-Efficacy-Daten für mindestens einen weiteren Pathoblocker-Kandidaten.



Weitere Informationen finden Sie unter

Mit neuen Methoden gegen die Sepsis

Blutstrominfekte sind lebensgefährliche Erkrankungen. Jährlich sterben 150.000 Menschen daran. Da die Erkrankung trotz wirksamer Antibiotika häufig trotzdem sehr schwer verläuft, braucht es neue Wege, um die Sepsis besser zu verstehen, eher zu erkennen und effektiver zu behandeln.

DZIF-Forschende entwickeln neue Strategien für eine gestärkte Immunabwehr im Kampf gegen die Sepsis und einen ersten Prognose-Score für Langzeitrisikopatienten.

Beispiele aus der Forschung

GESTÄRKTE ABWEHR GEGEN SEPSIS

Mal verläuft die Blutvergiftung mild, mal tödlich. Die Gründe sind unklar. Forschende der Tübinger Uniklinik sind der Antwort ein Stück näher gekommen. Das Team der Infektionsbiologie hat in Zellkulturen und im Mausmodell eine neue therapeutische Strategie entdeckt, die statt auf Antibiotika auf eine gestärkte Immunabwehr setzt. Mäusen wurde Acetat (in Form von Natriumacetat) verabreicht, woraufhin eine deutliche Linderung einer Sepsis durch den Infektionskeim *Staphylococcus aureus* beobachtet wurde. „Wir waren überrascht, wie dramatisch die Effekte sind: Wir fan-

den eine um mehrere Potenzen gestärkte Immunabwehr bei den mit Acetat behandelten Mäusen“, sagt Institutsleiter Prof. Andreas Peschel.

Welche Rolle spielt die kurzkettige Fettsäure Acetat genau? Bekannt ist, dass Bakterien des Darmmikrobioms bei der Verdauung Acetat bilden – je nach Ernährung und Genetik in unterschiedlicher Konzentration. Acetat wird zudem von Staphylokokken gebildet. Im Blut aktiviert die kurzkettige Fettsäure bei einer Infektion dann den sogenannten GPR43-Rezeptor auf weißen Blutkörperchen und versetzt die Abwehrzellen in die Lage, die bakterielle Infektion effektiv zu bekämpfen.

„Acetat könnte ein Verstärker sein, der die Immunzellen sozusagen aufweckt und in Alarmbereitschaft versetzt“, so der Wissenschaftler. „Eventuell erkranken Menschen mit ernährungsbedingt vielen aktivierten GPR43-Rezeptoren milder an einer Sepsis, solche mit wenigen aktivierten Rezeptoren versterben hingegen eher.“ In der Maus konnten die Forschenden das bereits eindrucksvoll

Anzucht multiresistenter *Escherichia coli*-Bakterien auf einer Selektivagarplatte.



belegen. „Bei optimiertem Acetatblutspiegel konnte das Immunsystem Staphylokokken schneller und effizienter abtöten, die Tiere starben nicht mehr an der Sepsis“, sagt Peschel. Zukünftig sei denkbar, dass Acetat vorbeugend und therapeutisch gegen Sepsis eingesetzt wird.

NEUER SCORE IDENTIFIZIERT LANGZEITRISIKO

Europäischen Daten zufolge infizieren sich über fünf Prozent aller Patient:innen in der Klinik mit einer Blutstrominfektion. Die Sterblichkeit ist nicht nur kurzfristig hoch – zunehmend rückt in den Fokus der Forschung, dass Personen mit einer Blutstrominfektion noch Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus eine höhere Sterblichkeit aufweisen als Patient:innen, die keine Blutstrominfektion hatten.

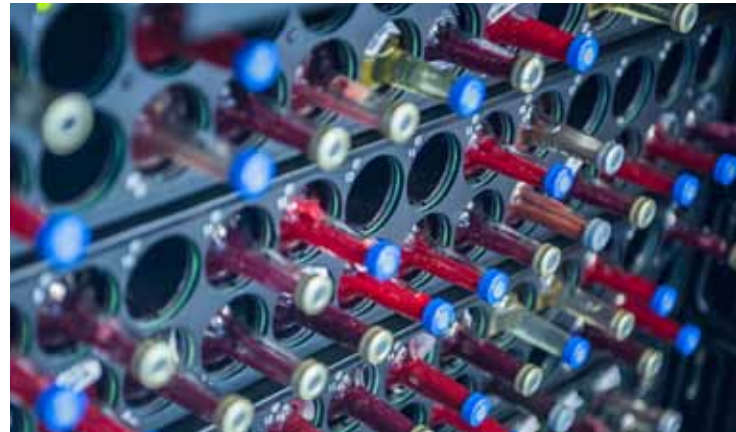


„*Unsere Projekte bieten Wissenschaftler:innen verschiedenster Fachdisziplinen die Möglichkeit, gemeinsam Strategien gegen multiresistente Erreger zu entwickeln.*“

Prof. Dr. Maria Vehreschild, Köln
Koordinatorin

Das Sterberisiko während einer Sepsis oder Blutstrominfektion wird mit Risiko-Scores abgeschätzt. Alle etablierten Vorhersagemodelle beziehen sich jedoch spezifisch auf bestimmte Keime, ausschließlich auf Intensivpatient:innen, oder sie prognostizieren nur die kurzfristige Sterblichkeit. Tübinger Forschende um Prof. Eva Tacconelli haben nun zwei Prognose-Scores entwickelt, die helfen, das Risiko aller Patient:innen (sowohl auf Normal- als auch auf Intensivstation und unabhängig vom auslösenden Keim) in den ersten 14 Tagen des stationären Aufenthalts und darüber hinaus abzuschätzen. „Ältere Daten zeigen, dass viele Betroffene selbst nach überstandener Blutstrominfektion ein höheres Sterberisiko haben, als vergleichbare Patient:innen, die keine Infektion hatten,“ sagt Dr. Siri Göpel, Leiterin der klinischen Infektiologie an der Universität Tübingen.

Entwickelt wurde das Prognosemodell mithilfe einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie mit rund 2.500 Patient:innen. Die Auswertungsergebnisse relevanter Prognoseparameter wie Alter, maligne Vorerkrankungen, Art und Anzahl der Keime sowie Thrombozyten- und Leukozytenzahlen wurden in Punktwerte überführt und anschließend zu zwei klinischen Scores zusammengeführt. Die Studie zeigte, dass sich mithilfe der Modelle bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Erkrankung präzise Vorhersagen für das Sterberisiko nach 14 Tagen und nach sechs Monaten treffen lassen.



Blutkulturflaschen in einem automatisierten Blutkultursystem.

Blutkulturen werden zum Nachweis von Blutstrominfektionen verwendet.

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Entwicklung eines neuen Projekts gemeinsam mit der Infrastruktur Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit, um lytische Phagen für die Behandlung von Vancomycin-resistenten Enterokokken-Infektionen zu identifizieren.
- Einschluss der ersten Patientinnen und Patienten in die kürzlich gestartete TIARA-Kohorte (The Impact of Colonisation and Infection with MDRO in a Cohort of Complex Surgical Patients).
- Etablierung einer DZIF-übergreifenden Culturomics-Plattform, mit der nach Co-Kultivierung die Dynamik von mikrobiellen Gemeinschaften analysiert werden kann.
- Etablierung der übergreifenden „DZIF-Bakteriophagen-Task-Force“.
- ① Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht

🔄 ZIELE FÜR 2022

- Erste Umsetzung einer Studie zur Dekolonisierung von multiresistenten Bakterien unter Nutzung des In-vitro-Darmmodells des Forschungsbereichs Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien.
- Entwicklung eines gemeinsamen Projektes zur Mikrobiota-basierten Dekolonisierung in Zusammenarbeit mit dem Forschungsbereich Gastrointestinale Infektionen.
- Durchführung eines nationalen Workshops zur Implementierung der Phagentherapie in Deutschland.



Weitere Informationen finden Sie unter

INFEKTIONEN IM IMMUNGESCHWÄCHTEN WIRT

Mit Expertise für Immungeschwächte

Nicht nur in der Pandemie sind Menschen mit einer geschwächten Abwehr einem hohen Risiko ausgesetzt. Eigentlich harmlose Viren treffen sie schwer. Oft können sie zudem nicht geimpft werden. Umso wichtiger sind innovative Therapien mit einem Fokus auf Infektionen im immungeschwächten Wirt.

DZIF-Forschende identifizieren neue Antikörper zur COVID-19-Therapie Immungeschwächter und erforschen bisher unklare Zusammenhänge zwischen Transplantation und Infektionen.

Beispiele aus der Forschung

VIRUSVARIANTEN ERFORDERN NEUE HOCHPOTENTE ANTIKÖRPER

Eine COVID-19-Erkrankung kann – vor allem in der frühen Phase – wirksam mit neutralisierenden monoklonalen Antikörpern (nMAK) behandelt werden. Zudem schützen nMAKs abwehrschwächte Nieren- oder Krebspatient:innen mit keinen oder unzureichenden Antikörpern. Mit zunehmenden Virusvarianten werden bisher verfügbare nMAKs jedoch immer weniger wirksam. „Nach SARS-CoV-1, MERS und SARS-CoV-2 werden wir uns

nicht das letzte Mal mit einem Coronavirus-Ausbruch beschäftigen“, sagt Prof. Florian Klein, Direktor des Instituts für Virologie an der Uniklinik Köln. „Ziel der Forschung sind daher neue hochpotente Antikörper, die gegen möglichst viele Virusvarianten wirken.“ Das Team des Virologen konnte kürzlich in einer Studie mit 963 COVID-Genesenen zehn Menschen ausmachen, deren Immunsystem eine besonders starke Antikörperreaktion auf das SARS-CoV-2-Virus zeigte. „Bei diesen sogenannten Elite-Neutralisierern führten wir Einzel-B-Zell-Analysen durch und fanden einen Antikörper, der alle getesteten Virusvarianten selbst in niedriger Aktivität sehr potent neutralisiert“, sagt Klein. Im nächsten Schritt werde dieser nMAK in die Klinik gebracht. Ähnliche Forschungen laufen bei Prof. Thomas Schulz vom Institut für Virologie der Medizinischen Hochschule Hannover. „Unsere Aufgabe ist, Lösungen für immungeschwächte Patientinnen und Patienten zu finden“, sagt der Institutsleiter.

Dr. Saskia Stein aus der Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Schulz bei der Entwicklung eines neuen Inhibitors gegen das Kaposi-Sarkom-assoziierte Herpesvirus.



„Auch wenn die Situation durch die Pandemie sehr komplex und die Industrie momentan zurückhaltend ist, gibt es einen hohen Bedarf an breit wirksamen Antikörpern.“ Man müsse sich auf eine nächste hohe Infektionswelle vorbereiten.

ÜBERGREIFENDE KOHORTE BESSERT SITUATION TRANSPLANTIERTER

Nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation muss ein Patient lebenslang Immunsuppressiva einnehmen, damit der Körper das fremde Organ nicht abstößt. Mehr als 3.500 Organtransplantationen und 7.000 Stammzelltransplantationen gibt es jedes Jahr in Deutschland. Die geschwächte Immunabwehr erhöht bei Transplantierten jedoch das Risiko für schwere Infektionen. Jeder zweite Todesfall nach einer Transplantation ist infektionsbedingt. Das DZIF hat daher bereits 2014 die sogenannte DZIF-Transplantationskohorte e. V. eingerichtet. Mittlerweile sind in der Datenbank mehr als 2.000 Patient:innen registriert und mehr als 27.200 Blutproben und 8.500 sonstige Proben wie Urin oder Stuhl gesammelt. 2021 veröffentlichte das Team um Dr. Daniela Schindler eine erste Studie, die den Aufbau und die spezielle Zielsetzung der DZIF-Transplantationskohorte beschreibt. Eine weitere Studie mit Autorinnen und Autoren aller Kohortenstandorte zum Infektionsgeschehen bei nierentransplantierten Kohortenpatienten erschien 2022 und es sind weitere Studien in Arbeit.



„Prof. Martin Messerle und Prof. Mark Brönstrup entwickelten kleinmolekulare Inhibitoren des Cytomegalovirus mit nanomolarer Aktivität, welche die Verpackung des viralen Genoms stören.“

Prof. Dr. Thomas Schulz, Hannover
Kordinatorator

„Durch die Zusammenarbeit mit mehreren großen Transplantationszentren wächst hier ein übergreifend belastbarer Datensatz, der helfen kann, potenzielle Kausalzusammenhänge zwischen Transplantation, Vorerkrankungen, medikamentöser Therapie und Infektionen und Komplikationen aufzudecken und in Folgestudien zu verifizieren“, sagt die Koordinatorin der Transplantationskohorte Schindler, die am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München forscht. „Je besser wir verstehen, wie Transplantation und Infektionen zusammenhängen, desto eher lassen sich Risikopatienten identifizieren und die Prävention, Diagnostik und Behandlung verbessern.“ Bis 2023, so das Ziel der Beteiligten, sollen 3.500 Patientinnen und Patienten in die Kohorte eingeschlossen und bis mindestens 2025 nachverfolgt werden.



Die DZIF-Transplantationskohorte stellt umfassende medizinische Daten und biologische Proben von transplantierten Patient:innen für die Forschung zur Verfügung.



ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- Beginn mit In-vivo-Versuchen von neuen antiviralen Inhibitoren im Tiermodell.
- Weiterführung der Rekrutierung von Patient:innen in die DZIF-Transplantationskohorte.
- Publikationen aus den Arbeitsbereichen „Biomarker“ und „Neue antivirale Therapien“.
- Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch
- Ziel erreicht



ZIELE FÜR 2022

- Erster Tierversuch mit Inhibitor des Kaposi-Sarkom-Herpesvirus (KSHV).
- Einreichung von Patentantrag für neuen Inhibitor des humanen Cytomegalovirus (HCMV).
- Definition eines GMP-konformen Herstellungsprotokolls für OTR (orthotopic TCR replacement).



Weitere Informationen finden Sie unter

NEUE ANTIBIOTIKA

Neue Antibiotika dringend benötigt

Die Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen ist langwierig und kostspielig – und war in den vergangenen Jahrzehnten nur selten erfolgreich. Aktuell sterben weltweit 1,2 Millionen Menschen jährlich durch multiresistente Keime. In wenigen Jahren könnten es zehn bis fünfzehn Mal so viele sein, sollte es keine neuen Mittel geben.

Das DZIF beteiligt sich innerhalb einer internationalen Forschungsgemeinschaft erfolgreich an der Suche nach Antibiotika. In Tübingen suchen DZIF-Forschende mittels bakterieller Bioreporterzellen nach neuen antibakteriellen Wirkstoffen.

Beispiele aus der Forschung

DIE PRODUKT-PIPELINES FÜLLEN

Dem Naturstoffforscher Prof. Rolf Müller vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) könnte es ernster nicht sein: „Wir haben bei SARS-CoV-2 gesehen, wie schlimm es ist, wenn wir keine wirksamen Medikamente haben. Ähnliches könnte uns bald bei multiresistenten Bakterien drohen, wenn wir nicht bald neue Wirkstoffe finden.“ Der

akademischen Forschung alleine kann deren Entwicklung nicht gelingen, schlicht weil ihr die Ressourcen fehlen. Daher hat sich der Koordinator des DZIF-Forschungsbereichs *Neue Antibiotika* mit akademischen Institutionen und der Pharmaindustrie aus dem Bereich Antibiotika-Forschung zur „International Research Alliance for Antibiotic Discovery and Development“ (IRAADD) zusammengetan. Das Netzwerk will die Lücke zwischen Grundlagenforschung und industrieller Entwicklung überbrücken, um neue, wirksame Antibiotika für die Zukunft zu generieren. „Die Idee ist, den akademischen Forschungsgruppen möglichst früh im Prozess Zugang zu dem Wissen und den Methoden zu ermöglichen, die man für die Produktentwicklung benötigt“, so Müller. „Wir müssen die Ressourcen, die wir haben, deutlich effizienter und besser abgestimmt einsetzen, um die Translations-Pipeline zum Nutzen künftiger Generationen effizient voranzutreiben.“ Das von IRAADD in *Nature Review Chemistry*

Dr. Walid Elgaher bei der Synthese von Inhibitoren gegen bakterielle Virulenzfaktoren.



publizierte Strategie-Papier nennt dafür drei Ansätze: neue Antibiotika aus Naturstoffen, synthetische Arzneistoffe, die an Schlüsselmoleküle der Erreger binden, sowie Methoden, die den Prozess vom Wirkstoffkandidaten zum Medikament optimieren.

