

FORSCHUNGSBERICHT 2019/2020



Inhaltsverzeichnis

Vorwort 4

Magazin

Wechsel an der Spitze des Leibniz-Lungenzentrums 8
 Sondertatbestand Lungengesundheit 18
 Aufbau einer COVID-19 Teststation 24
 Media-/Press-Clips 2019/2020 27
 Best of 2019 28
 Best of 2020 34

Borstel schafft Wissen

Seven at one blow –
 therapeutic targeting of a unique cytokine receptor 42
 Closing Gaps in Allergy and Asthma Research 46
 The story of tuberculosis treatment continues 50
 Staying alive – together for longer 56
 From bench to bedside 60
 Wie lautet das Zauberwort? 66
 Das Medizinische Versorgungszentrum 71
 BioMaterialBank Nord am Standort des FZB und COVID-19 72
 Das Konsilzentrum für Pulmopathologie des FZB 74

Facts & Figures

Guest Scientists 78
 Conferences / Workshops 78
 Academic Degree / Professional Qualifications 78
 National Networks 2019/2020 79
 International Networks 2019/2020 80
 Funding 2018-2020 80
 Peer Reviewed Publications 81
 Patents and Licenses 81
 Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Advisory Board 82
 Impressum 82
 Organization Chart 83



gefördert durch:



VORWORT

Sehr geehrte Leser*innen,

Der vorliegende Forschungsbericht informiert in kompakter Form über die wissenschaftlichen Aktivitäten des Forschungszentrums Borstel in den Jahren 2019 und 2020. Der Magazinteil berichtet über bewegende Ereignisse, wichtige Forschungsergebnisse und Verbundaktivitäten. Exemplarisch ausgewählte Projekte der Forschungsteams zeigen sowohl die Kernkompetenzen auf als auch die erbrachten Leistungen interdisziplinärer, kooperativer Forschung.

Auf diese Weise möchten wir nicht nur versierten Kolleg*innen, sondern auch einer breiteren Öffentlichkeit unsere wissenschaftliche Agenda näher bringen, und darüber hinaus auch die Fortschritte aufzeigen, die wir in den beiden vergangenen Jahren bei der Lösung gesellschaftlich relevanter biomedizinischer Fragestellungen erzielt haben.

Das FZB ist das Lungenforschungszentrum der Leibniz-Gemeinschaft. "Leibniz" steht in diesem Zusammenhang für anwendungs- und patientenorientierte Grundlagenforschung ("theoria cum praxi"). Unsere Lungenforschung konzentriert sich auf die Schwerpunkte "Infektionen" und "Asthma und Allergie". Die Borstel-typische ganzheitliche Betrachtungsweise, die von molekularen Strukturen bis hin zum komplexen biologischen System des Menschen selbst reicht,

Dear Readers ...

This research report provides compact information on the scientific activities of the Research Center Borstel (FZB) in 2019 and 2020. The magazine section reports on exciting events, important research results and collaborative activities. Selected projects of the research teams show both the core competencies and the achievements of interdisciplinary, cooperative research.

In this way, we would like to bring our scientific agenda closer not only to accomplished colleagues, but also to a broader public, and furthermore to demonstrate the progress we have made in the past two years in solving biomedical issues relevant to society as a whole.

The FZB is the lung research center of the Leibniz Association. "Leibniz" in this context stands for application and patient-oriented basic research ("theoria cum praxi"). Our lung research focuses on the main areas of "infections" and "asthma and allergy". This holistic approach, which ranges from molecular structures to the complex biological system of the human being itself, is the Borstel way to enable a completely new understanding of the interrelationships

ermöglicht ein völlig neues Verständnis für Zusammenhänge der Krankheitsentstehung und von Gesundungsprozessen. Dies ist die Grundlage für Innovationen in Diagnostik und Therapie.

Anfang 2019 wurde das FZB von einer externen, international besetzten Expertenkommission begutachtet. Der Forschungsleistung wurde ein "sehr gut bis exzellent" attestiert. Das FZB sei strategisch hervorragend positioniert und langfristig in Drittmittel-geförderten Netzwerken eingebunden. Die umfangreiche finanzielle Unterstützung durch die Zuwendungsgeber bei Infrastruktur- und Baumaßnahmen hat außerdem den Forschungsstandort Borstel für die nächsten 30 Jahre gesichert. Bei allem "Corona-Blues" des Jahres 2020: das Forschungszentrum mit seiner Medizinischen Klinik spielt in der wissenschaftlichen Champions League!

Nicht zuletzt die Corona-Pandemie hat indes deutlich gemacht, dass eine exzellente Gesundheitsforschung zum Nutzen der Gesellschaft zwingend die enge Zusammenarbeit von Forschung und Klinik benötigt. Borstel ist ein Paradebeispiel dafür, dass dies – trotz

krankenhausökonomischer Zwänge – hervorragend funktionieren kann. Wir sind stolz auf diesen Gemeinschaftsgeist und auf die hervorragende Arbeit unserer Mitarbeiter*innen. Ein herzlicher Dank gilt allen Freund*innen und Förderern aus Wissenschaft, Politik und Wirtschaft. Mit Ihrer Unterstützung blicken wir optimistisch in die Zukunft!

Stefan Ehlers

*Susanne Krauss-Etschmann, Barbara Kalsdorf, Holger Heine,
Christoph Lange, Stefan Niemann, Ulrich Schaible*

of disease development and recovery processes. This is the basis for innovations in diagnostics and therapy.

At the beginning of 2019, the FZB was reviewed by an external, international commission of experts. The research performance was rated "very good to excellent". The FZB was considered strategically well positioned and highly integrated in third-party funded networks in the long term. Moreover, the extensive financial support provided by the funding agencies for infrastructure and construction measures has secured Borstel as a research location for the next 30 years. Despite all the "Corona blues" of 2020: the research center with its medical clinic indeed plays in the Champions League of Science!

The Corona pandemic has made it abundantly clear that excellent health research for the benefit of society requires close cooperation between research and clinic. Borstel is a prime example of how this

can successfully work- despite economic constraints in healthcare. We are proud of this community spirit and the excellent work of our employees. Our heartfelt thanks go to all our friends and supporters from science, politics and business. With your support, we look to the future with optimism!

Stefan Ehlers

*Susanne Krauss-Etschmann, Barbara Kalsdorf, Holger Heine,
Christoph Lange, Stefan Niemann, Ulrich Schaible*

MAGAZIN







Wechsel an der Spitze des Leibniz-Lungen- zentrums

**Fragen des neuen
an den scheidenden
Zentrumsdirektor:
Was bleibt?**



Ulrich E. Schaible übernahm am 1.4.2021 das Amt des Zentrumsdirektors von Stefan Ehlers, der das FZB seit Mai 2012 geleitet hatte. Während der vielen "Übergabe"-Runden im Januar und Februar 2021 kamen u.a. folgende Fragen auf:

UES: 2010 befand sich das Zentrum wegen des wissenschaftlichen Fehlverhaltens einer damaligen Direktorin in einer schweren Krise. Daraus entstand auch Druck, das FZB in seiner Struktur neu zu denken. In der Rückschau war es eine, Deine mutige Entscheidung als Zentrumsdirektor, hierbei die Führung zu übernehmen. Doch war das auch für Dich persönlich eine gute Entscheidung?

