

TWINCORE

Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung GmbH

■ **Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**

■ **Institut für Experimentelle Infektionsforschung: Prof. Dr. Ulrich Kalinke**

■ **Institut für Experimentelle Virologie: Prof. Dr. Thomas Pietschmann**

■ **Institut für Infektionsimmunologie: Prof. Dr. Tim Sparwasser**

■ **Institut für Molekulare Bakteriologie: Prof. Dr. Susanne Häußler**

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

- Keywords: translationale Infektionsforschung, intrinsische Immunität, angeborene Immunität, adaptive Immunität, humane Immunzellen, Hepatitis C Virus, Herpesviren, Pseudomonas aeruginosa, vorklinische Modelle, innovative gentechnisch veränderte Mausmodelle, dendritische Zellen, regulatorische T-Zellen

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). TWINCORE verfolgt das Ziel, die herausragenden Expertisen von HZI und MHH im Bereich der Infektionsforschung in einem gemeinsamen Zentrum unter besonderer Berücksichtigung 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 weiterer Aspekt ist die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit regulatorischen Fragen im Zusammenhang mit der Beantragung und Durchführung von klinischen Prüfungen. 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. Weiterhin sollen Forschungsergebnisse zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren eingesetzt werden.

Im Fokus der Forschungsaktivitäten am TWINCORE stehen Hepatitiden, Infekte der Atemwege, und Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Ein wichtiger Schwerpunkt stellt die Analyse von Erreger-Wirt-Interaktionen dar. Aus diesen Kenntnissen können sich neue Ansätze zur Inhibition von Erregern und zur Entwicklung neuer Impfstrategien ableiten. Weiterhin werden neue vorklinische Modelle erarbeitet. Am TWINCORE sind Laboratorien eingerichtet, in denen Experimente bis zur Sicherheitsstufe S3** durchgeführt werden können. Es existiert eine in vivo Imaging Einheit mit Computer-Tomographie (IVIS-CT von Perkin-Elmer) zur Untersuchung von Mäusen, die von Forscherinnen und Forschern des TWINCORE, der MHH und des HZI genutzt wird.

Am 3. Dezember 2015 fand das 7. TWINCORE-Symposium „Towards individualised infection medicine: highlights from different medical fields“ statt. In kurzen Impulsvorträgen haben Kolleginnen und Kollegen von der MHH, dem HZI und dem TWINCORE über Aspekte der individualisierten Infektionsmedizin in den unterschiedlichen Bereichen berichtet. Am Ende des Symposiums wurde zusammen mit dem Gründungsdirektor des Centre for Individualised Infection Medicine (CIIM) Herrn Prof. Dr. Michael P. Manns, dem Präsidenten der MHH Herrn Prof. Dr. Christopher Baum und

dem Wissenschaftlichen Geschäftsführer des HZI Herrn Prof. Dr. Dirk Heinz das CIIM virtuell gegründet. Das CIIM soll eine wichtige Brückenfunktion zwischen der translationalen Infektionsforschung und der individualisierten Infektionsmedizin übernehmen. Am TWINCORE hat sich neben dem TWINCORE-Symposium ein vielfältiges Vortragsprogramm etabliert, in dem Translations- und Grundlagenforscher über ihre Ergebnisse referieren. Weiterhin werden regelmäßig Vorträge, die am HZI stattfinden, per Videokonferenz in den Vortragssaal des TWINCORE übertragen. Im August 2015 fand im Rahmen der „Lower Saxony International Summer Academy (LISA)“ zum fünften Mal eine Sommerakademie für fortgeschrittene Master-Studentinnen und -Studenten aus der ganzen Welt statt. Der Titel der Veranstaltung war „Inflammation, Regeneration and Immunity - Basic Aspects, Novel Approaches and Experimental Models“.

Im Folgenden sind die 4 Forschungsfelder von TWINCORE skizziert.

1. 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 zellulärer Ebene spielen dabei intrinsische Immunmechanismen eine Rolle. Am TWINCORE wird der Einfluss solcher Mechanismen auf die Wirts- und Gewebespezifität von Krankheitserregern untersucht. Seit einigen Jahren ist bekannt, dass zusätzlich zur Erkennung fremdartiger Eigenschaften die Wahrnehmung von „Gefahrensignalen“ durch Mustererkennungsrezeptoren (PRR) eine zentrale Rolle bei der Induktion schützender Immunantworten spielt. Mechanismen der PRR-vermittelten Stimulation angeborener Immunmechanismen und die Konsequenzen dieser Aktivierung für die erregerspezifische erworbene Immunität werden intensiv erforscht. Bei diesen Arbeiten werden sowohl akute als auch chronische Infektionen 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.