WIRKSAME NATURSTOFFE SCHNELLER FINDEN

Auch die Arbeitsgruppe von Prof. Heike Brötz-Oesterhelt vom Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin der Eberhard Karls Universität Tübingen sucht nach neuen antibakteriellen Wirkstoffen. Eine große Herausforderung in der heutigen Naturstoffforschung sei es, bereits bekannte Substanzen frühzeitig zu entdecken und auszusortieren, um Kapazitäten für die Erforschung neuer Wirkstoffe zu haben, so die Wissenschaftlerin. „Wir brauchen möglichst früh Informationen zur Bioaktivität und der Wirkungsweise, um uns auf die Isolierung von Verbindungen mit unbekannter Wirkungsweise zu konzentrieren“, erklärt die Mikrobiologin. Zu diesem Zwecke haben die Forschenden einen neuen Bioreporter-Ansatz entwickelt, den sie im Fachmagazin *Cell Chemical Biology* publiziert haben. Bioreporter sind mikrobielle Zellen, die gentechnisch so verändert wurden, dass sie als Reaktion auf einen bestimmten Wirkstoff in ihrer Umgebung ein messbares Signal erzeugen – in diesem Falle einen Farbkreis.



„Die Identifizierung von Cystobactamiden, die gegen Carbapenem-resistente *A. baumannii* überaus aktiv sind, führte zur Erreichung der gewünschten Produkteigenschaften für die Medikamentenentwicklung.“

Prof. Dr. Rolf Müller, Braunschweig/Saarbrücken
Koordinator

Damit lassen sich bereits im Primärscreening Informationen zur Wirkweise bioaktiver Verbindungen generieren, ohne dass die Substanz angereichert oder aufgereinigt werden muss. Die Methode funktioniert entlang der gesamten Aufreinigungspipeline, also mit Kulturüberständen, Extrakten, Fraktionen und Reinsubstanzen. In Kombination mit hochauflösender Massenspektrometrie ist das Biosensor-Panel ein effizientes und empfindliches Werkzeug zur Entschlüsselung von Verbindungen. Es informiert sofort über den gehemmten Stoffwechselweg und ermöglicht so die Auswahl gezielter Folgeassays zur Aufklärung der molekularen Zielstruktur.



Prof. Heike Brötz-Oesterhelt (Mitte) und ihre Mitarbeiterin Katharina Wex bei der Validierung des Bioreporter-Assays.

✓ ZIELE FÜR 2021: BILANZ

- ① *In der Corallopyronin-A-Entwicklung Abschluss des Transfers an die industriellen Clinical Research Organisations und ein Upscaling der Produktion auf Großmaßstab (15.000 Liter), sowie zentrale Tox-Studien im Hund.*
- *Ausarbeitung und Publikation einer Roadmap der Antibiotika-Entwicklung aus der translationalen akademischen Forschung im Rahmen der DZIF-Beteiligung im JPI-AMR.*
- *Nachweis/Bestätigung des In-vivo-Proof-of-Concept für die unterstützende Therapie von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen durch Anwendung von PqsR-inversen Agonisten in Kombination mit einem Aminoglykosid-Antibiotikum.*
- ① *Ziel teilweise erreicht/Projekt läuft noch*
- *Ziel erreicht*

🌀 ZIELE FÜR 2022

- *Nachweis/Bestätigung des In-vivo-Proof-of-Concept für die unterstützende Therapie von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen durch Anwendung von LecB-Inhibitoren in Kombination mit einem Standard-of-Care-Antibiotikum.*
- *Nominierung einer Leitstruktur zur Anwendung gegen Pseudomonas aeruginosa-Infektionen.*
- *Identifizierung und Nutzung zentraler Transkriptionsregulatoren zur Aktivierung stiller Gencluster und Identifizierung neuer antibiotisch wirksamer Naturstoffe.*



Weitere Informationen finden Sie unter

Umfassende biomedizinische Servicestrukturen schaffen

Seit 2021 bündeln die früheren Infrastrukturen Biobanken, Bioinformatik, Epidemiologie und Pathogenbank ihre Expertise in der neuen translationalen Infrastruktur *Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit (BBD)*. Alle DZIF-Forscher:innen können von den Service- und Dienstleistungen sowie Schulungen und Workshops profitieren: Die Infrastruktur unterstützt unter anderem in den Bereichen Biomaterialien, medizinische Daten und Bioinformatik.

Die BBD strebt eine DZIF-weite Standardisierung biomedizinischer Daten und eine Interoperabilität von Datenbanksystemen sowie einen verbesserten Zugang zu relevanten Biomaterialien, medizinischen und Analysedaten sowie digitalen Werkzeugen und Methoden an.

VERFÜGBARE BIORESSOURCEN UND BIODATEN

Das DZIF-Biobanking, angesiedelt am Helmholtz Zentrum München sowie dem Universitätsklinikum Heidelberg, ist für alle Fragestellungen rund um die Sammlung von humanen Bioproben verantwortlich. Es bietet Forschenden auch Unterstützung bei der eigenen Sammlung qualitativ hochwertiger Bioproben. Am Standort München führt das Zentrale Bioprobenregister (DZIF-ZBR) die Probanden aus den lokalen Systemen zusammen, konsolidiert die Daten der verschiedenen Studien und stellt damit ein wertvolles Werkzeug zur Datenharmonisierung dar. Rund 200.000 Bioproben und assoziierte Daten sind mit Stand Juni 2022 eingetragen und können für Forschungsfragen genutzt werden.

Innerhalb des Forschungsbereichs *HIV* wird in der Arbeitsgruppe um Prof. Jörg Janne Vehreschild an der Uniklinik Köln das Open-Source-Biobanking-Tool HEnRY entwickelt. Gemeinsam mit dem DZIF-ZBR wurde eine automatische Schnittstelle geschaffen, über die Daten von Bioproben in HEnRY per Maus-

klick an das DZIF-ZBR gesendet und dort für Suchanfragen genutzt werden können.

Die zentrale DZIF-Gewebebank am Standort Heidelberg stellt Kollektive relevanter Gewebeproben für Forschungsprojekte zur Verfügung und bietet modernste Analysemethoden und Technologien für Gewebe-basierte Untersuchungen. Unter der Leitung des DZIF-Standorts Heidelberg ermöglicht das „COVID-19-Autopsie- und Bioproben-Register Baden-Württemberg“ seit 2020 Wissenschaftler:innen einen schnellen Zugang zu standardisierten Gewebeproben von SARS-CoV-2-positiven oder gegen SARS-CoV-2 geimpften Patient:innen zur Analyse von pathophysiologischen Mechanismen sowie zur Anpassung der Behandlung schwerer Krankheitsverläufe.

Die DZIF-Pathogenbank ist im Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen in Braunschweig etabliert. In den letzten Jahren ist die Zahl der dort eingelagerten mikrobiellen Krankheitserreger und Wirkstoffproduzenten auf über 3.000 Stämme stark angestiegen. Neben Bakterien sind auch Pilze und Bakteriophagen Bestandteil der Pathogenbank. Im Jahr 2021 wurden etwa 300 Stämme neu aufgenommen; darunter unter anderem Pathogene mit hoher Priorität wie multiresistente grampositive und negative Erreger (z. B. *Staphylococcus aureus* oder *Escherichia coli*). Die Pathogenbank erweitert ihre Sammlung kontinuierlich um



Dr. Vanessa Melhorn (links im Bild) erläutert die Einsatzmöglichkeiten der Monitoring- und Management-App „PIA“, die die Erhebung epidemiologischer Daten vereinfacht.

Stämme, die für bestimmte Forschungsfragen wichtig sind: Dank der Kooperation mit dem Forschungsbereich *Gastrointestinale Infektionen* und weiteren Partnern gibt es beispielsweise Sammlungen von Mikrobiomstämmen aus dem Gastrointestinaltrakt von Maus, Schwein, Huhn und Mensch.

BIOINFORMATIK UND MASCHINELLES LERNEN

Computergestützte Analysen großer biomedizinischer Datensätze sind ein wesentlicher Bestandteil der modernen Erforschung von Krankheitserregern. Insbesondere die rasante Entwicklung sogenannter OMICs-Technologien hat zu einem erhöhten Bedarf an informatischen Methoden in der biologischen und klinischen Forschung geführt. Die BBD verfügt über umfangreiche Expertise in der Bewertung bioinformatischer und maschineller Lernmethoden zur Analyse mikrobieller Pathogene und Gemeinschaften oder der Implementierung bioinformatischer Pipelines und deren Anwendung in der DZIF-relevanten translationalen Forschung.

BERATUNG, SCHULUNGEN UND WORKSHOPS

Orientiert an den Fragen und Problemen der DZIF-Forscher:innen vermittelt die BBD ihr Wissen in Beratungsgesprächen, Schulungen, Webinaren, Workshops und auf Konferenzen. Forscher:innen können dort spezifische Kenntnisse erwerben oder Forschungsmethoden an konkreten Beispielen aus ihrem Forschungsalltag besprechen und einüben: Die Themen reichen – unter anderem – von der Lagerung und Logistik von Biomaterialien und Krankheitserregern über bioinformatische Methoden bis hin zu systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen sowie der Überwachung von Ausbruchsgeschehen.

BEITRÄGE DER BBD IM JAHR 2021 – EINIGE BEISPIELE

2021 konnte die BBD wertvolle Beiträge bei der weiteren Erforschung des COVID-19-Ausbruchsgeschehens leisten: Im Rahmen des Netzwerks Universitätsmedizin hat sich die Infrastruktur am Deutschen Forschungszentrum Autopsien bei Pandemien beteiligt und über das europäische Fallregister für Coronavirus-Patienten LEOSS an der Studie des Nationalen Pandemie Kohorten Netzes mitgewirkt. Ferner hat die am HZI in Braunschweig angesiedelte Abteilung von Prof. Alice McHardy unter anderem die Web-Ressource CoVerage entwickelt: ein Tool zur Evaluierung der Verbreitungsdynamik von SARS-CoV-2. Die unter Beteiligung der BBD ebenfalls am HZI entwickelte SORMAS-App wurde weltweit für die Überwachung des Ausbruchsgeschehens eingesetzt. Methodische Unterstützung hat die BBD im Rahmen der größten Seroprävalenzstudie Deutschlands MuSPAD gegeben.

AUSBLICK: EINE NEUE PLATTFORM FÜR DZIF-FORSCHENDE

Die BBD hat 2021 vom DZIF-Vorstand den Auftrag erhalten, eine IT- bzw. Daten-Plattform für den DZIF-weiten Austausch von Bioressourcen, Biodaten und bioinformatischen



Die Grafik zeigt eine Übersicht über die Servicestrukturen der BBD:

Die Angebote bieten DZIF-Forschenden zum Beispiel neue Analyse-Optionen für multizentrische Studien.

Tools und Workflows aufzubauen. „Unsere Vision ist es, für Wissenschaftler:innen im DZIF die Verfügbarkeit und den Austausch von Biomaterialien, Biodaten, Tools, Dokumenten und Vorlagen für Auswertungen und Studienplanungen effizienter zu gestalten. Dies erreichen wir durch Standardisierung, methodischen Support und vor allem, indem wir eine zentrale und breite digitale Plattform schaffen“, sagt Prof. Jörg Overmann, wissenschaftlicher Direktor des Leibniz-Instituts DSMZ und Koordinator der BBD im Jahr 2021. Über eine integrative Onlineplattform sollen Forscher:innen im DZIF 2022 Zugriff auf eine Vielzahl von Diensten erhalten, die den Austausch von Informationen und Daten erleichtern werden.



Prof. Dr. Alice McHardy Braunschweig

Koordinatorin

KLINISCHE STUDIENZENTREN

Klinische Studien nach höchsten Standards

Bevor neue Medikamente oder Impfstoffe auf den Markt kommen, müssen ihre Verträglichkeit und Wirksamkeit am Menschen getestet werden. Dies geschieht in klinischen Studien der Phasen I bis III. Im DZIF gibt es dafür zwölf auf Infektionskrankheiten spezialisierte Studienzentren, die in der Infrastruktur *Klinische Studienzentren* organisiert sind. Zentrale Koordinierungsstelle ist das Coordinating Office (CO) in Köln, das DZIF-Wissenschaftler:innen zudem bei der Planung und Durchführung klinischer Studien unterstützt.

Klinische Studien zu designen, inhaltlich zu entwickeln und zu koordinieren, ist eine anspruchsvolle und zeitintensive Aufgabe. Mit den *Klinischen Studienzentren* stellt das DZIF eine wichtige Plattform zur Durchführung klinischer Studien: Infektiologische klinische Studien können im DZIF nach höchsten Standards – auch multizentrisch an mehreren Einrichtungen oder Standorten – realisiert werden. Gemeinsam mit dem Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e. V. führten die *Klinischen Studienzentren* zum Beispiel die Beobachtungsstudie DOPPIO durch. Diese untersucht die Schutzwirkung von Pneumokokken-Impfungen bei Dialysepatient:innen. Ergebnisse liegen voraussichtlich Ende 2022 vor.

KLINISCHE FORSCHUNG ZU SARS-COV-2 UND COVID-19

„Unsere Infrastruktur trägt zur transparenten Darstellung klinischer Forschungsaktivitäten für die interessierte Öffentlichkeit und Forschende entscheidend bei. Ebenso unterstützt sie die paneuropäische Koordinierung klinischer Forschung zur Pandemiebekämpfung maßgeblich“, so Prof. Oliver A. Cornely, Koordinator der Infrastruktur.

Das vom CO im Rahmen der VACCELERATE-Plattform 2021 initiierte Register für Teilnahmeinteressierte an COVID-19-Impfstoffstudien umfasste Ende des Jahres bereits über 35.000 Freiwillige in neun europäischen Ländern. VACCELERATE stellt eine wichtige Schnittstelle dar, damit Impfstudien-Interessierte und

Organisatoren von Corona-Impfstudien schneller zueinander finden: Rund 13.000 Personen konnten durch die Plattform innerhalb des ersten Jahres an klinische Studien vermittelt werden.

Im November 2021 startete im klinischen Studienzentrum Köln die erste von drei geplanten VACCELERATE-Studien zur Wirkung von COVID-19-Booster-Impfungen auf die Immunantwort in unterschiedlichen Altersgruppen. In der multinationalen Phase-II-Studie EU-COVAT-1 AGED werden Daten zur Wirkung bei älteren Erwachsenen (75+) erhoben. Die drei klinischen Studien sollen Aufschluss darüber geben, wer wann am meisten von einer Booster-Impfung profitiert.

Die Infrastruktur hat zudem die Plattform EUVAP mit ins Leben gerufen. EUVAP ermöglicht eine europaweite Kartierung erfahrener klinischer Studienzentren und vermittelt Studienanfragen von Impfstoffherstellern. Rund 400 Studienzentren in allen EU-Ländern sowie -Nachbarländern konnten 2021 identifiziert und registriert werden.