SE: Auf jeden Fall! Mit 55 noch einmal eine ganz neue Herausforderung anzunehmen war sinnvoll und vom Zeitpunkt her passend. In Beratungen zwischen den damaligen Direktoren und deren Stellvertretungen, auch mit einer externen Organisationsberatung, entstand das Konzept, das gesamte Zentrum neu zu strukturieren, wobei die Abteilungen im Sinne funktioneller wissenschaftlicher Handlungsstränge von Programmbereichsdirektor*innen geleitet werden sollten, an der Spitze des gesamten Zentrums jedoch ein*e Zentrumsdirektor*in stehen sollte, der*die hauptamtlich (d.h. "uneigennützig" und ohne eigene "Abteilungsinteressen") die Gesamtstrategie des Zentrums entwickeln und vertreten sollte. Damals wollte außer mir niemand diese Position einnehmen.



Mir schien, dass eine Reihe von Problemen, die das Zentrum aufgehäuft hatte (u.a. veraltete bauliche Infrastruktur, mangelnde Einbindung der Klinik, "Versäulung" der Abteilungen, Kommunikationsdefizite), auch darauf zurückzuführen waren, dass die jeweilige Geschäftsführung (damals wurde nach 3 Jahren unter den Direktor*innen rotiert) aufgrund ihrer wissenschaftlichen Aufgaben schon so sehr ausgelastet waren, dass eine langfristige Strategieplanung, die ja damit einhergeht, Problemfelder aktiv aufzudecken und oftmals zeitaufwändig anzugehen, ins Hintertreffen geriet. Nur zu oft waren die rotierenden Direktor*innen froh, ihre Zeit ohne große akute Probleme überstanden zu haben und haben auf diese Weise langfristige Vorhaben gescheut. Mich hat dabei besonders gereizt, in der neuen Funktion den besonderen atmosphärischen Charakter von Borstel weiterzuentwickeln: Gemeinschaftsgeist, Kooperativität, wissenschaftliche und strategische Inhalte vor Machtansprüchen einzelner Personen. Denn wissenschaftlicher Erfolg hängt meines Erachtens sehr davon ab, wie sehr man sich mit seinem Arbeitsort und der Unternehmensphilosophie identifiziert, und den "Standortvorteil" von Borstel wollte ich auf diesem Gebiet ausbauen. Das war manchmal mühsam, aber zum größten Teil erfolgreich, und heute bin ich stolz auf vieles, was erreicht werden konnte. Doch, ja: insgesamt war ich viele Jahre sehr zufrieden, ja glücklich in meiner Position.

UES: Der Zentrumsdirektor am FZB muss laut Satzung "hauptamtlich" tätig sein. Du hast damals Deine Forschungsgruppe aufgegeben, um Dich Deiner neuen Aufgabe voll und ganz zu widmen. Ich habe mich ja dagegen entschieden, und werde weiterhin "nebenamtlich" meine Forschungsgruppe behalten, in der Hoffnung, dass ich dies alles dann auch sinnvoll und effektiv unter einen Hut bringen kann. Wie hast Du Dich dabei gefühlt? Hat Dir im Nachhinein betrachtet die aktive Forschung dann doch etwas gefehlt ?

SE: Anfangs ist mir das gar nicht so schwergefallen, wie ich zuerst gedacht hatte. Ich war damals, nach den Standardkriterien Impact-Faktoren und Drittmittelinwerbungen, ja sehr erfolgreich als Forschungsgruppenleiter am FZB, aber ich hatte auch immer das Gefühl, dass ich nicht wirklich genial oder innovativ genug als Forscher war – eher solide obere Mittelklasse, mit ein paar originellen Ideen, aber nicht dem Biss der wirklich großen Entdecker*innen. Aber ich war immer auch sehr ungeduldig und konnte mich mit der Dauer von Experimenten (vor allem im murinen Aerosolmodell der Tuberkulose!) und der Notwendigkeit,

viele Modifikationen vorzunehmen, um ein Ergebnis wirklich von allen Seiten abzusichern, nie richtig anfreunden. Andererseits konnte ich gut strukturieren und organisieren, und ich war in der Lage, in Anträgen und Manuskripten Argumente überzeugend zu formulieren. In großen Verbänden, z.B. bei der Konzeptentwicklung für den Exzellenzcluster "Inflammation at Interfaces" und beim Erstantrag für eine Thematische Einheit "Tuberkulose" im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung war ich federführend beteiligt, und diese Aufgabe, Möglichkeiten und Räume für gute Wissenschaft zu schaffen und zu gestalten, hatte mir Spaß gemacht. Da war der Wechsel zum "hauptamtlichen" Wissenschaftsorganisator und -strategen naheliegend.

Auf Dauer habe ich dann schon bemerkt, dass mir etwas fehlt. Von mir gänzlich unvermutet stellte sich heraus, dass ich in meiner kleinen Forschungsgruppe doch so ziemlich alle Probleme lösen konnte, die auftraten – sei es über Drittmittelfinanzierungen oder über natürliche Autorität und persönliche Ansprache. Als Zentrumsdirektor lernte ich indes bald Herausforderungen kennen, die in ihrer Komplexität kaum lösbar waren und vor allem: einen noch längeren Atem brauchten, als selbst Tuberkulose-Experimente erfordern! 90% der Probleme werden von 10% der Beteiligten verursacht, aber diesen steht man oft hilflos und ohnmächtig gegenüber! Auch stellte sich heraus, dass wissenschaftliche Diskussionsbeiträge über Mechanismen oder Moleküle intellektuell spannend waren, was man von Programmbudgets oder manchen Kuratoriumssitzungen nicht gerade sagen konnte. Und was ich an verlässlichen Vertrauensbeziehungen mit Zuwendungsgebern, Universitätsleitungen oder in der Leibniz-Gemeinschaft aufbauen konnte, fehlte zunehmend in der wissenschaftlichen Community, wo, wer nichts Innovatives publiziert, nicht wirklich ernst genommen wird.

Die Hauptamtlichkeit ist daher ein zweischneidiges Schwert. Ich habe sie immer für nötig gehalten, weil ich selbst z.B. bei dem zu bewältigenden Aufgabenspektrum nicht gewusst hätte, woher ich die Zeit für kreatives Wissenschaftsdenken und verantwortungsvolle Leitung einer Forschungsgruppe hätte hernehmen sollen. Die aktive Forschung aufzugeben schien mir der Preis dafür zu sein, ein ganzes Forschungszentrum so zu positionieren, dass bessere Forschung möglich war. Für mich geht das unterm Strich auch in Ordnung: man kann nicht alles haben! Du hast ja jetzt einen anderen Weg gewählt und Dir ausbedungen, im "Nebenamt" Deine Forschungsgruppe weiter zu führen. Ich wünsche Dir möglichst ruhige Zeiten, damit das gelingt, weil es ja auch so etwas wie ein Testlauf dafür ist, wie zukünftig die Position der Zentrumsdirektion möglichst attraktiv für aktiv forschende Wissenschaftsmanager*innen ausgestaltet werden soll.

UES: Deine Amtszeit als Zentrumsdirektor war jedenfalls für das FZB äußerst erfolgreich und gewinnbringend. Du hast die finanziellen Zusagen für zwei Laborneubauten - das Respiatorium und den NRZ Neubau - errungen, und die beiden Sondertatbestände "Personalisierte Medizin" und "Lungengesundheit" erfolgreich eingeworben. Dadurch hast Du für das FZB den Kernetat um ca. 4 Millionen Euro, also ca. um 20%, steigern können. Und dann ist das FZB noch mit Bestnoten aus den Evaluierungen 2012 und, noch deutlicher, 2019 herausgekommen. Was war in dieser Zeit Dein ganz persönliches Highlight ?