2. 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 Leibniz Universität Hannover (LUH) werden biologische Substanzbibliotheken auf anti-viral oder anti-bakteriell wirkende Substanzen durchsucht. 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.

3. Neue Impfstrategien

„Impfungen“ gehören zu den erfolgreichsten medizinischen Errungenschaften. Dennoch gibt es weiterhin zahlreiche Infektionskrankheiten, für die keine oder nur unzureichende Schutzimpfungen zur Verfügung stehen. Daher werden am TWINCORE neue Impfstrategien untersucht. Neben der Analyse virusähnlicher Partikel 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 Immunzellen. Es gibt derzeit nur wenige zugelassene Hilfsstoffe zur Verstärkung von Impfantworten. Solche Hilfsstoffe, die auch als Adjuvantien bezeichnet werden, werden zusammen mit Partnern am HZI und in der pharmazeutischen Industrie untersucht.

4. 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 sollen. Dabei stellen neue Testverfahren mit primären humanen Immunzellen einen wichtigen Schwerpunkt dar. Weiterhin ergibt sich bei der Humanisierung von Mäusen einen vielversprechenden Ansatz. Einerseits können 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 Bevölkerung 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.

Institute und Arbeitsgruppen am TWINCORE

TWINCORE ist im August 2008 feierlich eingeweiht worden. Seit 2009 sind alle wichtigen Leitungspositionen besetzt. Inzwischen konnten am TWINCORE vier W3-Professuren etabliert werden. Am TWINCORE arbeiten somit Herr Prof. Dr. rer. nat. Ulrich Kalinke als Geschäftsführender Direktor von TWINCORE und als Direktor des Instituts für Experimentelle Infektionsforschung, Herr Prof. Dr. rer. nat. Thomas Pietschmann als Direktor des Instituts für Experimentelle Virologie, Herr Prof. Dr. med. Tim Sparwasser als Direktor des Instituts für Infektionsimmunologie und Frau Prof. Dr. med. Susanne Häußler als Direktorin des Instituts für Molekulare Bakteriologie. Weiterhin ist die von Herrn Prof. Dr. med. Michael Ott geleitete Forschungsgruppe „Cell and Gene Therapy“ am TWINCORE beheimatet. Diese Gruppe ist von der MHH Herrn Prof. Dr. med. Michael P. Manns, Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie der MHH und Gründungsdirektor des CIIM, an das TWINCORE entsandt worden. Zu Beginn des Jahres 2013 ist Herr PD Dr. med. Frank Pessler vom HZI an das TWINCORE entsandt worden, um am Institut für Experimentelle Infektionsforschung die Arbeitsgruppe „Biomarkers for Infectious Diseases“ aufzubauen. Weiterhin sind zwei Nachwuchsgruppen des HZI an das Institut für Experimentelle Virologie entsandt worden: Herr Prof. Dr. rer. nat. Eike Steinmann leitet die AG „Virus Transmission“ und Frau Juniorprof. Dr. rer. nat. Christine Goffinet die AG „Innate Immunity and Viral Evasion“. Innerhalb des Instituts für Infektionsimmunologie wird die Nachwuchsgruppe „Mucosal Infection Immunology“ von Herrn Dr. Matthias Lochner geleitet und Frau Dr. Luciana Berod baut ihre Nachwuchsgruppe „Host-Pathogen Interactions & Immunometabolism“ auf. Zum Jahresende 2015 arbeiteten insgesamt 169 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am TWINCORE.

Im Folgenden sind die Berichte der vier am TWINCORE arbeitenden W3-Professoren aufgeführt. Der Bericht der am TWINCORE arbeitenden Arbeitsgruppe von Prof. Ott ist in den Bericht der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie integriert. Auch in diesem Jahr ist der Bericht von Herrn Prof. Dr. med. Gérard Krause über seine Aktivitäten im Bereich Infektionsepidemiologie wieder angefügt. Herr Professor Krause ist ein vom HZI und der MHH gemeinsam berufener W3 Professor. Am HZI ist er Direktor der Abteilung Epidemiologie, er leitet die Arbeiten der Nationalen Kohortenstudie am CRC in Hannover und engagiert sich im Rahmen vielfältiger Forschungs- und Lehraktivitäten an der MHH.