Prof. Dr. Oliver A. Cornely Köln
Koordinator



Das Jahr 2021 stand für die Klinischen Studienzentren wieder ganz im Zeichen der Corona-Pandemie. Gleichzeitig wurden aber auch im zweiten Pandemiejahr Studien aus anderen Forschungsbereichen fortgesetzt oder planmäßig beendet.

PRODUKTENTWICKLUNG

Wirkstoffentwicklung mit hoher Innovationskraft

Die SARS-CoV-2-Pandemie zeigt auf, dass neue Impfstoffe und Antiviralia auch in Zukunft dringend benötigt werden. Durch die weltweite Ausbreitung multiresistenter Krankheitserreger steigt zudem der Bedarf an neuartigen antimikrobiellen Produkten. Das Team der Infrastruktur *Produktentwicklung* (PDU) unterstützt DZIF-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler von der Projektidee bis zur frühen klinischen Prüfung innovativer Arzneimittelkandidaten, um sowohl kurz- als auch langfristige Präventions- und Therapieoptionen zu erschließen.

OSRA UND TPMO ALS TRANSLATIONSTREIBER

Die PDU arbeitet eng mit den Forschungsbereichen im DZIF zusammen, um erfolgreiche Ansätze für neue Impfstoffe, Therapeutika und Diagnostika zu identifizieren. Zur PDU gehört das „Office for Scientific and Regulatory Advice“ (OSRA) am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und am Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie das „Translational Project Management Office“ (TPMO) am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig. OSRA unterstützt bei der Klärung regulatorischer und fachlicher Fragen im Rahmen wissenschaftlicher Beratungsverfahren. TPMO hilft bei operativen und kommerziellen Aspekten der Arzneimittelentwicklung.

Hinsichtlich wissenschaftlich-regulatorischer Gespräche war 2021 ein Rekordjahr: 15 Gespräche mit Expertinnen und Experten des PEI und des BfArM begleitete die PDU – rund dreimal mehr als in den Vorjahren. Hierbei wurden weiterhin die Impfstoffprojekte gegen COVID-19 und MERS engmaschig unterstützt. Mit HY-133, TherVacB, anti-CgoX-D3 und Corallopyronin A stand die PDU außerdem vier Produktentwicklungs-Projekten auf dem Weg in die erste klinische Prüfung intensiv beratend zur Seite.

ÖFFNUNG DES METHODENREPERTOIRS

Mit Blick auf die begleiteten Projekte in den Bereichen Vakzine- und Antikörperentwicklung sowie der Therapie von Infek-

tionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien, hebt Dr. Thomas Hestekamp als Leiter des TPMO hervor: „Es besteht insgesamt ein großes Interesse an neuen therapeutischen Modalitäten und Technologien.“ Als Beispiele nennt er Ansätze zur Therapie mit Phagen oder mit Live Biotherapeutic Products, bei denen lebende Bakterien verwendet werden, um ein anderes schädliches Bakterium aus seiner Kolonisierung zu verdrängen.

Innerhalb der Förderinitiative „Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Accelerator“ (CARB-X) unterstützt die PDU seit 2019 als sogenannter Accelerator internationale Produktentwicklerinnen und -entwickler mit fachlich-inhaltlichem Projektmanagement und wissenschaftlich-regulatorischer Beratung. 2021 konnten zwei durch die PDU betreute Projekte erfolgreich ins CARB-X-Portfolio aufgenommen werden.



Prof. Dr. Klaus Cichutek *Langen*
Kordinator



Ohne fachliche Unterstützung, wie sie die PDU bietet, scheitert die Entwicklung neuer Arzneimittel-Kandidaten häufig bereits vor der ersten klinischen Erprobung.

DZIF ACADEMY

Langfristige Forschungsperspektiven bieten

Die Nachwuchsförderung in der translationalen Infektionsforschung hat im DZIF einen hohen Stellenwert. Seit seiner Gründung bietet das DZIF im Rahmen der *DZIF Academy* Mediziner:innen und Naturwissenschaftler:innen attraktive Förderprogramme, um exzellenten Nachwuchsforschenden eine Karriere in unterschiedlichsten Bereichen zu ermöglichen – unter anderem in klinischer Infektiologie, medizinischer Mikrobiologie und Virologie, Immunologie oder auch molekularer Medizin. Prof. Jan Rupp und Dr. Nadja Käding koordinieren und managen die *DZIF Academy* von der Universität Lübeck aus.

DZIF ACADEMY MIT NEUEM PROGRAMM:

ADVANCED CLINICIAN SCIENTIST

Das Angebot der Academy wurde im vergangenen Jahr erweitert, um auch Fachärzt:innen, die bereits akademische Erfolge erzielt haben, auf ihrem Weg hin zu eigenen Arbeitsgruppen, Leitungsfunktionen oder Professuren zu unterstützen: Im Herbst wurden die ersten zwei Plätze innerhalb des „Advanced Clinician Scientist“-Programms vergeben.

Die schon seit vielen Jahren etablierten Programme der *DZIF Academy* wurden 2021 ebenfalls wieder sehr nachgefragt (siehe Seite 48). Sie richten sich, anders als das „Advanced Clinician Scientist“-Programm, eher an Infektionsforschende am Anfang ihres Forschungsweges: Das „Clinical Leave“-Stipendium wird an Ärzt:innen vergeben, die dank des Programms bis zu anderthalb Jahre den Klinikalltag hinter sich lassen und sich ganz der Infektionsforschung widmen können. Medizin-studierende werden an den DZIF-Standorten durch „MD-Stipendien“ gefördert, um Promotionen im Bereich der Infektionsforschung zu unterstützen. Das „MD/PhD-Stipendium“ für Mediziner:innen ermöglicht den Erwerb eines zusätzlichen Dokortitels – verbunden mit drei Jahren Forschungszeit ohne ärztliche Pflichten. Der Wiedereinstieg in die Forschung nach Elternzeit wird durch „Maternity Leave“-Stipendien erleichtert.

DZIF ACADEMY ALS SPRUNGBRETT

Alle bisher Geförderten haben dauerhaft in der Infektionsforschung Fuß gefasst. Im vergangenen Jahr schafften Dr. Dr. Angelique Hölzemer und PD Dr. Dr. Ulrike Lange den Sprung in eine eigenständige Forschungskarriere: Sie erhielten Förderzusagen vom BMBF für ihre eigenen Nachwuchsgruppen „Infektion und Immunregulation“ (Hölzemer) und „Genomik Retroviraler Infektionen“ (Lange). 2022 konnten ihre Arbeitsgruppen am UKE bzw. im Leibniz-Institut für Virologie in Hamburg offiziell die Arbeit aufnehmen. Die zwei Academy-Alumnis sind sich einig: „Unsere DZIF-Stipendien haben entscheidend zu diesem Erfolg beigetragen. Wir konnten uns eine Zeit lang voll und ganz auf die Infektionsforschung konzentrieren und haben methodisch unglaublich viel gelernt, von dem wir auch heute noch profitieren!“



Prof. Dr. Jan Rupp Lübeck
Koordinator



2021 konnte nach Corona-Pause wieder die beliebte DZIF-Herbstschule in Lübeck stattfinden: DZIF Academy-Stipendiat:innen präsentieren dort ihre Arbeiten und können sich vernetzen.

ERFOLGREICHE TRANSLATION

Neuer Wirkstoff BTZ-043 gegen Tuberkulose

Translation heißt das Ziel des DZIF: Die effektive Umsetzung von Forschungsergebnissen in die Praxis steht für alle Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung im Mittelpunkt. Mit dem Wirkstoff BTZ-043 wird im DZIF ein aussichtsreicher Kandidat für die Entwicklung eines neuen Antibiotikums gegen Tuberkulose (TB) klinisch getestet. BTZ-043 ist eines von zehn Leuchtturm-Projekten im Jahr 2021, die bereits Erfolge auf dem Weg zur Translation vorweisen können und sich in unterschiedlichen Phasen der klinischen Prüfung befinden.

Allein 2020 starben nach Angaben der WHO circa 1,5 Millionen Menschen an TB. Eine enorme Herausforderung bei der Behandlung von TB ist das vermehrte Auftreten resistenter Keime (siehe Seite 8). Es werden daher dringend neue Wirkstoffe benötigt: BTZ-043, eine organische Verbindung aus der Gruppe der Benzothiazinone, ist ein solch völlig neuer Wirkstoff. Dieser wurde in einer klinischen Studie Phase IIa in Kapstadt getestet. Zusätzlich wurde 2021 eine klinische Phase-I-Studie mit ¹⁴C-markiertem BTZ-043 in den Niederlanden durchgeführt, die die Absorption, den Metabolismus und die Elimination von BTZ-043 in Menschen untersucht. BTZ-043 bindet irreversibel an das Enzym DprE1, das die Mykobakterien zum Aufbau der Zellwand benötigen. Es blockiert das Enzym, sodass in den Zellwänden der TB-Erreger Löcher entstehen und sie auslaufen.

ZUR ENTWICKLUNG VON BTZ-043

Entdeckt wurde die Substanz von Forschenden des Leibniz-Instituts für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI) in Jena. Seit 2014 wurde das Medikament in einer Kooperation zwischen dem LMU Klinikum München und dem Leibniz-HKI unter anderem im DZIF und im Konsortium InfectControl 2020 weiterentwickelt. Seit Juni 2021 wird die weitere präklinische und klinische Entwicklung im Rahmen des UNITE4TB-Konsortiums durchgeführt.

Die Herstellung der Substanz für die klinischen Studien erfolgt bei der HAPILA GmbH in Gera. Der klinische Entwicklungsprozess wird eng mit der *Produktentwicklung* im DZIF und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte abgestimmt. Die Substanz hat drei Studien der klinischen Phasen I bis IIa erfolgreich durchlaufen.

WIE GEHT ES WEITER?

Nach der Phase IIa können TB-Medikamente nur noch in Kombination mit anderen Medikamenten entwickelt werden, denn eine Substanz allein kann die Erreger nicht eliminieren. In dem größten europäischen TB-Netzwerk UNITE4TB werden Anfang 2023 mehrere klinische Phase-IIb/c-Studien starten, bei der die optimale Dosierung, die richtigen Medikamentenkombinationspartner und die kürzest mögliche Therapiedauer evaluiert werden sollen. „Die Entwicklung von BTZ-043 verdeutlicht, dass erfolgreiche Translation einen langen Atem und Partner sowohl aus der Wissenschaft als auch der Industrie braucht“ so Prof. Michael Hoelscher vom Tropeninstitut am LMU Klinikum München, der die Phase-IIa-Studie leitete. „In absehbarer Zukunft könnte BTZ-043 eines der herkömmlichen, häufig resistenzbehafteten Antibiotika in einer Kombinationstherapie ersetzen und die Behandlungsdauer der Tuberkulose deutlich verkürzen“, ist sich Hoelscher sicher.



Technikumsanlage zur Produktion von BTZ-043 in der HAPILA GmbH, die für die Herstellung des Wirkstoffs nach GMP-Richtlinien (Good Manufacturing Practice) verantwortlich zeichnet.

Gemeinsam gegen SARS-CoV-2

Seit Ausbruch der Pandemie arbeiten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im DZIF mit Hochdruck an der Eindämmung und Behandlung der Infektionskrankheit COVID-19. Zusammenarbeit über die Grenzen der eigenen Forschungsbereiche hinaus ist im DZIF seit der Gründung selbstverständlich, um den großen infektiologischen Herausforderungen unserer Zeit – und insbesondere der globalen Herausforderung einer Pandemie – erfolgreich zu begegnen.

Der gemeinsame Fokus auf den neu auftretenden Erreger SARS-CoV-2 hat diese Zusammenarbeit noch vertieft und darüber hinaus neue Kooperationen und Allianzen hervorgebracht. Neben den DZIF-Forschungsbereichen leisteten auch die -Infrastrukturen 2021 wichtige Beiträge zur Bewältigung der Pandemie (siehe Seite 24 bis 27).

Mit dem Forschungsbereich *Neu auftretende Infektionskrankheiten* widmet das DZIF dem Kampf gegen neue Erreger seit der Gründung einen eigenen Schwerpunkt. Etliche Studien aus diesem Forschungsbereich haben zu einem besseren Verständnis des Virus beigetragen und Ansätze zur Diagnostik und Behandlung der COVID-19-Erkrankung geliefert (siehe Seite 6f.). Herausragende Beiträge kamen aber auch von DZIF-Forschenden anderer Forschungsbereiche. Auf dieser Doppelseite zeigen wir einen kleinen Ausschnitt aus der DZIF-Corona-Forschung des vergangenen Jahres. Der Fokus liegt auf Studien

von Wissenschaftler:innen, die nicht dem Forschungsbereich *Neu auftretende Infektionskrankheiten* angehören, aber mit ihrer Expertise wesentlich zum Erfolg im Kampf gegen das Virus beigetragen haben und weiterhin beitragen.

DAS VIRUS BESSER VERSTEHEN LERNEN

Ein Team um Andreas Pichlmair, DZIF-Professor im Bereich *Hepatitis* an der Technischen Universität München, hat die Interaktion zwischen Virus und Zelle auf fünf Ebenen parallel dokumentiert. Dafür wurden mehr als 1.200 Proben mit modernsten massenspektrometrischen und bioinformatischen Verfahren analysiert. Das Ergebnis ist eine frei zugängliche Datenbank, die Auskunft darüber gibt, an welche Proteine SARS-CoV-2 bindet und welche Auswirkungen das auf die Zelle hat. Die Datenbank kann unter anderem als Werkzeug dienen, um neue Medikamente zu finden.

Luisa Ruhl (links) und Prof. Christine Falk analysierten an der MHH, welche Akteure des Immunsystems den Verlauf einer COVID-19-Erkrankung beeinflussen.



PD Dr. Jan Rybniker aus dem Forschungsbereich *Tuberkulose* konnte mit seinem Team an der Uniklinik Köln zeigen, dass COVID-19 die Abwehrzellen nachhaltig umprogrammiert. Sie untersuchten die Wirkung des viralen Spikeproteins auf das angeborene Immunsystem. Das Forschungsteam fand, dass Makrophagen von COVID-19-Patient:innen durch das virale Spikeprotein massiv zur Produktion des entzündungsfördernden Signalstoffs Interleukin-1 angeregt werden und auch noch Wochen bis Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion stark aktivierbar sind. Da Makrophagen eine sehr kurze Lebensdauer von nur wenigen Tagen haben, spricht dies für Veränderungen im Erbgut von Makrophagen-Vorläuferzellen. Dies könnte erklären, warum einige Infizierte mit einer überschießenden Immunantwort auf das Virus reagieren.

Prof. Christine Falk von der Medizinischen Hochschule Hannover und DZIF-Wissenschaftlerin im Forschungsbereich *Infektionen im immungeschwächten Wirt* untersuchte gemeinsam mit weiteren Forschungsteams, warum sich bei einigen Betroffenen eine lebensbedrohliche COVID-19-Erkrankung entwickelt. Schwere Verläufe waren neben einer starken Immunaktivierung und Entzündungsreaktionen vor allem durch eine Funktionsstörung des Gefäßsystems gekennzeichnet. Eine zunehmende Schädigung der Barriere zwischen Blutstrom und Gewebe – angezeigt durch die Freisetzung bestimmter inflammatorischer Plasmaproteine – ist assoziiert mit einer Verschlechterung des Zustands der Erkrankten. Diese Erkenntnis ist von großer Bedeutung sowohl für die Identifizierung von Biomarkern für schwere COVID-19-Verläufe als auch für die Entwicklung neuer Therapieansätze.