SE: Es ist natürlich schon ein außerordentlich befriedigender Moment, wenn von der Expertenkommission explizit anerkannt wird, dass am FZB gruppenübergreifend und interdisziplinär Themenfelder der pneumologischen Forschung angegangen werden, dass also das Institut gesamtstrategisch sehr gut aufgestellt ist und nicht nur aufgrund von zweifellos wichtigen Höchstleistungen einzelner Wissenschaftler*innen. Außerdem: 2 Sondertatbestände einzufahren – das ist schon phänomenal gut gelaufen! Publikationsleistung und Drittmittelwerbung beweisen: das FZB spielt heute in der Champions League – darauf kann nicht nur ich stolz sein.

Ein besonderes Highlight ist für mich die langfristige Sicherung des Forschungsstandorts Borstel durch die Einwerbung von insgesamt knapp 70 Millionen Euro für die Forschungsneubauten – aber man darf hierbei nicht vergessen, dass dieser Erfolg vor allem eine Teamleistung war, und dass jetzt bei der erfolgreichen Realisierung der Bauvorhaben vor allem dem "Baudirektor" Frank Petersen und beim NRZ der Projektleiterin Susanne Homolka entscheidender Dank gebührt.

In diesem Zusammenhang: am meisten berührt hat mich über die Jahre hinweg, dass ich in Borstel viele hochmotivierte, begeisterungsfähige und begeisterte Menschen kennengelernt habe, auf die man sich immer verlassen konnte, wenn es um Änderungsprozesse ging. Auf diese Weise ließ sich in den letzten 10 Jahren ein beschleunigter Kulturwandel vollziehen, und es wurde immer deutlicher, dass Transparenz und Kommunikation auf Leitungsebene mindestens genauso bedeutsam sind wie Neugierde und Fachkompetenz, wenn eine relativ kleine Forschungseinrichtung wie das FZB im Wettbewerb bestehen soll. Alles hängt auch hier ein bisschen mit allem zusammen: Gleichstellungs- und Vereinbarkeitsthemen, transparente Informationsflüsse, die Möglichkeit an Entscheidungen zu partizipieren – all das kann man nicht nebenher abhandeln, weil angeblich nur Impactfaktoren

und Drittmittelsummen zählen. Es ist ein Gesamtpaket, bei dem die Wertschätzung des Faktors Mensch in Borstel in meiner Wahrnehmung eine größere Rolle spielt als anderswo – es macht mich froh, dass es gelungen ist, hier eine Bewusstseinsänderung herbeizuführen, und ich hoffe, dass manches davon unumkehrbar ist und die Zukunft Borstels nachhaltig positiv beeinflussen wird.

UES: Du hast die Aufgabe übernommen, einen großen und trägen Dampfer auf den richtigen Kurs zu bringen. Das gibt immer auch Gegenwind und erzeugt erhebliche Reibungsverluste. In einem Ozean, in dem Realpolitik, wirtschaftliche Zwänge und Eigeninteressen Anderer mächtigere Kräfte erzeugen als es die exzellente Wissenschaft am FZB kann (obwohl man sich das in Zeiten einer Pandemie mit einem Atemwegserreger kaum mehr vorstellen kann), ist es schwierig und frustrierend, seinen Kurs zu halten. Gab es in den Jahren auch Zeiten, wo Du alles hättest hinschmeißen können?

SE: Natürlich. Es ist auch ein nervenaufreibender Job, bei dem man sich oft machtlos fühlt, wenn man mit rationalen Argumenten oder einer offenen, ehrlichen Umgangsweise nicht durchdringt und z.B. Machtspielchen in Gremien oder dem Gegenwind von stärkeren Institutionen ausgeliefert ist. Da ich vom Typ her alles immer sehr ernst nehme, hat es mich persönlich betroffen gemacht, als die Berufung der Nachfolge des Medizinischen Direktors ohne nennenswerte Gegenwehr der Universität Lübeck einfach von wenigen Personen aus ganz persönlichen Ambitionen heraus torpediert werden konnte. Auch die gegenwärtige Situation der Klinik trifft mich hart, weil ich seit Jahren bei den Zuwendungsgebern nicht nur auf die Schwierigkeiten der Bewirtschaftung einer kleinen Klinik hingewiesen habe, sondern auch Vorschläge unterbreitet habe, wie man durch Anerkennung der Klinik als "Forschungsklinik" – die immerhin die Behandlung der M/XDR-Tuberkulose revolutioniert hat und jetzt in internationalen Konsortien neue Therapie-Strategien zur Behandlung der Tuberkulose erprobt – kreative Argumente für zusätzliche finanzielle Mittel finden kann. Ich habe dabei – vielleicht naiverweise- unterschätzt, wie sehr wir gegen einen bundes- und landespolitischen Strom anschwimmen, und ich konnte und wollte mich einfach nicht damit abfinden, dass dem FZB Lösungen übergestülpt werden sollten, die eher im Interesse anderer Institutionen als der des FZB sind. Solche Konflikte haben mich schon manchmal um den Schlaf gebracht.

UES: Im Rückblick ist man ja oft sehr viel schlauer und würde mit bestimmten Situation ganz anders umgehen. Welche Entscheidung würdest Du heute denn anders treffen ?

SE: Heute würde ich den Vertrag mit dem UKSH, der letztlich die Berufung auf eine gemeinsame W3 Pneumologie mit der Uni Lübeck für Bewerber*innen unattraktiv gemacht hat, anders formulieren. Natürlich hat das ganze Direktorium dem Vertrag damals zugestimmt, aber irgendwie wurmt es mich schon, dass ich die Konsequenzen nicht in ihren aller negativsten Ausprägungen vorhergesehen habe. Auch einige Personalentscheidungen, an denen ich während meiner Amtszeit beteiligt war, hätte ich aus heutiger Sicht lieber vehementer in Frage stellen sollen.

UES: Vor 10 Jahren haben wir die Leitungsstruktur des FZB grundlegend verändert. In meiner eigenen Einschätzung würde ich sagen, unser Kollegium hat ganz gut funktioniert. Wir haben aber oft lange gerungen, viel geredet und trotzdem nicht immer zufrieden-

stellende Einigungen erreicht, sind zuletzt auch mal ohne einen Konsens in Sitzungen mit unseren Aufsichtsgremien gegangen. Würdest Du heute wieder diese Führungskonstellation empfehlen?

SE: Der Wissenschaftliche Beirat hat im Audit 2016 hervorgehoben, dass die kollegiale Führung am FZB sehr gut funktioniert und maßgeblich zum Erfolg des FZB beigetragen hat. Nach meinem Dafürhalten ist sie für ein Institut wie unseres adäquat, sollte aber tatsächlich effektiver werden: das Kollegium sollte sich nur den wirklich wichtigen, strategischen Planungen widmen, und dazu gehört einerseits, dass manche Entscheidungen, die eher kurzfristigen Charakter haben, vom Zentrumsdirektor (gfls. gemeinsam mit der Administrativen Leitung) allein gefällt werden können, und andererseits der Zentrumsdirektor auch einmal eine "deutliche Ansage" im Sinne einer Vorgabe machen kann, wenn es zu viele widerstrebende Meinungen im Kollegium gibt. Immer dann, wenn die Geschlossenheit des Führungsgremiums bröckelt, kommt es zu Fehlentwicklungen, die später nur schwer korrigierbar sind. Im Nachhinein betrachtet hätte ich mir in solchen Situationen eine größere "Richtlinienkompetenz" für den Zentrumsdirektor ausbedingen sollen.





UES: Du betonst immer wieder, dass Du auf die Unterstützung von Menschen in Deinem Stab aber auch Personen außerhalb Borstels vertrauen konntest. Wem möchtest Du besonders danken?

