

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

- **Institut für Experimentelle Infektionsforschung: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**
- **Abteilung Experimentelle Virologie: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**
- **Institut für Infektionsimmunologie: Prof. Dr. Tim Sparwasser**
- **Abteilung Pathophysiologie bakterieller Biofilme: Prof. Dr. Susanne Häußler**

Tel.: 0511 / 220027-0 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

TWINCORE, das Translationszentrum von HZI und MHH

TWINCORE, Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH ist eine Gemeinschaftseinrichtung des Helmholtz-Zentrums für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig und der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Das Ziel von TWINCORE ist es, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter dem Gesichtspunkt der Translationsforschung zu fördern und weiterzuentwickeln. Dabei soll die translationale Forschung so interpretiert werden, dass einerseits neueste Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung leichter ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, dass offene Fragen aus der klinischen Praxis zur Kenntnis der Forscher gelangen und im Rahmen von Forschungsprojekten untersucht werden. Ein wichtiger Teil der Arbeit am TWINCORE ist auch die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. Insbesondere im Vorfeld früher klinischer Prüfungen treten vermehrt komplexe Fragen auf wie z.B. die Aussagekraft von Tierexperimenten für die Bestimmung der Sicherheit und Effizienz neuer Arzneimittel. TWINCORE trägt dazu bei, dass neue Behandlungsoptionen zur Prophylaxe und Therapie von Infektionserkrankungen erarbeitet werden, und dass im Vorfeld der Erprobung neuer Ansätze im Menschen eine solide wissenschaftliche Basis zur Minimierung von Risiken erarbeitet wird.

Die Forschung am TWINCORE fokussiert sich auf die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Weiterhin sollen neue vorklinische Modelle erarbeitet werden. Am TWINCORE haben sich Laboratorien etabliert, in denen Experimente bis zur Sicherheitsstufe S3** durchgeführt werden können. Vom 20.- 22. Oktober 2011 fand zusammen mit dem SFB900 das 3. TWINCORE-Symposium „Establishment and Control of Chronic Infections“ mit zahlreichen in- und ausländischen Sprechern und Gästen statt. Am TWINCORE hat sich neben dem TWINCORE-Symposium ein vielfältiges Vortragsprogramm etabliert, in dem Translationsforscher und Grundlagenforscher über ihre Ergebnisse referieren. Weiterhin werden inzwischen regelmäßig Vorträge am HZI elektronisch in den Vortragsaal von TWINCORE übertragen. Im Folgenden sind die 4 Forschungsfelder von TWINCORE skizziert.

Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen

Im Rahmen einer entwicklungsgeschichtlich meist sehr weit zurückreichenden Koevolution von Erregern und ihrem Wirt haben sich komplexe Überlebensstrategien sowohl der Wirts- als auch der Erreger-Populationen herausgebildet. Auf der Zellebene spielen dabei intrinsische Immunmechanismen eine Rolle. Am TWINCORE untersuchen wir den

Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften das Wahrnehmen von „Gefahrensignalen“ durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender Immunität spielt. Mechanismen der PRR-vermittelten Stimulation angeborener Immunmechanismen und die Konsequenzen dieser Aktivierung auf die erregerspezifisch erworbene Immunität werden intensiv erforscht. Bei diesen Arbeiten werden sowohl akute als auch chronische Infektionsverläufe und die damit verbundenen entzündlichen Reaktionen untersucht. Pathogene haben verschiedene Strategien entwickelt, um die Wirtsimmunität zu unterwandern. Es werden Pathogen-kodierte Faktoren gesucht, die Immunantworten modulieren. Darüber hinaus wird der Einfluss regulatorischer sowie inflammatorischer T-Zellen auf den Verlauf von Infektionen untersucht.