MEDIKAMENTE FÜR DEN ERNSTFALL

Eine wichtige Strategie im Kampf gegen COVID-19 sind neutralisierende Antikörper: Sie können die Viren gezielt ausschalten und haben großes Potenzial, effektiv zum Schutz und zur Therapie der Erkrankung eingesetzt zu werden. Die DZIF-Forschungsgruppe um Prof. Florian Klein isolierte an der Uniklinik Köln aus dem Blut von Genesenen Antikörper, die das SARS-CoV-2-Virus unschädlich machen. In Phase-I- und -IIa-Studien wurde die inhalative und intravenöse Anwendung des DZIF-10c-Antikörpers untersucht. Florian Klein brachte hier seine Expertise aus dem Forschungsbereich *HIV* ein.

Die Forschungsgruppe von Prof. Rolf Hilgenfeld an der Universität zu Lübeck hat 2020 die virale Hauptprotease, ein Schlüsselenzym der SARS-CoV-2-Virusreplikation, aufgeklärt und damit eine entscheidende Grundlage für die zielgerichtete Wirkstoffentwicklung geschaffen. Basierend auf seinen Vorarbeiten im Forschungsbereich *Neu auftretende Infektionskrankheiten* entwickelten er und sein Team den Hemmstoff RHCD5-13b, eine Alpha-Ketoamid-Verbindung. Dieser Proteasehemmer wurde von Dr. Katharina Rox am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig untersucht, um die pharmakokinetischen Eigenschaften, wie etwa die Verweilzeit im Körper und das Erreichen von Geweben, weiter zu verbessern. Dr. Rox leitet die DZIF-Einheit für Pharmakokinetik und

Pharmakodynamik innerhalb des Forschungsbereichs *Neue Antibiotika*. Ziel der weiteren Entwicklung ist die Modifikation des Hemmstoffs zu einem breit wirksamen antiviralen Eintrittshemmer, der auch bei anderen Corona- und Enteroviren wirksam sein soll. Hier wurden im Jahr 2021 mehrere neue Derivate des Hemmstoffs hergestellt und getestet. Diese Derivate werden aktuell in Bezug auf ihre Pharmakokinetik weiter medizinalchemisch optimiert.

IMPFSTOFFENTWICKLUNG

Die Weiterentwicklung bis hin zu einer möglichen Zulassung der DZIF-Vakzine gegen COVID-19 und MERS bildete 2021 einen der Arbeitsschwerpunkte der Infrastruktur *Produktenwicklung*. Die MVA-Plattform innerhalb des DZIF, bei der in ein abgewandeltes und damit harmloses Pockenvirus (MVA) genetische Information für virale Antigene eingebaut wird, ist bereits seit vielen Jahren erforscht und konnte gegen das MERS-Coronavirus erste Erfolge zeigen. 2021 startete das DZIF eine Studie, in der von DZIF-Wissenschaftler:innen entwickelte MVA-SARS-2-ST-Vektor-Impfstoff auf seine Boosterwirkung überprüft wird. Unabhängig davon lief eine Phase-Ib-Studie mit dem optimierten Vektor-Impfstoff bei Ungeimpften weiter. Die *Produktentwicklung* konnte im Austausch mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur unter anderem wichtige Fragen hinsichtlich der Nutzung von MVA-SARS-2-ST als Booster-Only-Impfstoff klären.

NEUE KOOPERATIONEN UND ALLIANZEN

SARS-CoV-2 hat gezeigt, wo es noch Verbesserungsbedarf im Pandemiefall gibt: zum Beispiel in der länderübergreifenden Früherkennung neuer Erreger oder dem Aufbau einheitlicher Dateninfrastrukturen. Das DZIF beteiligt sich an internationalen Kooperationen, die gemeinsam besser auf einen neuen Pandemiefall vorbereitet sein wollen.

DZIF-Arbeitsgruppen forschen seit mehreren Jahren unter anderem zur Früherkennung und zum Ausbruchmanagement, zu Notfall-Vakzinen und breit wirksamen Antiviralia. Im Rahmen von Sondermaßnahmen wurde diese Forschung im DZIF seit 2020 weiter verstärkt. Mit den europäischen Plattformen VACCELERATE und EUVAP haben die *Klinischen Studienzentren* 2021 wichtige Strukturen geschaffen, um Studien länderübergreifend organisieren zu können. Die Infrastruktur *Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit* hat unter anderem wesentliche Beiträge zur Infektionsmodellierung und in Gremien im Rahmen des „European COVID-19 Forecast Hubs“ geleistet.

Gemeinsam mit dem HZI hat das DZIF 2021 zudem mit dem Aufbau einer Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika (NA-PATH) begonnen. NA-PATH soll die Entwicklung breit wirksamer Therapeutika beschleunigen, damit neuen viralen Erregern zukünftig noch schneller begegnet werden kann.



Nachrichten im Fokus

JANUAR

DZIF-Wissenschaftler:innen der Uniklinik Köln haben eine neue Impfstrategie gegen multiresistente Stämme des Krankenhauskeims *Staphylococcus aureus* entwickelt. Die passive Immunisierung mit einem monoklonalen Antikörper basiert auf einem innovativen antimikrobiellen Prinzip. Sie gilt als potenziell wertvolle Alternative oder Ergänzung zur Antibiotikatherapie.



JUNI

Die Infektion mit SARS-CoV-2 führt bei einigen Menschen zu einer überschießenden Immunantwort verbunden mit schwersten Entzündungen der Lunge und anderer lebenswichtiger Organe. Zu der Stimulierung des angeborenen Immunsystems, dessen Aktivität mit schweren Krankheitsverläufen assoziiert ist, trägt das virale Spikeprotein maßgeblich bei, wie DZIF-Forschende der Uniklinik Köln herausgefunden haben.

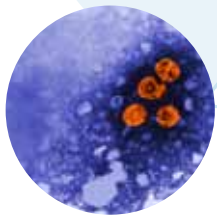
MAI

Der vom Institut für Tropenmedizin, Reisemedizin und Humanparasitologie am Universitätsklinikum Tübingen gemeinsam mit dem Biotechnologieunternehmen Sanaria entwickelte Malaria-Impfstoff PfSPZ-CVac bewirkt einen Schutz von 77% gegenüber Malariaparasiten. Die Studie wurde von Forschenden des Tübinger Instituts und des DZIF durchgeführt.



FEBRUAR

Forscher:innen des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf haben eine im Modell hochwirksame Kombinationstherapie entwickelt, die Chancen auf Heilung chronischer Infektionen mit dem Leberzirrhose- und Leberkrebs-erregenden Hepatitis-B-Virus verspricht.



MÄRZ

Das von den *Klinischen Studienzentren* des DZIF an der Uniklinik Köln geleitete Impfstoff-Forschungsnetzwerk VACCELERATE dient der Koordinierung von SARS-CoV-2-Impfstoffstudien zu Fragen der Impfstoff-Sicherheit, -Wirksamkeit und -Anpassung an Virusvarianten. Das paneuropäische Netzwerk wird von der Europäischen Union für drei Jahre mit insgesamt 12 Millionen Euro gefördert.

APRIL

Die im Vergleich zu anderen Coronaviren höhere Pathogenität von SARS-CoV-2 und dem eng verwandten Virus SARS-CoV liegt in ihrer Fähigkeit, die Herstellung ihrer Proteine und damit die Vermehrung der Viruspartikel in infizierten Zellen stark anzukurbeln. Das fanden DZIF-Forschende der Universität zu Lübeck und der LMU München heraus.



JULI

Um die Forschung im Kampf gegen Tuberkulose (TB) voranzutreiben, und neue, sichere und erschwingliche Behandlungslösungen für TB-Patienten weltweit zu ermöglichen, hat ein Konsortium von 30 Partnern aus 13 Ländern offiziell seine Arbeit aufgenommen. An dem Konsortium mit dem Namen „Academia and industry united innovation and treatment for tuberculosis“, kurz: UNITE4TB, sind das LMU Klinikum München und das DZIF in zentraler Funktion beteiligt.



OKTOBER

Wird das Gleichgewicht des Mikrobioms im Darm, etwa durch eine Antibiotikatherapie, gestört, können Krankheitserreger wie Salmonellen oder *Klebsiella pneumoniae* die Oberhand gewinnen. In mehreren Studien gelang es DZIF-Forschenden des Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) sowie der LMU München, kommensale – positiv agierende – Bakterienstämme im Darm zu identifizieren, die kollektiv in der Lage sind, pathogene Bakterien zu verdrängen, indem sie ihnen die Zucker-Nahrung entziehen.

Um dem Mangel an antiviralen Wirkstoffen zur Überwindung der aktuellen COVID-19- sowie zukünftiger Pandemien zu begegnen, hat das DZIF zusammen mit dem HZI ein Konzept zum Aufbau einer Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika (NAPATH) entwickelt. Das Ziel ist, die Forschung und Entwicklung breit wirksamer Therapeutika anzukurbeln, um auf zukünftige Ausbrüche durch virale Erreger mit Pandemiepotenzial besser vorbereitet zu sein.

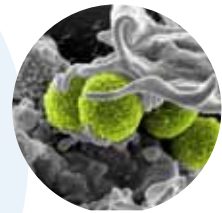


DEZEMBER

Das DZIF zeichnete 2021 die Medizinerin und klinische Virologin Prof. Ulrike Protzer aus für ihre translationale Infektionsforschung, insbesondere ihre Entwicklungen therapeutischer Impfungen, Antikörper und T-Zelltherapie zur Hepatitisbekämpfung.

AUGUST

Neue Antibiotika und Strategien gegen tödliche Infektionskrankheiten und multiresistente Bakterien werden dringend benötigt. Im neugegründeten Inkubator INCATE (INCubator for Antibacterial Therapies in Europe) unterstützt das Gründungsmitglied DZIF zusammen mit Partnern aus dem akademischen, industriellen und öffentlichen Sektor Gründerteams bei der Entwicklung neuer Medikamente.



SEPTEMBER

Enterobakterien wie *Escherichia coli* oder *Klebsiella pneumoniae* können zu schweren Infektionen in Darm und Harnwegen führen und entwickeln zunehmend Resistenzen gegen eine Gruppe von Antibiotika, die als Notfall-Reserve dient – die Carbapeneme. Die Hoffnung auf eine neue Therapie mit zwei antimikrobiellen Substanzen, die bei kombinierter Anwendung fähig sind, die Carbapeneme-Resistenz zu überwinden, wurde relativiert durch eine Studie des DZIF und der Justus-Liebig-Universität Gießen. Dabei entdeckten die Forschenden Bakterien, die bereits gegen die neue Kombinationstherapie resistent sind.

NOVEMBER

Da der Immunschutz der Vakzine gegen das Coronavirus mit der Zeit abnimmt, soll eine Auffrischungsimpfung den Schutz vor einer Erkrankung und einem schweren COVID-19-Verlauf nochmals erhöhen. In einer vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem DZIF gestarteten Studie wird der von DZIF-Forschenden entwickelte MVA-SARS-2-ST-Vektor-Impfstoff auf seine Boosterwirkung überprüft.



Gemeinsam für eine offene Wissenschaft

Das Coronavirus ist 2021 zu einem Thema mit gesellschaftlichem Spaltungspotenzial geworden. Im Spannungsfeld von Fake News, Desinformation und evidenzbasierten Informationen lieferten DZIF-Forschende wertvolle Beiträge zu einer faktenbasierten Wissenschaftskommunikation: In Podcasts, Fernsehauftritten, in Interviews großer Zeitungen oder auf ihren eigenen Social-Media-Kanälen haben DZIF-Wissenschaftler:innen die Debatten mit sachlichen Informationen zu unterschiedlichsten Fragen rund um SARS-CoV-2 bereichert. Die DZIF-Pressestelle hat neue Formate entwickelt, um die Öffentlichkeit über aktuelle Themen im Bereich Infektionskrankheiten wissenschaftlich fundiert zu informieren.

Wissenschaftliche Erkenntnisse aus der Infektionsforschung sind eine zentrale Basis für evidenzbasierte Entscheidungen – gerade in Pandemie-Zeiten. DZIF-Expert:innen waren im vergangenen Jahr daher sehr oft gefragt, wenn es um die Abwägung politischer Entscheidungen ging. Mit dem NDR-Podcast „Coronavirus-Update“, der 2021 unter anderem mit dem „Heinz Oberhummer Award für Wissenschaftskommunikation“ ausgezeichnet wurde, haben Prof. Christian Drosten und Prof. Sandra Ciesek zentrale Vermittlungsrollen zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit übernommen. Oft sind unsere Wissenschaftler:innen aber auch massiv angegriffen worden, wenn sie mit ihren wissenschaftli-

chen Erkenntnissen an die Öffentlichkeit getreten sind. Die mit naturwissenschaftlichen Methoden einhergehenden statistischen Unsicherheiten sind für Laien oft schwer nachvollziehbar. Eine wichtige Aufgabe der Pressestelle war es daher, Informationen von verschiedenen Seiten zu sammeln, zu kanalisieren und als Schnittstelle zwischen Forschung und Öffentlichkeit zu fungieren.

Mit neuen Formaten wollen wir noch mehr Menschen erreichen und sie dafür sensibilisieren, was wissenschaftliches Arbeiten bedeutet und wie wissenschaftliche Erkenntnisse eingeordnet werden können.

Die DZIF-Forschungsgruppe um Prof. Florian Klein isolierte an der Uniklinik Köln aus dem Blut von Genesenen Antikörper, die SARS-CoV-2 unschädlich machen können. Standbild aus dem DZIF-Video „Neuer Antikörper gegen SARS-CoV-2 wird klinisch geprüft“.



Neuer Antikörper gegen SARS-CoV-2 wird klinisch geprüft

NEUE FORMATE IN DER WISSENSCHAFTSKOMMUNIKATION

Im Juni 2021 wurde das erste DZIF-Wissenschaftsnachrichtenvideo aus der Reihe „Wissenschaft bewegt“ veröffentlicht. An der Entwicklung dieses Formats des Informationsdienstes Wissenschaft (idw) hat sich das DZIF seit mehreren Jahren beteiligt. Das erste auf YouTube veröffentlichte DZIF-Video mit dem Titel „Neuer Antikörper gegen SARS-CoV-2 wird klinisch geprüft“ zeigt Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppe um Prof. Florian Klein an der Uniklinik Köln. Bis Ende des Jahres erreichte das Video fast 26.000 Aufrufe.

2021 haben wir auch wieder Filme in eigener Produktion erstellt: In „Kurz erklärt: Das DZG-Expertisenzentrum für Medizinalchemie“ beschreibt Prof. Mark Brönstrup, wie das Expertisenzentrum der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung Forscher:innen auf dem Weg von einer Idee bis hin zu einem wirksamen Medikament unterstützt. Auf der letzten Herbstschule der *DZIF Academy* haben wir drei Stipendiat:innen interviewt. Die entstandenen Filme zeigen, was junge Forschende bewegt und informieren über die Möglichkeiten, die ein *DZIF Academy*-Stipendium bietet.

WEBSITE-TRAFFIC, MEDIENRESONANZ & REICHWEITE

Mit rund 840.000 Besuchen aus der ganzen Welt war die DZIF-Website erneut eine zentrale Anlaufstelle für Informationssuchende. Fast die Hälfte neuer deutschsprachiger Besucher:innen landete auf einer unserer Glossarseiten – besonders häufig wurde der Eintrag „Vektor-Impfstoff“ aufgerufen. Das kontinuierlich hohe Interesse am DZIF spiegelt sich auch in der Medienresonanz wider: Mit 3.431 Online-Artikeln wurden DZIF-Inhalte zwar weniger häufig als im Vorjahr in den von uns beobachteten Online-Medien aufgegriffen, die potenzielle Reichweite war gleichzeitig fast dreimal so hoch. Kumuliert über das gesamte Jahr haben nationale und internationale Online-Medien potenziell 19,4 Milliarden Menschen erreicht. Nicht mitgezählt sind hier Beiträge von DZIF-Forschenden in klassischen Printmedien sowie in Radio- und Fernsehauftritten. Die höchsten Reichweiten – mit bis zu über 200 Millionen potenziellen Leser:innen pro Artikel – erzielten dabei DZIF-Meldungen zu COVID-19-Studien. Diese Meldungen wurden von internationalen Online-Redaktionen wie *Daily Mail*, *Yahoo! News* oder *The Independent* aufgegriffen – um nur einige Beispiele zu nennen.