SE: Ich konnte mich immer auf Stabsstellen, wie z.B. die Vorstands- und Wissenschaftsreferentin Bettina Brand, hundertprozentig verlassen. Andere Stabsstellen, wie die Gleichstellungsbeauftragte Nina Grohmann oder die Sozialreferentin Ulrike Schroer, haben außerordentlich proaktiv Verbesserungsvorschläge gemacht und den Weg für die Zentrumskultur, wie wir sie heute am Zentrum haben, erst geebnet; auch Frank Petersen war mir ein kluger Ratgeber im Kollegium, der immer das Zentrumsinteresse im Blick hatte. Im Land war es wichtig, mit Staatssekretär Dr. Oliver Grundei ein enges Vertrauensverhältnis zu haben – unsere Telefonate morgens um 7.45 Uhr, wenn er zur Arbeit nach Kiel fährt, waren immer informativ, konstruktiv, lösungsorientiert – kurzum: besser kann der Austausch zwischen Direktor und Kurator eigentlich gar nicht gehen. Und im BMG waren Herr Floren und Herr ("Charly") Schulze einfach eine Bank, bei denen man Zukunftsnotwendigkeiten immer ganz offen ansprechen konnte und die sich dann mit einem Grad an Verbundenheit mit dem Zentrum und seinem Forschungskonzept, den ich für Finanzfachleute nicht für möglich gehalten hätte, aufgemacht haben, eine Finanzierungsmöglichkeit zu finden. Aber es ist immer ein Fehler, einige Personen besonders herauszupicken: die Zusammenarbeit mit dem Kollegium, dem Betriebsrat, dem

Kuratorium und dem Wissenschaftlichen Beirat waren durchweg sehr von gegenseitigem Respekt und dem Willen, das Beste für die Entwicklung des Zentrums zu erreichen, geprägt.

UES: Du hast immer den besonderen Borstel-Geist beschworen. In der Zeit nach dem Borsteler Wissenschaftsskandal war er Garant für die Neugestaltung und die Resilienz des Instituts und seiner Mitarbeitenden. Wie würdest Du ihn heute beschreiben? Hättest Du Bedenken, dass er verloren gehen könnte, und wie können wir ihn bewahren ?

SE: Anstand und Integrität fallen mir als wichtigste Eigenschaften Borstels ein, neben dem Gemeinschaftsgeist, den ich schon erwähnt habe. Es ist falsch, aus taktischen Gründen über das unanständige Verhalten anderer zu schweigen, etwa weil man schwächer ist oder sich unterlegen fühlt – die Wahrheit wird sich letztlich immer durchsetzen, aber es kann dauern, bis alle merken, wer der Falschspieler ist.

Borstel steht nach außen verlässlich, verbindlich, belastbar grundehrlich da. Borstel ist wie Phoenix aus der Asche in Sachen "Gute wissenschaftliche Praxis" zum Vorzeigemodell ge-

worden. Die damit verbundene Fähigkeit zur Selbstreflektion und Selbstkritik sowie unsere Integrität als Wissenschaftler*innen oder wertschätzende Leitungspersonen und Dienstleistende hebt uns heraus, aber leider sind diese Werte keine Selbstläufer, sondern müssen immer wieder trainiert und vorgelebt werden. Deswegen bin ich froh, dass das Direktorium gemeinsam mit dem Personalmanagement eine qualitativ hochwertige Führungskräftebildung organisiert hat, in der über die nächsten 2 Jahre hinweg diese Definition (und Einübung) Borsteler Werte thematisiert wird. Denn es ist und bleibt wahr: der Fisch stinkt gerne mal vom Kopfe her, und wenn die Borsteler Werte, wie Achtsamkeit, Verlässlichkeit, Fairness und Transparenz, nicht "von oben" vorgelebt werden, wird eine Erosion eintreten. Ein gutes Stück Verantwortung für die Zukunft des Borstel-Geistes ruht jetzt auf Deinen Schultern!

UES: Du hast doch sicher wichtige Tipps und Ratschläge, auf was wir in der Zukunft achten müssen, um Borstel weiterhin erfolgreich gegen alle Widrigkeiten auf Kurs zu halten? Welche Gefahren für Borstel siehst Du in den Untiefen der Wissenschaftspolitik lauern?

SE: Mein Rat ist zunächst mal: Gemeinsam Haltung zeigen! Das FZB hat mit dem Sondertatbestand "Lungengesundheit" ein solides finanzielles Fundament, um sich inhaltlich und personell zu erneuern: hier gilt es, wirklich die besten Köpfe nach Borstel zu verpflichten und diesen Innovationsschub ernsthaft zu nutzen. Das FZB hat für sich eine klare Forschungsagenda (Stichworte: Personalisierte Medizin, Evolutionäre Medizin mit einer großen Schnittmenge: Mikrobiomforschung) definiert – diese gemeinsame Strategie muss auch personell konkretisiert werden. Der im Rahmen der letzten Evaluierung eingeschlagene Weg, dass die Programmbereiche sich über gruppenübergreifende Themen definieren, ist goldrichtig, muss aber m.E. noch konsequenter umgesetzt werden: davon werden alle profitieren.

In den nächsten Jahren wird – neben der klinischen Anbindung des FZB – die Analyse und Reform der Leitungsstruktur große Aufmerksamkeit einnehmen. In Helmholtz-Instituten, aber auch vielen Instituten der Leibniz-Gemeinschaft, herrscht eine sog. Doppelspitze vor: eine Person für die wissenschaftliche, eine Person für die administrative Geschäftsleitung; Abteilungsleitungen sind dann in einem "Beratungsgremium" zusammengefasst. Das FZB hat sich hingegen für eine kollegiale Führungsstruktur entschieden: 4 gleichberechtigte Direktor*innen - der ZD hat

nur bei Stimmgleichheit das letzte Wort - und ein erweitertes Direktorium, das Kollegium, in dem alle wichtigen Entscheidungen beraten werden. Das ist ein schwieriges Konstrukt, da der ZD immer wieder als Klammer (sozusagen mit "integrativer Uneigennützigkeit") für die manchmal auseinanderstrebenden Tendenzen der Kolleg*innen fungieren muss. Andererseits sorgt es dafür, dass alle Teile des Zentrums Gehör finden und die Kollegiumsmitglieder alle Entscheidungen gleichermaßen mittragen, so dass die Geschäftsleitung sich nicht zu weit von der Basis abkoppeln kann. Dieses Höchstmaß an Partizipation in einem 9-köpfigen Kollegium erfordert, soll es funktionieren, ein sehr hohes Maß an Bereitschaft der Kollegiumsmitglieder, über Einzel- oder Bereichsinteressen hinauszuschauen. Wenn da nicht der Wille zur Integration und Kooperation über allem steht, kann das ganze Unterfangen am "eigennützigsten" oder "störrischsten" Mitglied scheitern. In einem sehr breit aufgestellten, methodisch wie inhaltlich heterogenen Institut wie dem FZB halte ich es dennoch für besser, die Leitungsstruktur breit abzubilden; die Alternative wäre, die Programmbereiche zunächst zusammenzuführen, zu "homogenisieren" und danach erst mit einer Doppelspitze für das gesamte Zentrum zu agieren. Wozu immer man sich auch in Zukunft entscheiden wird: mein Rat ist, dass die Wissenschaft im Leitungsgremium klar dominieren muss, nicht die Verwaltung oder gar die Krankenhausökonomie.