Neue Pathogen-Inhibitionsmechanismen

Nach dem überwältigenden Erfolg von Antibiotika bei der Behandlung von bakteriellen Infektionen, wurden in den letzten Jahrzehnten wichtige Durchbrüche bei der Entwicklung antiviraler Substanzen erzielt. Neue Ansätze zur Hemmung der Erregervermehrung werden am TWINCORE gesucht. In Zusammenarbeit mit dem HZI und der Universität Hannover werden biologische Substanzbibliotheken hinsichtlich anti-viral und anti-bakteriell wirksamer Substanzen untersucht. Dazu werden innovative Zellkulturmethoden eingesetzt, die z. B. die gezielte Suche nach Inhibitoren der Hepatitis C Virus (HCV) Replikation erlauben. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Suche nach Inhibitoren der Ausbildung bakterieller Biofilme, die bei chronischen Infektionsverläufen auftreten können. Ebenso werden neue Gentherapie-Ansätze zur Behandlung von Infektionskrankheiten gesucht. Darüber hinaus wird geprüft, ob pathogenkodierte Immunmodulatoren potentielle Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze darstellen.

Neue Impfstrategien

In der breiten Öffentlichkeit werden „Impfungen“ als eine der erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften wahrgenommen. Dennoch gibt es weiterhin zahlreiche Infektionskrankheiten, für die keine Schutzimpfung zur Verfügung steht. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien entwickelt. Neben der Untersuchung virusähnlicher Partikel zum Einsatz als Impfvektoren spielt dabei die in vivo Beladung spezifischer dendritischer Zellen mit Antigenen eine Rolle. Eine interessante Option ist die Verstärkung von Immunantworten durch die Beeinflussung regulatorischer T-Zellen. Es gibt derzeit nur wenige zugelassene Hilfsstoffe zur Verstärkung von Immunantworten nach Impfung. Solche Hilfsstoffe, die auch als Adjuvantien bezeichnet werden, werden zusammen mit Partnern aus der Biotech und am HZI untersucht. Weiterhin wird erforscht, ob Zytokine als natürliche Hilfsstoffe bei ausgewählten Impfprotokollen eine Rolle spielen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Analyse der Mechanismen, die die Induktion lang anhaltender IgG-Antworten unterstützen.

Neue vorklinische Modelle

In der Grundlagenforschung entwickelte neue therapeutische oder prophylaktische Ansätze müssen umfangreichen vorklinischen Tests unterzogen werden, bevor Studien am Menschen vorgenommen werden dürfen. Am TWINCORE werden neue Modelle entwickelt, die eine verbesserte Vorhersage im Hinblick auf die Reaktionen im Menschen ermöglichen. Dabei stellt die Humanisierung von Mäusen einen vielversprechenden Ansatz dar. Dabei können einerseits Mäuse mit menschlichen Zellen behandelt werden, um die Entwicklung von Bestandteilen des menschlichen Immunsystems oder der menschlichen Leber in den Tieren zu ermöglichen. Zum anderen werden auch genetische Humanisierungen von Mäusen zum Beispiel durch bakterielle künstliche Chromosomen (BAC)-vermittelte Transgenese vorgenommen. Auf diese Art werden menschliche Rezeptoren und in der menschlichen Bevölkerungen gelegentlich auftretende Varianten von Rezeptoren exprimiert, um so ihre Funktion in Tiermodellen zu untersuchen. Eine weitere Thematik ist

die Untersuchung von Effekten, die durch die konstanten Anteile von Antikörpern vermittelt werden. Dieses Thema ist auch für die Entwicklung neuer therapeutischer monoklonaler Antikörper relevant.

Arbeitsgruppen am TWINCORE

TWINCORE ist im August 2008 feierlich eingeweiht worden. Seit 2009 sind alle wichtigen Leitungspositionen besetzt. Derzeit arbeiten am TWINCORE Prof. Kalinke als Geschäftsführender Direktor von TWINCORE und als Direktor des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung, Prof. Pietschmann als Leiter der Abteilung für Experimentelle Virologie, Prof. Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunologie und Frau Prof. Häußler als Leiterin der Abteilung für Pathophysiologie Bakterieller Biofilme. Weiterhin ist die von Prof. Ott geleitete Translationale Forschungsgruppe für Zell- und Gentherapie am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von Herrn Prof. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH, an das TWINCORE entsandt worden. Zum Jahresende 2011 arbeiteten insgesamt 130 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.