PRESSEMITTEILUNGEN, TWITTER & LINKEDIN

2021 haben wir 43 Pressemitteilungen veröffentlicht – 17 davon zu SARS-CoV-2/COVID-19. Weitere Themen waren unter anderem die Hoffnung auf eine Impfung bei *Staphylococcus aureus*, wie sich Infektionsrisiken nach einer Transplantation vermeiden lassen, neue Therapieoptionen bei Hepatitis B und Tuberkulose, MERS- und Malaria-Impfstoffentwicklung oder Antibiotika-Resistenzen. Unsere Social-Media-Präsenz haben wir weiter auf hohem Niveau gehalten: Mit 161 Tweets und 83 LinkedIn-Posts konnten wir insgesamt 419.246 Impressionen erzielen und rund 1.000 neue Follower gewinnen.



DZIF-Academy-MD-Stipendiat Lennard Meiwes verbrachte für sein Tuberkulose-Forschungsprojekt mehrere Monate in Eswatini (Afrika) und berichtet in dem von uns betreuten Blog „The Flying Lab“ (<https://adobe.ly/3z7swqa>) über seine Forschung und Erlebnisse.

INTERN UND EXTERN VERNETZEN & KOOPERIEREN

Ebenso wichtig wie die Kommunikation mit den Medien ist die Berücksichtigung weiterer Zielgruppen: In regelmäßigen DZIF-Newslettern und internen Rundmails an alle DZIF-Mitarbeiter:innen teilen wir wichtige adressatenspezifische Informationen. Wir unterstützen die interne und externe DZIF-Projekt-Kommunikation beispielsweise bei der Öffentlichkeitsarbeit für Veranstaltungen und Kongresse und arbeiten kontinuierlich an der Vernetzung innerhalb des DZIF sowie mit unseren zahlreichen Kooperationspartnern in externen Forschungseinrichtungen und der Industrie. Gemeinsam mit den fünf weiteren Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung bauen wir die übergreifende Kommunikation der DZG weiter aus. Herausragendes Beispiel dafür ist das DZG-Magazin „SYNERGIE“, das in der Print-Version 2021 mit einem Design-Preis – der „Berliner Type in Silber“ – ausgezeichnet wurde.



V. I.: Tatiana Hilger, Martina Lienhop, Karola Neubert, Janna Schmidt, Dr. Nicola Wittkindt (seit 2022)

Braunschweig, Presse- und Öffentlichkeitsarbeit

Externe Kooperationen

Zahlreiche assoziierte Partnerschaften und andere externe Kooperationen stärken die Stellung des DZIF als herausragende Institution im Bereich der Infektionsforschung.

ASSOZIIERTE PARTNER DES DZIF

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Das Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Charité ist eines von sechs Partnern im DZIF-Netzwerk „Multiresistente Bakterien“ (MDRO Network: R-Net 2.0). Untersucht wird die Epidemiologie multiresistenter Bakterien sowie die Epidemiologie von Blutstrom- und *Clostridioides difficile*-Infektionen.

Das Institut für Virologie der Charité beherbergt die Arbeitsgruppe „Virusnachweis und Pandemieprävention“, eine wesentliche infrastrukturelle Komponente des DZIF-Forschungsbereichs *Neu auftretende Infektionskrankheiten*. Die von Prof. Christian Drosten geleitete Gruppe ist verantwortlich für die Erkennung neu auftretender Viren und die Entwicklung von Diagnostiktests für neuartige und epidemische Erreger. Am Institut für

Virologie ist außerdem die Arbeitsgruppe „Angeborene Immunität und Virale Evasion“ von Prof. Christine Goffinet angesiedelt, die im DZIF-Forschungsbereich *HIV* Mechanismen der zell-intrinsischen Abwehr und HIV-1-vermittelte Antagonisierungsstrategien charakterisiert. Die Arbeitsgruppe „Virusepidemiologie“ koordiniert unter Leitung von Prof. Jan Felix Drexler die Arbeiten mehrerer DZIF-Standorte zum Zika-Ausbruch in Lateinamerika und arbeitet eng mit dem Forschungsbereich *Hepatitis* zu neuartigen Hepatitis-Viren aus tierischen Reservoiren zusammen.

Deutsche Leberstiftung/HepNet Study-House, Hannover

Das HepNet Study-House vernetzt Studienzentren und baut deutschlandweit Kontakte zu Praxen und Ärzt:innen aus, die Interesse an einer Studienteilnahme in der Hepatitis-Forschung haben. Als zentrale Anlaufstelle für Wissenschaftler:innen

Das DZIF kooperiert über seine 35 Mitgliedseinrichtungen an sieben Standorten in Deutschland hinaus mit zahlreichen weiteren akademischen Institutionen und Industriepartnern im In- und Ausland.



und Kooperationspartner:innen schafft es eine Plattform, um klinische Studien durchzuführen. Das DZIF kann Infrastrukturen und Kohorten für seine Projekte nutzen.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

Die Universität Frankfurt a. M. ist im DZIF in den Forschungsbereichen *Hepatitis* und *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien* aktiv und war 2021 an einigen SARS-CoV-2-Projekten beteiligt.

Im Forschungsbereich *Hepatitis* findet u. a. ein Verbundprojekt statt, das die Behandlung von Hepatitis-C-Patienten mit neuartigen Wirkstoffen – sogenannten Directly Acting Antivirals (DAA) – optimieren soll und einen prophylaktischen Impfstoff entwickelt. Beteiligt ist die Uni Frankfurt auch an einer DZIF-Studie zur Behandlung von Hepatitis E.

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Leukämiepatienten nach einer Knochenmarktransplantation erhalten in einer klinischen Studie im DZIF-Forschungsbereich *Infektionen im immungeschwächten Wirt* speziell aufgereinigte Zellen des Immunsystems, so genannte T-Gedächtniszellen. Die besonderen Immunzellen sollen die Patientinnen und Patienten vor Infektionen schützen, bis deren eigene Abwehr funktioniert. Ein Teil der Studienpatienten wird in Würzburg behandelt, außerdem an den DZIF-Standorten München (Koordination), Tübingen und Hannover-Braunschweig.

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie – Hans-Knöll-Institut (Leibniz-HKI), Jena

Das Leibniz-HKI stellt dem DZIF verschiedene Naturstoffe zur Verfügung. Wissenschaftler:innen des Leibniz-HKI sowie der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) leiten ein Projekt zur klinischen Erprobung eines neu entwickelten Antibiotikums gegen Tuberkulose. Die neue Prüfsubstanz mit der Bezeichnung BTZ-043 ist auch gegen multiresistente Erreger wirksam.

Leibniz Universität Hannover

Die Leibniz Universität, und hier das Institut für Organische Chemie, beteiligt sich an einem Verbundvorhaben im Forschungsbereich *Neue Antibiotika*, das vom Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland (HIPS) in Saarbrücken koordiniert wird. Im Fokus des Projektes steht Amidochelocardin, ein Antibiotikum aus der Klasse der Tetracycline. Die Leitstruktur dieser Verbindung soll anhand von medizinisch-chemischen und biosynthetischen Methoden optimiert werden.

Ruhr-Universität Bochum

Die Ruhr-Universität Bochum beteiligt sich an einem Projekt zu Hepatitis E. Erforscht werden zum einen neue antivirale Behandlungsoptionen, zum anderen Manifestationen außerhalb der Leber. In Bochum werden dafür u. a. neurologische Zellkultursysteme entwickelt.

Universität Bayreuth

Der Erreger *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) steht im Fokus eines großen Tuberkulose-Screening-Projekts, an dem die Universität Bayreuth beteiligt ist. Ziel ist ein präklinisches Modell, auf dessen Grundlage neue Wirkstoffe gegen Tuberkulose identifiziert und bekannte und neu entdeckte Wirkstoffe auf Wirksamkeit getestet werden können.

Universitätsklinikum Düsseldorf

Das Universitätsklinikum Düsseldorf ist beteiligt an einer Studie zur Kontrolle von Hepatitis C. Das Ziel der Studie ist es, diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die eine Behandlung benötigen, sowie die Entwicklung eines prophylaktischen Impfstoffs. Das Klinikum Düsseldorf trägt zu den Patientenkohorten bei.

Universitätsklinikum Freiburg

Das Universitätsklinikum Freiburg ist Partner in mehreren DZIF-Projekten, die in den Forschungsbereichen *Hepatitis*, *Infektionen im immungeschwächten Wirt* sowie *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien* angesiedelt sind. Krankenhaus-assoziierte Infektionen zu reduzieren, ist ein wichtiges Ziel dieser Projekte. Dazu werden z. B. Antibiotika gezielter eingesetzt und die Hygienemaßnahmen verbessert. Freiburg ist einer von sechs Standorten, an denen die Epidemiologie multiresistenter Bakterien sowie die Epidemiologie von Blutstrominfektionen und *Clostridioides difficile*-Infektionen über einen Zeitraum von mehreren Jahren longitudinal untersucht wurden. Entwickelt wird außerdem ein Monitoring-System, das Ausbrüche multiresistenter Bakterien in der Klinik rechtzeitig anzeigen soll.

Universitätsmedizin Greifswald

Die Universitätsmedizin Greifswald ist Partner in einem Projekt des Forschungsbereichs *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien*, in dem das lytische Phagenprotein HY-133 untersucht wird. Das Protein hat sich als sehr wirksam gegen Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus*-Bakterien im Nasenraum erwiesen. Derzeit wird der vielversprechende Wirkstoff in präklinischen Studien untersucht, um die Sicherheit in daran anschließenden klinischen Studien im Menschen zu gewährleisten.

Westfälische Wilhelms-Universität Münster

Die Wilhelms-Universität ist Partner in einem Projekt im Forschungsbereich *Gastrointestinale Infektionen* und beschäftigt sich mit neuen Pathogen-spezifischen Hemmstoffen, zum Beispiel gegen Salmonellen.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an der Uni Münster sind außerdem an der Entwicklung neuer Antibiotika gegen multiresistente Tuberkulose-Bakterien beteiligt. Ziel dieses Projekts ist, einen Wirkstoffkandidaten zu entwickeln, der in präklinischen Untersuchungen seine Wirksamkeit gegen Tuberkulose beweist.

KOOPERATIONEN MIT DER INDUSTRIE

BioNTech AG, Mainz

In Zusammenarbeit mit BioNTech und dem biopharmazeutischen Forschungsinstitut Translationale Onkologie (TrON) an der Universität Mainz erforscht das DZIF RNA-basierte Impfstoffe für ausgewählte Virusfamilien mit humanpathogenem Potenzial und bringt sie anschließend in die präklinische und frühe klinische Entwicklung.

Boehringer Ingelheim

In dieser Zusammenarbeit des DZIF kooperieren die virologischen Institute der Uniklinik Köln (UKK) und der Philipps-Universität Marburg mit Boehringer Ingelheim, um einen SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörper präklinisch und früh-klinisch zu testen. Das Projekt wurde nach der Phase-I-Prüfung am UKK beendet.

Coris BioConcept, Gembloux (Belgien)

DZIF-Wissenschaftler:innen des Instituts für Medizinische Mikrobiologie der Uniklinik Köln haben Antikörper gegen die Carbapenemasen OXA-23, -40 und -58 generiert, die in Zusammenarbeit mit der belgischen Firma Coris BioConcept in einem mittlerweile kommerziell verfügbaren Schnelltest zur Detektion von Carbapenem-resistenten *Acinetobacter baumannii* eingesetzt werden. Die Forschungsgruppe „Antibakterielle Vakzineentwicklung“ von Dr. Alexander Klimka wird vom DZIF gefördert.

HYpharm GmbH, Bernried

Die HYpharm GmbH und ein vom DZIF gefördertes Konsortium kooperieren im Bereich der Herstellung und präklinischen Entwicklung des Phagenlysin-Proteins HY-133 (siehe auch Universität Greifswald). Eine gemeinsame frühe klinische Entwicklung für die nasale Dekolonisierung von *Staphylococcus aureus* ist konkret geplant.

IDT Biologika GmbH, Dessau-Rosslau

Gemeinsam mit der Firma IDT Biologika entwickelt das DZIF einen Impfstoff gegen das MERS-Coronavirus in einem Konsortium aus Wissenschaft und Klinik. Die Firma IDT Biologika entwickelte eine eigene Zelllinie für die Produktion des Impfstoffs in größerem Umfang. IDT Biologika ist auch Partner und Konsortialführer bei der aktuell laufenden klinischen Prüfung des Impfstoffkandidaten MVA-SARS-2-ST.

Juno Therapeutics GmbH, a Bristol Myers Squibb Company, Göttingen

Juno Therapeutics, vormals Stage Cell Therapeutics, ist der Kooperations- und Verwertungspartner der Gruppe um Prof. Dirk Busch, Technische Universität München, im Bereich der GMP-qualitätsgesicherten Herstellung zentraler Gedächtnis-T-Zellen für die klinische Anwendung in Infektions- und Tumorthherapie. Das DZIF fördert die Gruppe um Dirk Busch.

Gilead Sciences, Inc., Foster City (USA)

Gemeinsam mit der Universität Heidelberg wurde ein Wirkstoff entwickelt, der den Eintritt von Hepatitis-B-Viren in die Zelle verhindern kann und gegen Hepatitis B und D zum Einsatz kommen wird. Die MYR GmbH koordinierte das Gesamtprojekt. Ende Juli 2020 hat die Europäische Kommission den Wirkstoff unter dem Namen Hepcludex zugelassen – zunächst für Hepatitis D. Im März 2021 wurde die vollständige Akquisition der MYR GmbH durch Gilead Sciences, Inc. öffentlich.

INTERNATIONALE ALLIANZEN (DZIF-INITIIERT)

INCATE

Multiresistente Bakterien breiten sich weltweit aus und neue Antibiotika und Strategien gegen tödliche Infektionskrankheiten werden dringend benötigt. Mit INCATE (INCubator for Antibacterial Therapies in Europe) geht nun ein Konsortium an den Start, das die Entwicklung von neuen Medikamenten ankurbeln soll. Dafür arbeiten Partner aus dem akademischen, industriellen und öffentlichen Sektor zusammen. Zu den Gründungsmitgliedern zählt auch das DZIF.

NA-PATH

Das DZIF und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung haben ein Konzept zum Aufbau einer Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika (NA-PATH) entwickelt. Sie wollen damit gezielt die Forschung und Entwicklung breit wirksamer Therapeutika vorantreiben, um auf zukünftige Ausbrüche durch virale Erreger mit Pandemiepotenzial besser vorbereitet zu sein.

UNITE4TB

Um die Forschung im Kampf gegen Tuberkulose (TB) voranzutreiben und neue, sichere und erschwingliche Behandlungslösungen für TB-Patienten weltweit zu ermöglichen, hat ein neues Konsortium von 30 Partnern aus 13 Ländern offiziell seine Arbeit aufgenommen. An diesem Konsortium mit dem Namen „Academia and industry united innovation and treatment for tuberculosis“, kurz: UNITE4TB, sind das LMU Klinikum München und das DZIF in zentraler Funktion beteiligt.