UES: Du sagst in letzter Zeit oft, dass jetzt auch wieder Zeit sein muss für andere Ideen und Führungsstile, aber eigentlich ist man ja nie fertig, mit so einem großen Projekt wie das Forschungszentrum Borstel. Die Baustellen, echte und im übertragenen Sinne, hören ja nie auf. Welches Thema hättest Du gerne noch zu Ende geführt bzw. welches Problem noch gelöst ?

SE: Ich bin schon erschüttert, dass es nicht gelungen ist, eine eindeutige Bestandsgarantie für die Klinik hier vor Ort von den Zuwendungsgebern zu bekommen. Der Verbleib am Standort, möglicherweise in anderer Größe und mit anderem Portfolio, war für mich immer eine Existenzfrage des gesamten Forschungszentrums. Die hier etablierte Verbindung von präklinischer und klinischer TB-Forschung wird sich nicht ohne Weiteres an einen anderen Standort transferieren lassen – sie ist ein Juwel, das man schützen muss! Strategische Partnerschaften sind gut und wichtig – aber die Interessen des Standorts Borstel müssen dabei immer gewahrt bleiben, auch wenn die Politik am grünen Tisch und aus völlig wissenschaftsfernen Überlegungen heraus anders

befindet. Die dort beteiligten Personen müssen ja nicht später eine Evaluierung bestehen, in der zu Recht gefragt werden wird: wieso wurde der Unique Selling Point einer Translations-Einrichtung (Klinik) auf dem eigenen Campus aufs Spiel gesetzt? Für mich gibt es keine wirkliche Alternative zu einer Forschungsklinik auf dem Campus, aber es ist (noch) nicht gelungen, den Entscheidungsträgern in Bund und Land klarzumachen, welcher unermesslicher Schaden (im Image, atmosphärisch, für die Beschäftigten, für die Wissenschaft) dem FZB entsteht, wenn die Klinik nicht am Standort verbleibt.

UES: Für Deinen Eintritt in den Ruhestand hast Du Dir mit dem Jahr 2021, das wie 2020 durch die Corona-Pandemie geprägt ist, einen denkbar ungünstigen Zeitpunkt ausgewählt. Auch für uns, die wir Dir für Dein Wirken für Borstel gebühlich "Danke" sagen und mit Dir eine ordentliche Abschiedssause feiern wollten, lassen die Abstandregeln keine Feierlaune aufkommen. Mit welchen Gefühlen gehst Du jetzt in den Ruhestand, was werden - trotz Corona - Deine Pläne sein?

SE: Wenn es am schönsten ist, soll man bekanntlich gehen; die Evaluierung 2019 ist so überaus positiv ausgefallen, dass damals für mich der richtige Zeitpunkt gekommen war – und immer noch sieht es nicht so aus, als ob alle schon seit Monaten oder gar Jahren darauf warten, dass ich endlich gehe. Aber richtig: bei aller vorausschauender Planung habe ich SARS-CoV2 nicht vorhergesehen!

In den letzten 10 Jahren hat meine Funktion als Zentrumsdirektor mein Leben beherrscht, und ich habe eigene Talente verkümmern lassen und viel zu wenig persönliche Beziehungen außerhalb des Arbeitsplatzes gepflegt – das muss und wird sich jetzt ändern, ich freue mich aufs Reisen, aufs Sprachenlernen, aufs Neue-Leute-und-Sitten-und-Gebäude-Kennenlernen. Ich bin auch ein bisschen erschöpft von der Last der Verantwortung und muss mich wirklich einmal ordentlich regenerieren. Als Landesbeamter habe ich ja das große Privileg, unter Kürzung der Pension vorzeitig in den Ruhestand gehen zu dürfen. In meiner Position habe ich nie so viel Gehalt bekommen wie ich z.B. als Medizinischer Mikrobiologe auf dem "freien Markt" hätte verdienen können – da habe ich mir jetzt einen selbstbestimmten Ausstiegspunkt gegönnt; man weiß ja nie, wie lange man das Leben noch genießen kann. Natürlich habe ich auch ein bisschen Sorge, weil sich Ulrikes und meine Reisepläne nicht so glatt umsetzen lassen wie gewünscht. Außerdem wird man ja physisch und mental etwas unbeweglicher im Alter, aber wenn

ich mich mit 55 nochmal neu erfunden habe, dann kann ich das jetzt mit 63 auch!

Ich hätte mir natürlich gewünscht, dass mein letztes Jahr in Borstel nicht durch Corona geprägt worden wäre. Es fühlt sich alles ein bisschen "wie in Watte gepackt" an, ein Leben mit sehr gebremsten Schaum - Kommunikation und Nähe, die Borstel eigentlich ausmachen, ließen sich nur mühsam aufrechterhalten, und da ist auch die zu kleiner Berühmtheit gelangte "Corona-Mittagsbullette" kein Ersatz. Ich wollte ursprünglich mit einer echten Sause Abschied feiern (großes Fest im Zirkuszelt für alle Beschäftigten, kein wissenschaftliches Symposium), aber das geht natürlich im Lock-Down überhaupt nicht. Ein "Abschied per Videokonferenz" ist allerdings wirklich nichts für mich! Es wird mir die Interaktion mit den Borsteler*innen einfach fehlen; ich bin schon in Corona-Zeiten sozusagen "auf Entzug" und das Jahr 2020 war sicher nicht das glücklichste für meine innere Ausgeglichenheit. Da kann es ab jetzt nur besser werden im letzten Lebens-Drittel!



**Sondertatbestand
Lungengesundheit**

**Ein Jungbrunnen
für das FZB!**

Stefan Ehlers, Zentrumsdirektor





Der Senat der Leibniz Gemeinschaft hat auf Antrag des Forschungszentrums Borstel Ende 2020 beschlossen, den Kernetat des FZB ab 2021 schrittweise um bis zu 3,3 Mio. Euro jährlich aufzustocken. Damit wird eine strategische Weiterentwicklung gefördert, die eine programmbereichs-übergreifende Agenda in der Mikrobiomforschung der Lunge beinhaltet. Der Sonderetatbestand (STB) führt zu einer inhaltsgetriebenen Brückenbildung zwischen den beiden Programmbereichen am FZB und fördert damit eine einheitliche, die Stärken beider Programmbereiche nutzende gemeinsame Entwicklungslinie des gesamten Zentrums. Er ermöglicht darüber hinaus die Rekrutierung neuer Forschungspersönlichkeiten in Leitungspositionen, die die Zukunft der Lungenforschung am FZB maßgeblich gestalten werden.

Eine strategische Erweiterung des wissenschaftlichen Portfolios des FZB in Richtung "Mikrobiomforschung bei chronischen Lungenerkrankungen" war überfällig. Die Rolle des Mikrobioms bei der Pathogenese chronischer Lungenerkrankungen ist nämlich nach wie vor weitgehend unerforscht. Es gibt bisher nur wenige systematische Ansätze, die z.B. das dynamische Zusammenwirken der Mikrobiota bei Alterungsprozessen oder bei bestimmten chronischen Lungenerkrankungen untersuchen. Auch gab es bislang keine Initiativen, die eine strukturelle oder eine Antibiotika-Resistenz-analytische Komponente in die Untersuchungen einbezogen haben. Insbesondere fehlte bislang der präventive Aspekt durch Modulation des Lungenmikrobioms in experimentellen Modellsystemen.