AFRIKANISCHE PARTNERINSTITUTIONEN

Das DZIF kooperiert seit vielen Jahren mit dem Centre de Recherches Médicales de Lambaréné (CERMEL, Gabun), dem Centre de Recherche en Santé de Nouna (CRSN, Burkina Faso), dem Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR, Ghana), und dem Mbeya Medical Research Center (MMRC, Tansania). Im Fokus gemeinsamer Projekte stehen Prävention, Diagnostik und Therapie von Malaria, Tuberkulose, HIV/AIDS sowie vernachlässigte Tropenkrankheiten wie Wurmerkrankungen.

ÜBER DIE DZG

Deutsche Zentren der Gesundheitsforschung

Wesentliches Ziel des Gesundheitsforschungsprogramms der Bundesregierung ist es, Volkskrankheiten wirksamer bekämpfen zu können. Mit dem Aufbau der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG) haben Bund und Länder die Voraussetzungen dafür geschaffen.

Die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung sind langfristig angelegte, gleichberechtigte Partnerschaften von außer-universitären Forschungseinrichtungen – wie beispielsweise den Max-Planck-, Helmholtz- und Leibniz-Instituten – und Universitäten mit Universitätskliniken. Das DZIF ist eines der sechs DZG, die in den Jahren 2009 bis 2012 auf Initiative des Bundesforschungsministeriums ins Leben gerufen wurden. Sie bündeln vorhandene Kompetenzen und sorgen dafür, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Prävention, Diagnose und Therapien bei häufigen Krankheitsbildern den Patientinnen und Patienten schneller zugutekommen. Grundlagenforschung und klinische Forschung sind dabei eng vernetzt.

Die Zentren widmen sich folgenden Krankheiten: Krebs (DKTK), neurodegenerativen Erkrankungen (DZNE), Infektionskrankheiten (DZIF), Diabetes (DZD), Lungenerkrankungen (DZL) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DZHK). Zwei weitere Zentren für Kinder- und Jugendgesundheit und für Psychische Gesundheit sind in Planung.

Die strategische Zusammenarbeit der führenden Forscher:innen in den DZG stärkt den Wissenschaftsstandort Deutschland im internationalen Wettbewerb und erhöht zugleich dessen Attraktivität für den wissenschaftlichen Nachwuchs im In- und Ausland. Die Bündelung verschiedener Disziplinen und Kompetenzen führte bereits zu einer deutlich erhöhten internationalen Sichtbarkeit der translationalen, klinisch-anwendungsorientierten Forschung in Deutschland.

Die sechs DZG arbeiten von Beginn an eng zusammen, um Erfahrungen auszutauschen und Synergien zu schaffen. In vierteljährlichen gemeinsamen Sitzungen der DZG-Vorstände sowie halbjährlichen DZG-Foren (unter Einbeziehung von BMBF und Ländervertreter:innen) steht die strategische Weiterentwicklung und Zusammenarbeit der DZG im Fokus. In den vergangenen Jahren wuchsen die DZG enger zusammen: Eine DZG-Geschäftsstelle ist entstanden, während die bestehenden Arbeitsgruppen für Biobanking, Datenmanagement, Nachwuchsförderung, Öffentlichkeitsarbeit, Prävention, Globale Gesundheit und Regulation klinischer Studien ihre Arbeit weiterführten. Eine neue Arbeitsgruppe kümmert sich um das Thema Patientenbeteiligung. Mit dem DZG-Innovation Fund (DZGIF) wurde das Konzept für ein gemeinsames Forschungsförderungsprogramm entwickelt, das 2022 mit dem Forschungsthema „Cell & Gene Therapy“ startet. Mithilfe des Fonds sollen interdisziplinäre Synergien zwischen den DZG genutzt und vielversprechende krankheitsübergreifende Forschungsvorhaben vorangetrieben werden.

Im Rahmen der Nachwuchsförderung boten die DZG im vergangenen Jahr sehr gut besuchte Kurse für junge Talente an, beispielsweise den Workshop „Translating Science into Clinical Practice“ sowie mehrere Vorträge zum Thema Wissenschaftskommunikation und Karriereentwicklung. Zudem wurde intensiv daran gearbeitet, Wissenschaftler:innen beim Spagat zwischen Klinik und Forschung zu unterstützen und ihre Forschungsdaten und Bioproben auf der Grundlage gemeinsamer Standards auszutauschen.



Das gemeinsame Forschungsmagazin „SYNERGIE“ der DZG wurde 2021 mit zwei Ausgaben zu den Themen „Genom“ und „Präzisionsmedizin“ weitergeführt – als hochwertiges Printprodukt sowie als Online-Ausgabe unter www.dzg-magazin.de.

ORGANISATION UND GREMIEN

Struktur des DZIF

MITGLIEDERVERSAMMLUNG

Die Mitgliederversammlung ist das zentrale Entscheidungsorgan des DZIF. Sie setzt sich zusammen aus Vertreter:innen der Forschungseinrichtungen, die dem DZIF beigetreten sind. Die Mitgliederversammlung wählt den Vorstand und die oder den Vorstandsvorsitzende:n und entscheidet über die Zuteilung von Fördermitteln an die Forschungsbereiche (TTU) und Infrastrukturen (TI).

KOMMISSION DER ZUWENDUNGSGEBER

Die Kommission der Zuwendungsgeber (Bund und Sitzländer) beschließt wesentliche finanzielle, organisatorische und personelle Fragen. Vorstand sowie Geschäftsführung unterrichten die Kommission über alle Fördermaßnahmen.

VORSTAND

Der Vorstand vertritt das DZIF nach außen. Er führt die Beschlüsse der Mitgliederversammlung aus und erledigt die Aufgaben und Geschäfte der laufenden Verwaltung.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

Der Verein wird von einem Wissenschaftlichen Beirat, bestehend aus international renommierten Expert:innen auf dem Gebiet der Infektionsforschung, unterstützt. Der Beirat berät den Vorstand und die Mitgliederversammlung in allen wissenschaftlichen und programmatischen Fragen.

GESCHÄFTSSTELLE

Die Geschäftsstelle hat ihren Sitz in Braunschweig und unterstützt den Vorstand bei seiner Arbeit. Zu ihren Aufgaben zählen die Organisation der Forschungsinitiativen und die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit des DZIF.

INTERNER BEIRAT

Die Mitglieder des Internen Beirats sind Wissenschaftler:innen des DZIF, die alle Bereiche und Standorte des Zentrums vertreten. Der Beirat berät den Vorstand in allen wissenschaftlichen, programmatischen und technischen Angelegenheiten und nimmt repräsentative Aufgaben wahr.

THEMATISCHE TRANSLATIONS-EINHEITEN (TTU)

Die Thematischen Translations-Einheiten (Forschungsbereiche) bündeln die Forschung des Zentrums. Jede Einheit widmet sich jeweils einem Erreger oder einer bestimmten Fragestellung innerhalb der Infektionsforschung.

- Neu auftretende Infektionskrankheiten
- Tuberkulose
- Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten
- HIV
- Hepatitis
- Gastrointestinale Infektionen
- Infektionen im immungeschwächten Wirt
- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien
- Neue Antibiotika

TRANSLATIONALE INFRASTRUKTUREN (TI)

Für eine strategisch ausgerichtete translationale Infektionsforschung sind moderne Infrastrukturen notwendig. Diese werden durch die Translationalen Infrastrukturen bereitgestellt und können von allen DZIF-Mitgliedern genutzt werden.

- Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit
- Klinische Studienzentren
- Produktentwicklung
- DZIF Academy

STANDORTE

Das DZIF forscht in 35 Forschungseinrichtungen an bundesweit sieben Standorten. Für jeden Standort sind zwei Wissenschaftler:innen benannt, die die Zusammenarbeit vor Ort koordinieren und die Geschäftsstelle beraten. Außerdem sind verschiedene assoziierte Forschungspartner in DZIF-Projekte involviert.

Bonn-Köln

Gießen-Marburg-Langen

Hamburg-Lübeck-Borstel -Riems

Hannover-Braunschweig

Heidelberg

München

Tübingen

Assoziierte Partner

ORGANISATION UND GREMIEN

Zentrale Gremien

VORSTAND

- Prof. Dr. D. Busch** (Vorsitzender), *Technische Universität München*
Prof. Dr. H.-G. Kräusslich (Stellv. Vorsitzender), *Universität und Universitätsklinikum Heidelberg*
Prof. Dr. M. Dandri, *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*
Prof. Dr. D. Heinz, *Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig*
Prof. Dr. A. Peschel, *Universität und Universitätsklinikum Tübingen*

GESCHÄFTSFÜHRER

Dr. T. Jäger, DZIF e. V.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT

- Dr. H. Feldmann** (Vorsitzender), *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA*
Prof. Dr. C. Rooney (Stellv. Vorsitzende), *Baylor College of Medicine, USA*
Prof. Dr. D. Bumann, *Universität Basel, Schweiz*
Dr. L. Fraise, *Drugs for Neglected Diseases initiative, Schweiz*
Dr. K. Klumpp, *Riboscience, LLC, USA*
Prof. Dr. D. Moradpour, *Lausanne University Hospital, Schweiz*
Dr. E. Pamer, *The University of Chicago, USA*
Dr. J. Reinhard-Rupp, *Merck Global Health Institute, Schweiz*
Prof. Dr. A. Trkola, *Universität Zürich, Schweiz*
Prof. Dr. R. Wallis, *The Aurum Institute, Südafrika*
Prof. Dr. Dr. A. Zinkernagel, *Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Schweiz*

INTERNER BEIRAT

- Prof. Dr. G. Sutter** (Vorsitzender), *Ludwig-Maximilians-Universität München*
Prof. Dr. H. Brötz-Oesterhelt (Stellv. Vorsitzende), *Eberhard Karls Universität Tübingen*
Dr. Berit Lange (in Vertretung für Dr. S. Castell), *Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig*
Prof. Dr. K. Cichutek, *Paul-Ehrlich-Institut, Langen*
Prof. Dr. O. A. Cornely, *Uniklinik Köln*
Prof. Dr. S. Herold, *Justus-Liebig-Universität Gießen*
Prof. Dr. F. Klein, *Uniklinik Köln*
Prof. Dr. C. Meier, *Universität Hamburg*
Prof. Dr. T. Pietschmann, *TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover*
Prof. Dr. H. Rohde, *Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*

STANDORTE UND MITGLIEDSEINRICHTUNGEN

Standorte und Mitgliedseinrichtungen



Deutschlandweite Infektionsforschung



BADEN-WÜRTTEMBERG

Von **Heidelberg** aus werden die Forschungsbereiche *Hepatitis* und *Infektionen im immungeschwächten Wirt* mit gelenkt. Darüber hinaus koordinieren Heidelberger Wissenschaftler:innen DZIF-weit die Biobanken – seit 2021 Bestandteil der DZIF-Infrastruktur *Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit* – mit dem Schwerpunkt Gewebekbanken. Methodisch liegt einer der Schwerpunkte der Heidelberger Aktivitäten auf bildgebenden Verfahren zur Visualisierung von Infektionen in Systemen unterschiedlicher Komplexität: von klonalen Zellen über gemischte Zellpopulationen bis hin zu Organen und Tiermodellen. Auch zu HIV wird hier geforscht.

HEIDELBERG

Sprecher: Prof. Dr. Stephan Urban
(Universitätsklinikum Heidelberg)

Einrichtungen: Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft, Ruprecht-Karls-Universität, Universitätsklinikum Heidelberg

TTU-Koordination:

- Hepatitis (Co-Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Biobanken – seit 1/2021 Teil der TI Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit (Koordination)

Am Standort **Tübingen** wird in den Bereichen *Gastrointestinale Infektionen, Krankenhauskeime und Antibiotikaresistente Bakterien, Neue Antibiotika* sowie *Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten* geforscht. Der Tübinger Fokus liegt auf der Translation von Forschungsergebnissen in die Medikamenten- und Impfstoffentwicklung sowie auf Infektionsmodellen und der Epidemiologie. Bei Infektionen, die durch Antibiotika-resistente, bakterielle Erreger ausgelöst werden, liegt der Schwerpunkt auf multiresistenten Erregern wie z. B. Methicillin-resistenten Staphylokokken (MRSA) und gramnegativen Erregern (z. B. den sogenannten ESBL-Bildnern).

TÜBINGEN

Sprecher: Prof. Dr. Peter Kremsner
(Universität Tübingen)

Einrichtungen: Eberhard Karls Universität Tübingen, Max-Planck-Institut für Biologie, Universitätsklinikum Tübingen

TTU-Koordination:

- Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten (Co-Koordination)
- Gastrointestinale Infektionen (Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotikaresistente Bakterien (Co-Koordination)
- Neue Antibiotika (Co-Koordination)

BAYERN

Koordiniert werden von **München** aus die Forschungsbereiche *Gastrointestinale Infektionen*, *Hepatitis* und *Tuberkulose*, sowie der Bereich *Infektionen im immungeschwächten Wirt* in Co-Koordination. Die Wissenschaftler:innen an den DZIF-Einrichtungen in München beschäftigen sich außerdem mit der Immunkontrolle von Infektionen, der Abwehr neu auftretender Infektionskrankheiten und der Entwicklung neuer Therapieverfahren. Erregerspezifische Immuntherapien (z. B. Impfungen oder (adoptiver) T-Zell-Transfer) sind darauf ausgerichtet, das körpereigene Abwehrsystem zu stärken, um Infektionserkrankungen gezielt besser zu kontrollieren oder gänzlich zu verhindern. Weitere Schwerpunkte am Standort München sind *HIV* und die Infrastruktur Biobanking (seit 1/2021 *Bioressourcen*, *Biodaten* und *digitale Gesundheit*), sowie die Internationale klinische Studiengruppe – eine zentrale Serviceeinrichtung des DZIF zur Koordination globaler Studien zu verschiedenen Forschungsthemen (z. B. Tuberkulose, HIV, Hepatitis B und SARS-CoV-2).

MÜNCHEN

Sprecher: Prof. Dr. Michael Hoelscher (Klinikum der Universität München)

Einrichtungen: Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, Klinikum der Universität München, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Technische Universität München

TTU-Koordination:

- Gastrointestinale Infektionen (Koordination)
- Hepatitis (Koordination)
- Tuberkulose (Koordination)
- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Co-Koordination)

**HAMBURG/
SCHLESWIG-HOLSTEIN**

Am Standort **Hamburg - Lübeck - Borstel - Riems** konzentriert sich eine einmalige Fülle an Expertise, um Infektionskrankheiten und neu auftretende Erreger von nationaler und weltweiter Relevanz zu untersuchen und Bekämpfungsstrategien zu entwickeln. Wissenschaftler:innen des Standortes sind an klinischen, entomologischen und virologischen Studien beteiligt; hier sind die medizinische Chemie für die Wirkstoffentdeckung ebenso beheimatet wie die Epidemiologie der Malaria oder translationale Studien zu Tuberkulose, viralen hämorrhagischen Fiebern und Hepatitis.

HAMBURG - LÜBECK - BORSTEL - RIEMS

Sprecherin: Prof. Dr. Marylyn Addo (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf); seit Februar 2022:

Prof. Dr. Julian Schulze zur Wiesch (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Einrichtungen: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum, Friedrich-Loeffler-Institut, Leibniz-Institut für Virologie, Universität Hamburg, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität zu Lübeck

TTU-Koordination:

- HIV (Koordination)
- Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten (Koordination)
- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Co-Koordination, seit 01/2022 Koordination)
- Tuberkulose (Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- DZIF Academy

HESSEN

In **Gießen - Marburg - Langen** werden neu auftretende Infektionserreger identifiziert, neue Diagnostika und Wirkstoffe entwickelt sowie neue Wirk- und Impfstoffe für wissenschaftliche und industrielle Partner produziert. Ziel ist die Entwicklung von Strategien zur Bekämpfung neuer oder verändert auftretender Infektionskrankheiten, um bei Ausbrüchen neuer Infektionserreger z. B. durch die Entwicklung von Impfstoffen schnell handeln zu können.