Passgenau zu den Querschnittsthemen am Forschungszentrum

Am FZB wurden in den letzten Jahren zwei Querschnittsagenden etabliert: "Evolutionäre Medizin (EM)" und "Personalisierte Medizin (PM)". Inhalte und Entwicklungslinien dieser Agenden waren Gegenstand intensiver Beratungen auf dem letzten gemeinsamen Retreat der Forschungsgruppen Anfang 2018. Bei der EM wird unter Anwendung Darwin'scher Prinzipien das Beziehungsgeflecht zwischen Patient*in, Keim und Umwelt untersucht, um Krankheitsdisposition, -ausprägung und Virulenz- und Resistenzentwicklung bei Infektionserregern besser zu verstehen und therapeutisch zu nutzen. Bei der PM geht es darum, individuell maßgeschneiderte Diagnostik- und Therapieverfahren zu entwickeln, um v.a. komplizierte Krankheitsverläufe (z.B. bei der multiresistenten Tuberkulose) optimal zu beherrschen. Diese inzwischen zum Teil durch Drittmittel geförderten Querschnittsagenden sollen nun durch thematisch fokussierte neue

Innovationsgruppen, die noch bestehende Lücken in Expertise und Methodik füllen, die dynamische Kooperation der Programmbereiche und der Medizinischen Klinik Borstel nachhaltig gewährleisten.

Fortentwicklung der interdisziplinären Verbundforschung mit gesicherten Finanzmitteln

Der STB setzt auf Drittmittel-geförderte Forschungsprojekte im Leibniz-Wettbewerbs-Verfahren (Microbiome at the environment-epithelial interface) und in einem Leibniz-Wissenschaftscampus (Evolutionäre Medizin der Lunge: EvoLUNG, mit der CAU Kiel) auf, die beide vom FZB koordiniert werden und erste Hinweise für die dynamische Entwicklung des Lungenmikrobioms in frühen Entwicklungsphasen und unter Antibiotikatherapie gegeben haben. Auch im Exzellenzcluster "Precision Medicine in Chronic

Inflammation (2019-2025)" werden bereits Projekte unter Beteiligung des FZB bearbeitet, die die Nutzung des Mikrobioms in Diagnostik und Therapie chronisch-entzündlicher Erkrankungen zum Ziel haben.

Der STB umfasst die gesamte Bandbreite interdisziplinärer Zusammenarbeit von der Mikrobiologie, Immunologie, Molekularbiologie, über tierexperimentellen Forschungen bis hin zu Untersuchungen an klinischem Material und mit Patient*innen, die an chronischen Lungenkrankheiten leiden. Er hat zum Ziel, Präventions- und Therapiestrategien zur Verhinderung von Asthma- und COPD-Exazerbationen sowie zur Vermeidung von Resistenzentwicklungen gegen Antibiotika zu erarbeiten.

Konzeptionell steht im Mittelpunkt des STB die Mikroökologie der Lunge. Hierbei finden Interaktionen von Mikrobiomen aus der Umwelt mit Mikrobiomen der oberen und unteren Atemwege,



die zur Aufrechterhaltung einer gesunden Lunge beitragen, ebenso wie strukturelle Grundlagen des bei Erkrankung veränderten Mikrobioms besonderes Augenmerk. Hieraus entwickelte neue präventive und therapeutische Strategien sollen der Krankheitsverschlimmerung vorbeugen oder die Folgen schwerer Verlaufsformen z.B. Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) abmildern.

Neue Forschungsgruppen:

Brücken zwischen den Programmbereichen

Der STB umfasst sechs "Innovationsgruppen" und zwei "Strukturgruppen" (s. Abb. 1). Das Themenfeld "Funktionelle Mikrobiomforschung bei chronischen Lungenerkrankungen" wird durch eine gemeinsam mit der CAU Kiel berufene Professur bearbeitet und sich der durch Mikrobiom-Veränderungen

verursachte Pathophysiologie der Lunge widmen. Die Mikroökologie der Lunge wird nicht nur durch die quantitative Zusammensetzung des Mikrobioms, sondern auch durch qualitative Unterschiede in den Metaboliten einzelner Taxa des Mikrobioms in den jeweils unterschiedlichen Zusammenhängen von Gesundheit und Krankheit bestimmt. Die Analyse der Stoffwechselprodukte relevanter Bakterien in ökologischen Nischen der Lunge erfolgt in der neu eingerichteten Forschungsgruppe "Biofunktionelle Strukturen und Metabolite", die hochgereinigte Strukturen und Substanzen für weitere Forschungsgruppen am FZB bereitstellt, um deren Potenzial zu untersuchen, die Physiologie der Infekt- und Allergenabwehr in der Lunge zu beeinflussen.

Die Beschaffenheit der ökologischen Nische, d.h. die Interaktionsstrukturen am Ort der allergischen Entzündung oder Infektabwehr in der Lunge, ist Thema einer neu einzurichtenden Liaisongruppe am Center for Structural Systems Biology (CSSB) in Hamburg. Diese



Gruppe wird die einzigartigen, hochauflösenden bildgebenden Methoden dieser Partnereinrichtung nutzen, um die lokalen Bedingungen pathophysiologisch relevanter Netzwerke zwischen Mikrobiom und Organ- bzw. Organellstrukturen zu charakterisieren. Schließlich beschäftigt sich eine neue Gruppe "Evolution und Transmission des Resistoms" mit der Frage, welche Antibiotika-Resistenzen im Mikrobiom vorherrschen und wie diese in der Krankheitsdynamik bzw. unter Therapie zum Tragen kommen. Eine wichtige Aufgabe wird sein, Werkzeuge zu erstellen, die eine schnelle Diagnostik von "Mikrobiom-Transplantaten" zu entwickeln, die die Übertragung von Antibiotika-Resistenzen in Patienten weitgehend ausschließt.

Der Asthma-Allergie-Bereich wird einen neuen Schwerpunkt entwickeln und seine klinische Anbindung verstärken. Hierzu werden zwei neue Innovationsgruppen eingerichtet, die einerseits experimentelle, andererseits kliniknahe Untersuchungen bei

chronisch-obstruktiven Erkrankungen der Lunge durchführen werden. Beide Gruppen sind als Liaisongruppen mit den Universitäten Kiel bzw. Lübeck geplant: eine W2 Professur "Epigenetik chronischer Lungenerkrankungen" soll an der Universität Lübeck insbesondere den Zugang zur ALLIANCE Kohorte des Deutschen Zentrums für Lungenforschung nutzen, und eine W3 Professur "Pneumologie" an der CAU Kiel soll u.a. Infekt-exazerbierte chronische Lungenerkrankungen in Zusammenarbeit mit dem Exzellenzcluster Precision Medicine in Chronic Inflammation in den Fokus nehmen.