Der Schwerpunkt in Marburg liegt dabei auf viralen Erregern, in Gießen auf Bakterien und Antibiotika-Resistenz und in Langen auf der Erforschung von neuartigen Impfstoffkonzepten. Die beteiligten Institutionen bringen bestehende Infrastrukturen wie das BSL-4-Hochsicherheitslabor in Marburg, das BSL-3-Labor am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen und das Microbial Genome Research Center (MGRC) in Gießen ein. Zur raschen Umsetzung der Forschungsergebnisse in die Praxis trägt das PEI mit seiner Expertise im Bereich der Arzneimittelzulassung und -entwicklung bei. Dementsprechend ist das PEI Sitz des Office for Scientific and Regulatory Advice (OSRA) als Teil der DZIF-Infrastruktur *Produktentwicklung*.

GIESSEN - MARBURG - LANGEN

Sprecher: Prof. Dr. Stephan Becker

(Philipps-Universität Marburg) seit 1/2021

Einrichtungen: Justus-Liebig-Universität Gießen, Paul-Ehrlich-Institut Langen, Philipps-Universität Marburg, Technische Hochschule Mittelhessen

TTU-Koordination:

- Neu auftretende Infektionskrankheiten (Koordination bis 12/2021, seit 01/2022 Co-Koordination)
- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Co-Koordination bis 11/2021, seit 12/2021 ist PD Dr. Can Imirzalioglu (Gießen) stimmberechtigter Standortvertreter im TTU-Koordinationsgremium)

TI-Koordination:

- Produktentwicklung (Koordination)

NIEDERSACHSEN

Sieben Partnerinstitutionen arbeiten im DZIF am Standort **Hannover - Braunschweig** zusammen. Von hier aus werden die Forschungsbereiche *Infektionen im immungeschwächten Wirt* und *Neue Antibiotika* koordiniert. Die Wissenschaftler:innen sind am Aufbau einer nationalen Transplantationskohorte beteiligt und leisten mit Forschungsprojekten zu neuen Therapien und Diagnoseverfahren bei Infektionen mit verschiedenen Herpes- und Hepatitis-Viren sowie bei der Impfstoffentwicklung gegen das Hepatitis-C-Virus einen maßgeblichen Beitrag. Auch werden neue Ansätze für eine effektive Behandlung und Kontrolle von resistenten Bakterien verfolgt und verschiedene molekulare Angriffspunkte für Wirkstoffe untersucht. Eine wichtige Rolle spielt die Identifizierung und Entwicklung von Wirkstoff-Kandidaten, die als Antibiotika in Frage kommen.

HANNOVER - BRAUNSCHWEIG

Sprecher: Prof. Dr. Thomas Pietschmann (TWINCORE)

Einrichtungen: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen, Medizinische Hochschule Hannover, Robert Koch-Institut, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Technische Universität Braunschweig, TWINCORE – Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover

TTU-Koordination:

- Infektionen im immungeschwächten Wirt (Koordination)
- Neue Antibiotika (Koordination)
- Gastrointestinale Infektionen (Co-Koordination)
- Hepatitis (Co-Koordination)
- HIV (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit (Koordination)

NORDRHEIN-WESTFALEN

Experten am Standort **Bonn - Köln** konzentrieren sich auf die Bekämpfung viraler und bakterieller Infektionskrankheiten. Im Bereich *Neue Antibiotika* wird in Kooperation mit dem TPMO und dem BfArM die präklinische Entwicklung des neuen Antibiotikums Corallopyronin A vorangetrieben. Impfstoffe gegen bakterielle Pathogene wie *S. aureus* und *A. baumannii* sowie Aktivitäten zu vernachlässigten Tropenkrankheiten sind weitere Schwerpunkte. In der TTU *Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien* liegt der Fokus auf Therapien für Infektionen mit multiresistenten Erregern sowie Infektionskontrollmaßnahmen. Die Entwicklung von Nukleinsäure-basierten Adjuvantien, Analyse der Wirkmechanismen von mRNA-Vakzinen und gezielte Aktivierung der angeborenen antiviralen Immunität leisten wichtige Beiträge zur TTU *Infektionen im immungeschwächten Wirt*. In der HIV-Forschung werden T-Zell-vermittelte Immunität erforscht und Antikörper-vermittelte Therapieansätze in die Translation geführt. Weitere Schwerpunkte sind die SARS-CoV-2-Forschung und das neu angesiedelte klinische Forschungsnetzwerk VACCELERATE.

BONN - KÖLN

Sprecher: Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln)

Einrichtungen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Universitätsklinikum Bonn, Universität zu Köln, Uniklinik Köln

TTU-Koordination:

- Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien (Koordination seit 12/2021)
- HIV (Co-Koordination)
- Neue Antibiotika (Co-Koordination)
- Tuberkulose (Co-Koordination)
- Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten (Co-Koordination)

TI-Koordination:

- Klinische Studienzentren (Koordination)

MITGLIEDSEINRICHTUNGEN

Mitgliedseinrichtungen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Deutsches Krebsforschungszentrum
Eberhard Karls Universität Tübingen
Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum
Friedrich-Loeffler-Institut
Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung
Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr
Justus-Liebig-Universität Gießen
Klinikum rechts der Isar der TU München
Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
Leibniz-Institut für Virologie
LMU Klinikum München
Ludwig-Maximilians-Universität München
Max-Planck-Institut für Biologie Tübingen
Medizinische Hochschule Hannover
Paul-Ehrlich-Institut
Philipps-Universität Marburg
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Robert Koch-Institut
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
Technische Hochschule Mittelhessen
Technische Universität Braunschweig
Technische Universität München
TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung
Uniklinik Köln
Universität Hamburg
Universität zu Köln
Universität zu Lübeck
Universitätsklinikum Bonn
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Universitätsklinikum Heidelberg
Universitätsklinikum Tübingen

PUBLIKATIONEN

DZIF-Forschung mit hohem Impact

Publikationen erlauben Forschenden weltweit Zugriff auf die Ergebnisse anderer zu nehmen, diese kritisch zu reflektieren und in der eigenen Forschungsarbeit aufzugreifen. Gleichzeitig sind publizierte Arbeiten wichtig für die wissenschaftliche Reputation: Veröffentlichungen in renommierten Journals mit hohem Impact Factor (IF) werden häufig als eine wichtige Messgröße für den wissenschaftlichen Erfolg herangezogen.

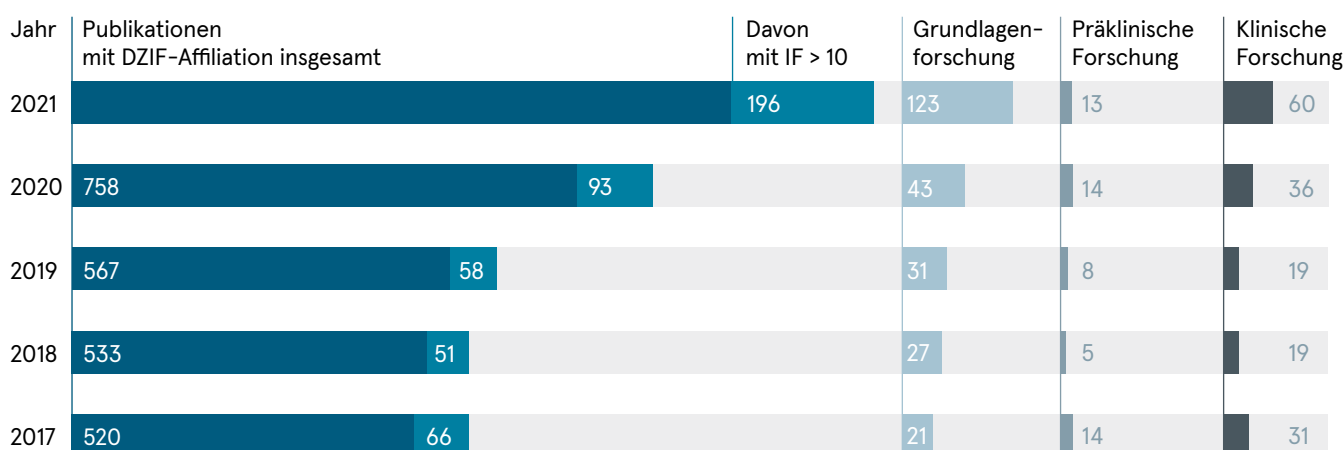
Berechnet wird der Journal Impact Factor über das Verhältnis der Anzahl der veröffentlichten Artikel einer Zeitschrift zur Zitierhäufigkeit in einem definierten Zeitraum. Ein Impact Factor von mindestens zehn wird im Allgemeinen als „exzellent“ eingestuft.

Von den insgesamt 991 Publikationen im Jahr 2021 mit DZIF-Affiliation, also Nennung des DZIF von mindestens einer an der Publikation beteiligten Person, hatten 196 einen IF > 10 (Impact Factor aus dem Jahr 2020) – darunter 67 Artikel mit Bezug zu SARS-CoV-2/COVID-19.

Weitere Informationen zur Entwicklung der Publikationszahlen über die letzten fünf Jahre sowie über die Anteile der Publikationen in den Bereichen Grundlagenforschung, Präklinische und Klinische Forschung sind in dem untenstehenden Diagramm zusammengefasst.

Die vollständige DZIF-Publikationsliste für das Jahr 2021 ist abrufbar unter:

<https://bit.ly/3a862wv>



Grafische Darstellung der Anzahl wissenschaftlicher Publikationen mit DZIF-Affiliation seit 2017 (Quellen: PubMed, Scopus und Web of Science).

Die Häufigkeiten der Publikationen aus den Bereichen Grundlagenforschung, Präklinische Forschung und Klinische Forschung beziehen sich auf Publikationen mit IF > 10.

DZIF in Zahlen



FLEXFUNDS*

12 FlexFunds-Anträge, davon ein FastTrack-Antrag für SARS-CoV-2-Maßnahmen, der im Jahr 2021 bewilligt wurde.

6.252.590 Euro Budget. Dies entspricht

16,49 % des jährlichen DZIF-Budgets

*Flexible Mittel, die für kurzfristige translationale Projekte zur Verfügung stehen.



PROGRAMME DER DZIF ACADEMY

14 Clinical Leave Stipendiat:innen

04 MD/PhD Stipendiat:innen

12 Maternity Leave Stipendiatinnen

76 MD Stipendiat:innen

01 Lab Rotation

04 Travel Grants



WORKSHOPS UND SYMPOSIEN

09 größtenteils Online-Veranstaltungen



PUBLIKATIONEN MIT DZIF-AFFILIATION

991

PUBLIKATIONEN MIT IMPACT FACTOR >10

196

**KONFERENZBEITRÄGE****275** größtenteils Online-Veranstaltungen**PRESSEMITTEILUNGEN/
NEWS****43****PATENTE UND
SCHUTZRECHTE****36****INDUSTRIE-
KOOPERATIONEN****7****KLINISCHE STUDIEN****25****KONFIRMATORISCHE
PRÄKLINISCHE
STUDIEN****26****DATEN- UND
BIOBANKEN****23****KOHORTEN****51****ZAHL DER
WEBSITE-BESUCHE****840.423****SOCIAL MEDIA*****1.107** Neue Follower**419.246** Impressionen**244** Social Media Posts

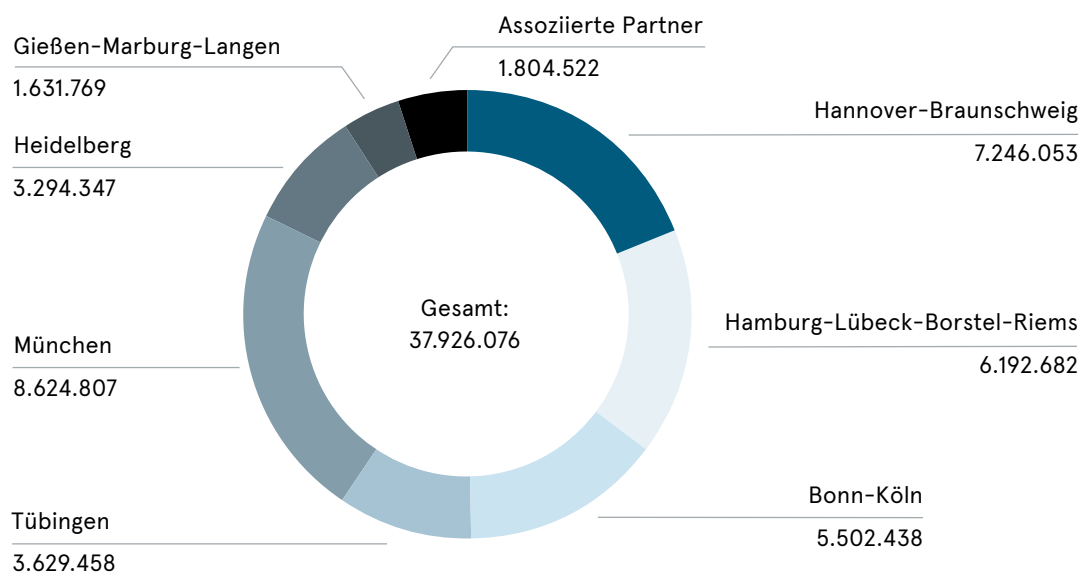
* kumulierte Zahlen aus den Präsenzen auf Twitter und LinkedIn

FINANZEN

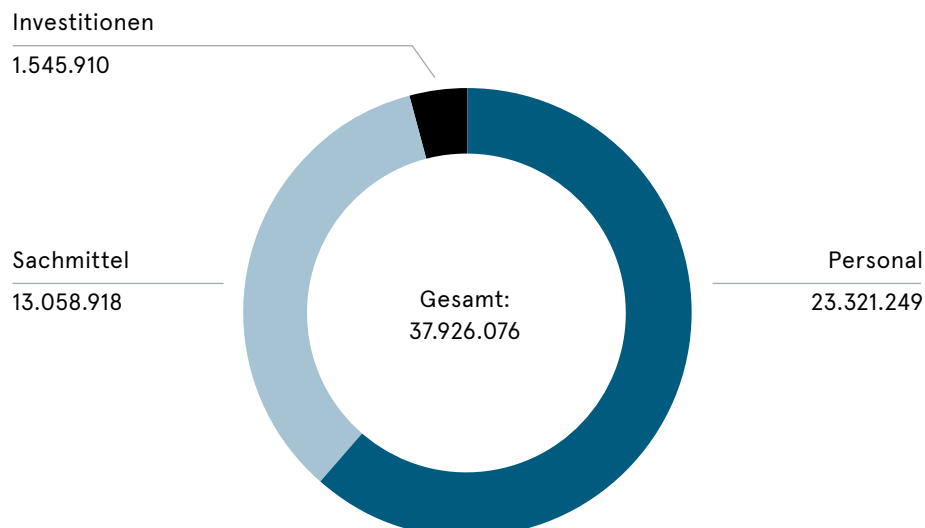
DZIF-Finanzdaten 2021

NACHGEWIESENE AUSGABEN 2021 IN EURO

NACH STANDORTEN



NACH AUSGABENART



NACH ARBEITSFELDERN

ARBEITSFELD	Euro
Neu auftretende Infektionskrankheiten	4.992.208
Tuberkulose	1.716.949
Malaria und vernachlässigte Tropenkrankheiten	2.884.678
HIV	2.082.012
Hepatitis	3.792.373
Gastrointestinale Infektionen	1.736.962
Infektionen im immungeschwächten Wirt	5.762.127
Krankenhauskeime und Antibiotika-resistente Bakterien	2.442.747
Neue Antibiotika	3.971.364
Bioressourcen, Biodaten und digitale Gesundheit	1.060.914
Klinische Studienzentren	403.596
Produktentwicklung	784.003
DZIF Academy	2.427.752
DZG-übergreifende Maßnahmen	92.616
Administration	3.775.776
Gesamtsumme	37.926.076

NACH ZUWENDUNGSGEBERN

ZUWENDUNGSGEBER	Euro
Baden-Württemberg	714.575
Bayern	876.022
Hamburg	447.512
Hessen	119.547
Niedersachsen	640.841
Nordrhein-Westfalen	551.744
Schleswig-Holstein	174.420
Finanzierungsanteile assoziierter Partner	180.019
Bund	34.221.397
Gesamtsumme	37.926.076

Die nachgewiesenen Ausgaben des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung betragen 2021 insgesamt rund 37,93 Millionen Euro. 224 Verbundprojekte und 111 Vorhaben der DZIF Academy wurden 2021 im DZIF durchgeführt. Die Finanzierung erfolgt zu 90 Prozent aus Bundes- und zu 10 Prozent aus Landesmitteln. Lediglich die Vorhaben der beteiligten Ressort-Forschungseinrichtungen werden vollständig aus Bundesmitteln finanziert. Die Länder weisen ihren Anteil dem Bund zu und der Bund wendet dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig 100 Prozent zu. Das Fördermittelmanagement am HZI leitet die Zuwendungsmittel im Rahmen der Projektförderung an die DZIF-Partnereinrichtungen weiter. Die Ausgaben für 2021 wurden von den Partnern im Rahmen der Zwischen- bzw. Verwendungsnachweise nachgewiesen und werden vom Fördermittelmanagement geprüft. Die Anteile der Länder und der assoziierten Partner wurden auf Grundlage dieser Zwischen- und Verwendungsnachweise berechnet. Die ermittelten Ausgaben für 2021 sind vorläufig und beziehen sich auf den Prüfungsstand vom 16.05.2022.

Preise und Auszeichnungen

Prof. Dr. Marylyn Addo

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

- Bürgerpreis (Hamburger Senat)
- Hammonia (Landesfrauenrat Hamburg)

Prof. Dr. Christian Drost

Charité – Universitätsmedizin Berlin

- Leibniz-Medaille
- Mitglied der Deutschen Nationalen Akademie der Wissenschaften (Leopoldina)
- Hochschullehrer des Jahres
- Urania Medaille

Prof. Dr. Ralf Bartenschlager

Universitätsklinikum Heidelberg

- M. W. Beijerinck Virology Preis der Königlichen Niederländischen Akademie der Künste und Wissenschaften

Dr. Cindy Hörner

Dr. Christoph Schürmann

Paul-Ehrlich-Institut

- Langener Nachwuchswissenschaftspreis

Prof. Dr. Sandra Ciesek

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt

- Hochschullehrer des Jahres
- Urania Medaille
- Hessischer Kulturpreis

Prof. Dr. Rolf Müller

Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland

- Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis

PD Dr. Claudia Denkinger

Universitätsklinikum Heidelberg

- Memento Forschungspreis



Dr. Julia Pagel (rechts im Bild) bei der Verleihung des Dorothea Erxleben Female Investigator Awards. Prof. Gabriele Gillissen-Kaesbach, Präsidentin der Universität zu Lübeck, überreichte ihr den Preis.

Prof. Dr. Stefan Niemann*Forschungszentrum Borstel, Leibniz Lungenzentrum*

- Gardner Middlebrook-Preis

Prof. Dr. Jürgen Ruland*Technische Universität München*

- Gottfried Wilhelm Leibniz-Preis

Dr. Julia Pagel*Universität zu Lübeck**Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*

- Dorothea Erxleben Female Investigator Award

Dr. Dr. Philipp Schommers*Uniklinik Köln*

- Deutscher Studienpreis

Prof. Dr. Ulrike Protzer*Technische Universität München**Helmholtz Zentrum München*

- DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung

Prof. Dr. Stephan Urban*Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg*

- The Distinguished Award in Hepatitis B Research

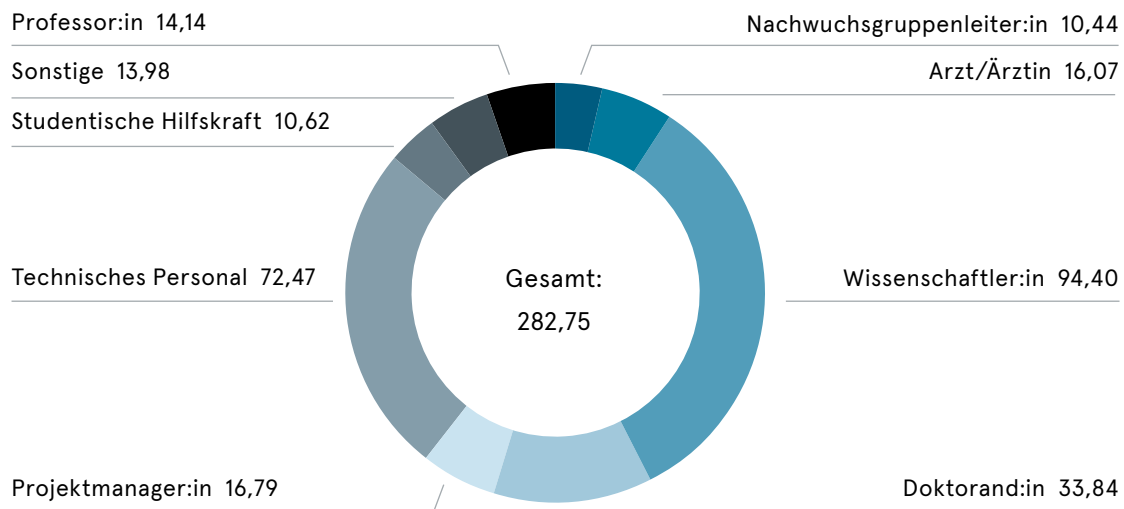


Prof. Ulrike Protzer erhielt 2021 den DZIF-Preis für translationale Infektionsforschung. Prof. Jan Rupp (links im Bild) und Prof. Hans-Georg Kräusslich überreichten ihr den Preis 2022 auf der Jahrestagung von DGI und DZIF.

PERSONAL UND AUSZEICHNUNGEN

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter im DZIF

VOLLZEITÄQUIVALENT NACH BERUFSGRUPPEN



ANZAHL DER MITARBEITER:INNEN NACH BERUFSGRUPPEN UND GESCHLECHT

BERUFSGRUPPEN	MÄNNER	FRAUEN	GESAMT
Professor:in	14	5	19
Nachwuchsgruppenleiter:in	5	6	11
Arzt/Ärztin	16	14	30
Wissenschaftler:in	69	110	179
Doktorand:in	38	41	79
Projektmanager:in	10	27	37
Technisches Personal	29	133	162
Studentische Hilfskraft	11	26	37
Sonstige	4	24	28
Gesamtsumme	196	386	582

Das DZIF rekrutierte 2021 sieben Mitarbeiter:innen aus dem Ausland und verhalf 16 Müttern bzw. Vätern zum Wiedereinstieg nach Elternzeit.

IMPRESSUM

DEUTSCHES ZENTRUM FÜR INFEKTIONSFORSCHUNG E.V. (DZIF)

Geschäftsstelle
 Inhoffenstraße 7
 38124 Braunschweig

info@dzif.de
 www.dzif.de

Projektkoordination: DZIF-Pressestelle

Text: Beate Wagner & Constanze Löffler (medizinische Texte),
 Martina Lienhop & Dr. Nicola Wittekindt (DZIF-Pressestelle),

Layout: www.freisedesign.de

Fotos: Titel: CDC/Hannah A. Bullock, Azaibi Tamin | S. 1 (links oben): HMGU/Phil Loeffler | S. 1 (rechts oben): HIPS/Oliver Dietze | S. 1 (links mittig): JLU/Katrina Friese | S. 1 (rechts unten): NIAID | S. 1 (links unten): MHH/Karin Kaiser | S. 3 (v. l. n. r.): TUM/Astrid Eckert & Andreas Heddergott; Universitätsklinikum Heidelberg; UKE/Eva Hecht; HZI/Verena Meier; Universität Tübingen/Friedhelm Albrecht | S. 4: DZIF | S. 6: UKE/Axel Kirchhof | S. 7 (oben): LMU/Asisa Volz | S. 7 (mittig): UKE/Dagmar Claussen | S. 8: LMU/Christoph Olesinski | S. 9 (oben): DZIF/scienceRELATIONS | S. 9 (mittig): DZIF | S. 10: KCCR, Ghana/Jubin Osei-Mensah | S. 11 (oben): Universität Tübingen/Paul Mehnert | S. 11 (mittig): UKE/Eva Hecht | S. 12: LMU/Hendrik Ballhausen | S. 13 (oben): CDC/Cynthia Goldsmith et al. | S. 13 (mittig): UKE/Axel Kirchhof | S. 14: argum/Falk Heller | S. 15 (oben): Institut für Virologie/TUM | S. 15 (mittig): TUM/Astrid Eckert | S. 16: Bärbel Stecher | S. 17 (oben): NIAID | S. 17 (mittig): MvP/LMU | S. 18: JLU/Katrina Friese | S. 19 (oben): JLU/Katrina Friese | S. 19 (mittig): DZIF/Uwe Dettmer | S. 20: MHH/Karin Kaiser | S. 21 (oben): HMGU/Phil Loeffler | S. 21 (mittig): MHH/Karin Kaiser | S. 22: HIPS/Oliver Dietze | S. 23 (oben): Universität Tübingen/Wolfram Scheible | S. 23 (mittig): HIPS | S. 24: HZI/Verena Meier | S. 25 (oben): DZIF | S. 25 (unten): Yamel photographie | S. 26 (mittig): MedizinFotoKöln | S. 26 (unten): Adobe Stock/insta_photos | S. 27 (mittig): PEI | S. 27 (unten): Adobe Stock/wacomka | S. 28 (mittig): UKSH | S. 28 (unten): DZIF | S. 29: HAPILA GmbH | S. 30: MHH/Karin Kaiser | S. 32 (Januar): NIAID | S. 32 (Februar): CDC/Erskine Palmer | S. 32 (April): EMBO Journal/J. Lei et al. | S. 32 (Mai): Universität Tübingen/Paul Mehnert | S. 33 (August): NIAID | S. 33 (September): NIAID | S. 33 (Oktober): NIAID | S. 33 (November): Pixabay/Fernando Zhiminaicela | S. 33 (Dezember): TUM/Astrid Eckert | S. 34: DZIF | S. 35 (oben): Unsplash/CoWomen, DZIF | S. 35 (unten): Sascha Gramann, DZIF | S. 36: Unsplash/Cytonn Photography, DZIF | S. 39: wirDesign Berlin Braunschweig | S. 52: christina kloodt fotografie | S. 53: DZIF/Piotr Banczerowski

Papier: FSC®-zertifiziert



Förderung:

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



Behörde für Wissenschaft,
Forschung, Gleichstellung
und Bezirke

Bayerisches Staatsministerium für
Wissenschaft und Kunst



HESSEN



Hessisches Ministerium
für Wissenschaft und Kunst

Ministerium für
Kultur und Wissenschaft
des Landes Nordrhein-Westfalen



Niedersächsisches Ministerium
für Wissenschaft und Kultur



Schleswig-Holstein
Ministerium für Bildung,
Wissenschaft und Kultur



Baden-Württemberg

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. (DZIF)

Geschäftsstelle

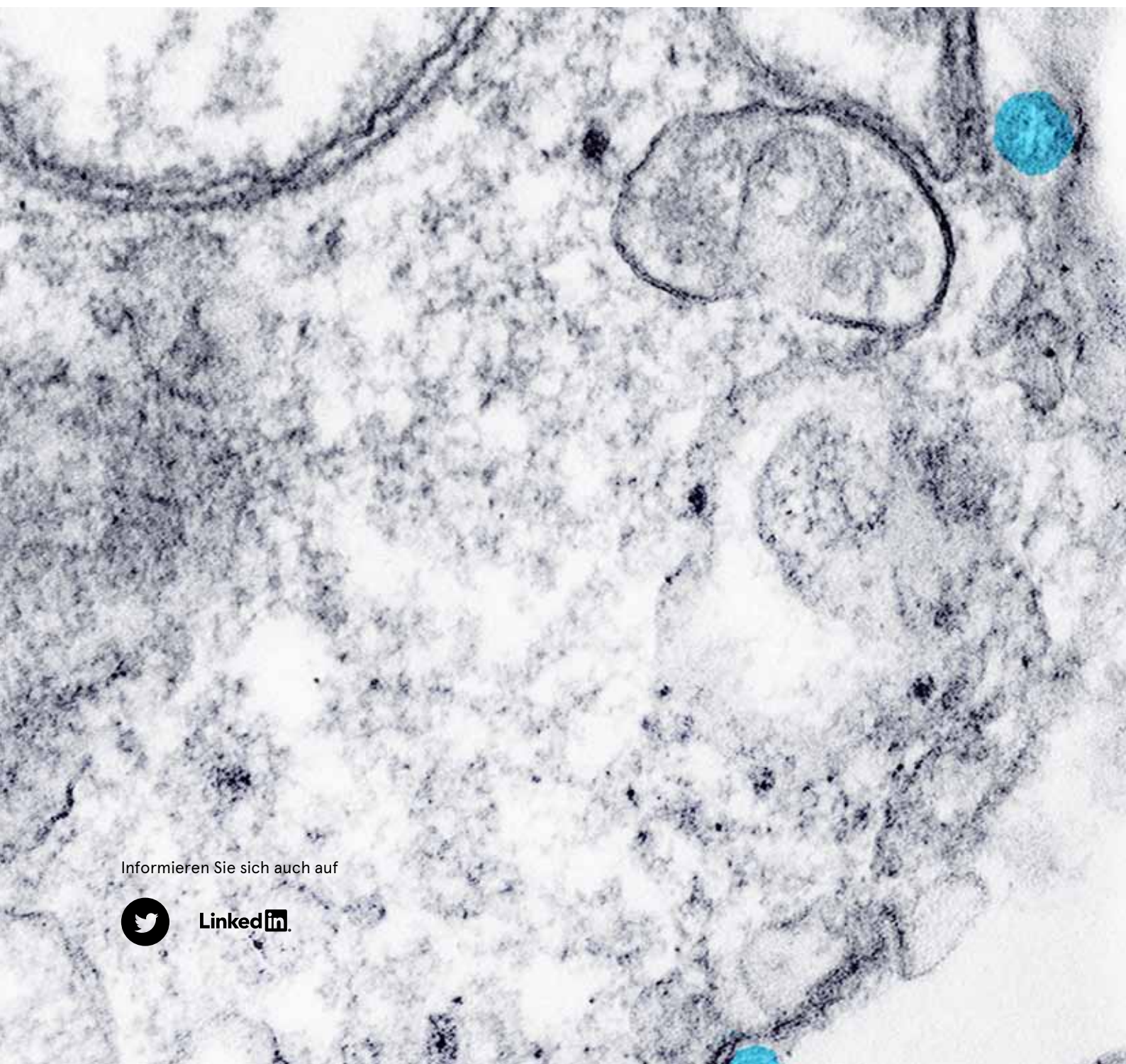
Inhoffenstraße 7

38124 Braunschweig

info@dzif.de

www.dzif.de

© August 2022



Informieren Sie sich auch auf



Linked 