Die Umsetzungsstrategie erfordert den Ausbau bioanalytischer Hochdurchsatztechniken, eine erweiterte Expertise bei der systematischen Analyse komplexer Datensätze, eine umfassende Registrierung und klinische Charakterisierung der stationären und ambulanten COPD-Patient*innen der FZB-eigenen Klinik sowie internationale Implementationsstudien. Diese systemmedizinische

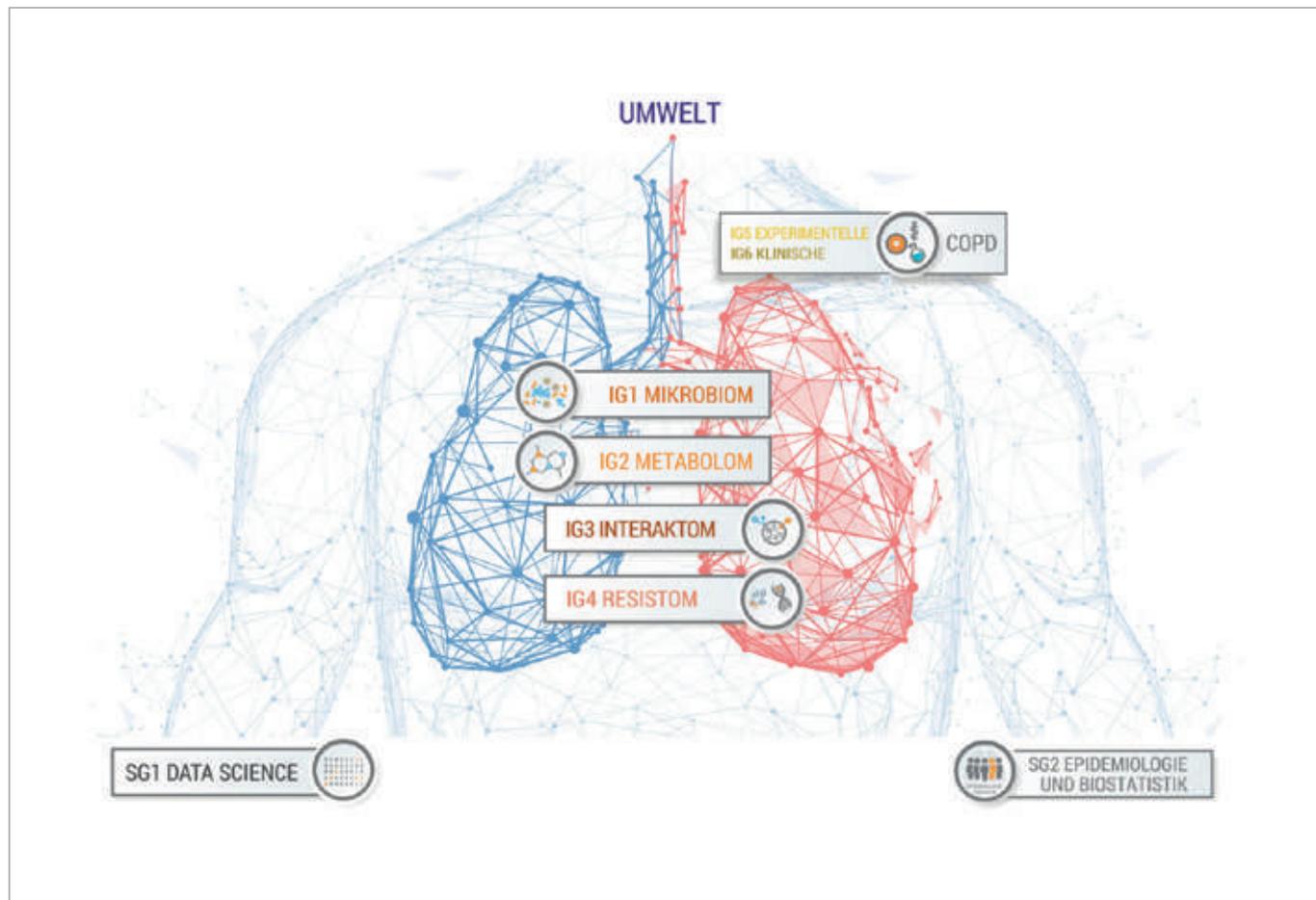


Abb. 1: Neue Innovations- und Strukturgruppen des Sondertatbestands Lungengesundheit

Fortentwicklung werden die Strukturgruppen "Data Science" und "Epidemiologie und Biostatistik" ermöglichen. Diese zentralen Einrichtungen werden eng verzahnt mit den innerhalb der Programmbereiche bestehenden Forschungsgruppen arbeiten. Für Investitionen, u.a. in der Massenspektrometrie und -skopie, der Genomsequenzierung sowie für tierexperimentelle Gerätschaften sind im vier-Jahreszeitraum insgesamt 3,4 Mio. Euro veranschlagt, auf Betriebs- und Infrastrukturkosten entfallen im Endausbau der Zusatzförderung jährlich 1,36 Mio. Euro.

Frischzellenkur für das Forschungszentrum

Bei der Evaluierung Anfang 2019 hat der STB eine zentrale Rolle gespielt, da er die Zukunftsausrichtung des Zentrums auch optisch (als Säule im Gartensaal des Herrenhauses mit vielen Verbindungen zu den am FZB bearbeiteten Themenfeldern) symbolisierte:

ein Zentralelement zwischen den Programmbereichen, das die gemeinsame Entwicklungsrichtung vorgibt (s. Abb. 2). Der Erfolg der Erneuerung des Forschungsprofils am FZB wird naturgemäß auch davon abhängen, ob sich tatsächlich ein Verjüngungseffekt bei den Forschungsgruppenleitungen und die gewünschte Erhöhung der Anzahl an Wissenschaftlerinnen in Führungspositionen realisieren lässt und wie sich die neuen Forschungspersönlichkeiten in die vorhandene Forschungslandschaft am FZB integrieren. Mit Sicherheit werden sie neue Impulse für ein innovatives gemeinsames Forschungs- und Entwicklungskonzept am FZB setzen können, die die Diagnostik, Therapie und Prävention von Lungenerkrankungen verbessern hilft. Insofern beginnt mit der Umsetzung des STB für das FZB ab 2021 auch eine neue Ära von Leitungspersonal am FZB!

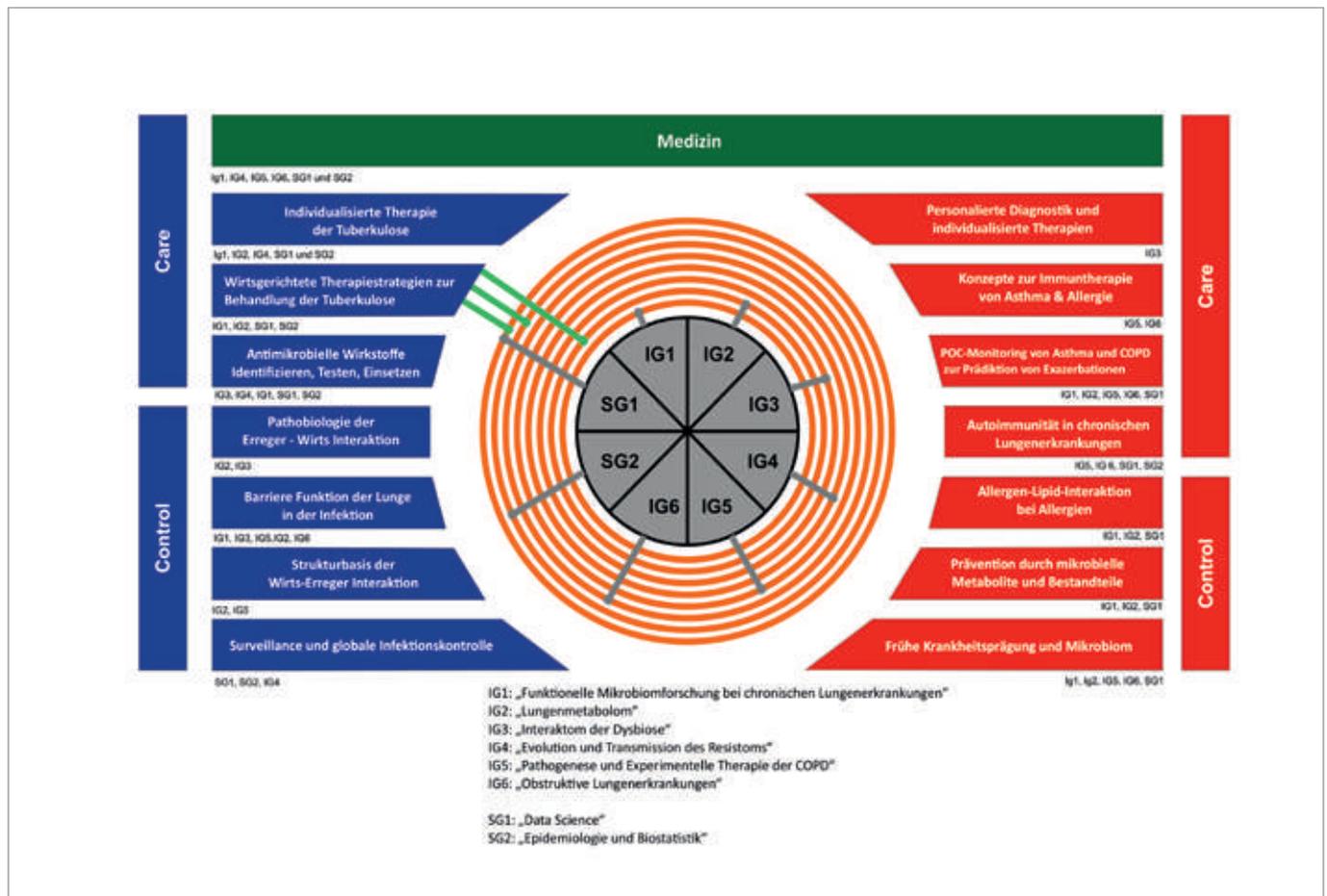


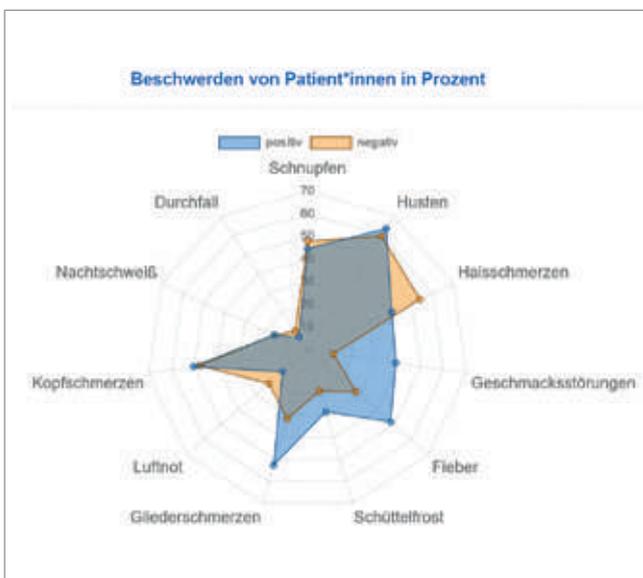
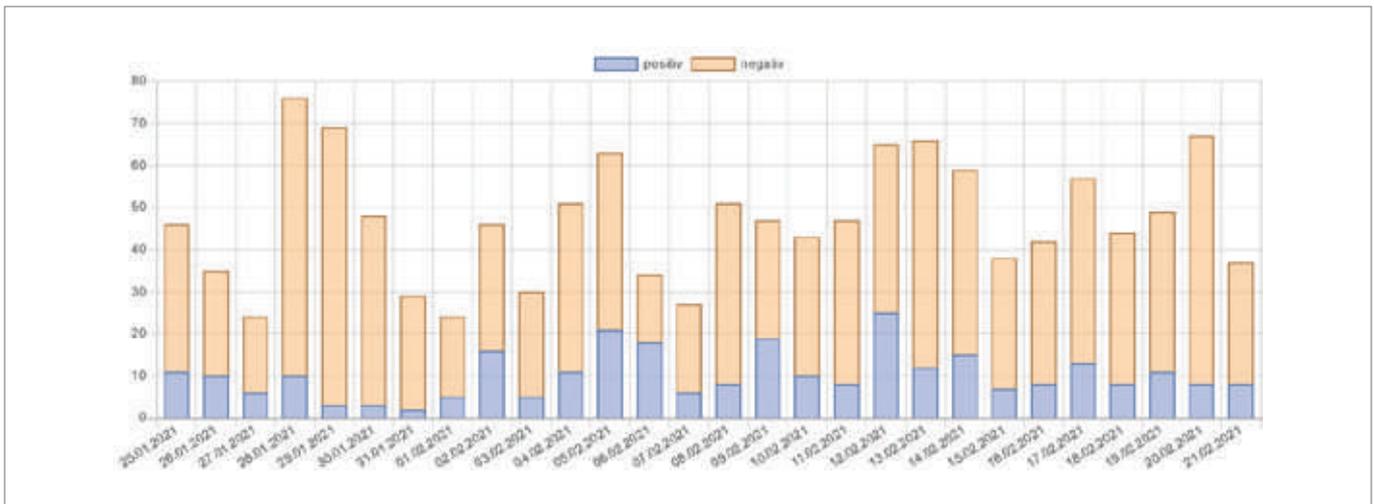
Abb. 2: Vernetzungsgrafik (Themen und Gruppen am FZB)

Aufbau einer COVID-19 Teststation

Christian Herzmann,
Oberarzt und Leiter des Klinischen Studienzentrums

Am 30.1.2020 kam in der ärztlichen Frühbesprechung das Thema auf, wie denn die Medizinische Klinik Borstel mit Patient*innen umgehen würde, die mit dem "neuartigen Coronavirus" infiziert seien. Ohne größere Diskussion wurde dieses damals recht wirklichkeitsferne Thema mir als hygienebeauftragtem Arzt zugewiesen. Seit diesem Tag lässt mich mein neues Thema nicht mehr los. Am 5.2.2020 hielt ich im Auftrag der Klinikleitung eine gut besuchte Informationsveranstaltung ab, um die Mitarbeiter*innen zu informieren. Dann wurde klar, dass auch wir Testkapazitäten bereithalten müssen.

Als am 11. März 2020 in der Klinik beschlossen wurde, auf Bitten der Kassenärztlichen Vereinigung ein ambulantes Testzentrum aufzubauen, um im Drive-Thru-Verfahren Abstriche auf SARS-CoV2 durchzuführen, wurde ich mit dem Aufbau dieser Abteilung beauftragt und bekam alle denkbare Unterstützung von Seiten der Klinik und des Forschungszentrums.



Schnell wurde klar, dass die Arbeit des Testzentrums nur entfernt mit der sonst üblichen klinischen Medizin zu tun haben würde. Die täglich steigenden Anfragen mit bis zu 60 Tests pro Tag forderten optimierte Arbeitsabläufe und eine Infrastruktur, in der kurz eingelernte Hilfskräfte rasch eigenständig klar definierte Aufgaben erledigen konnten. Die individuelle Betreuung der Betroffenen musste ausbleiben. Im Frühjahr fanden sich zahlreiche Freiwillige, die uns beim Aufbau unterstützt haben und ohne Berührungsängste zugewickelt haben. Das hintere Ende des Röntgentrakts der Klinik wurde durch eine Tür abgetrennt und der Zugang auf die dort Arbeitenden beschränkt. Die Zentrale der Teststation wurde in acht unterschiedliche kleinteilige Arbeitsplätze unterteilt, die wie Zahnräder einander zuarbeiteten. Anfragen kamen per SMS von der Corona-Hotline der Kassenärztlichen Vereinigung 116117, per Fax aus den umliegenden zehn Gesundheitsämtern, von Hausärzt*innen, vom betriebsärztlichen Dienst und natürlich von Infizierten und Kontaktpersonen selbst.

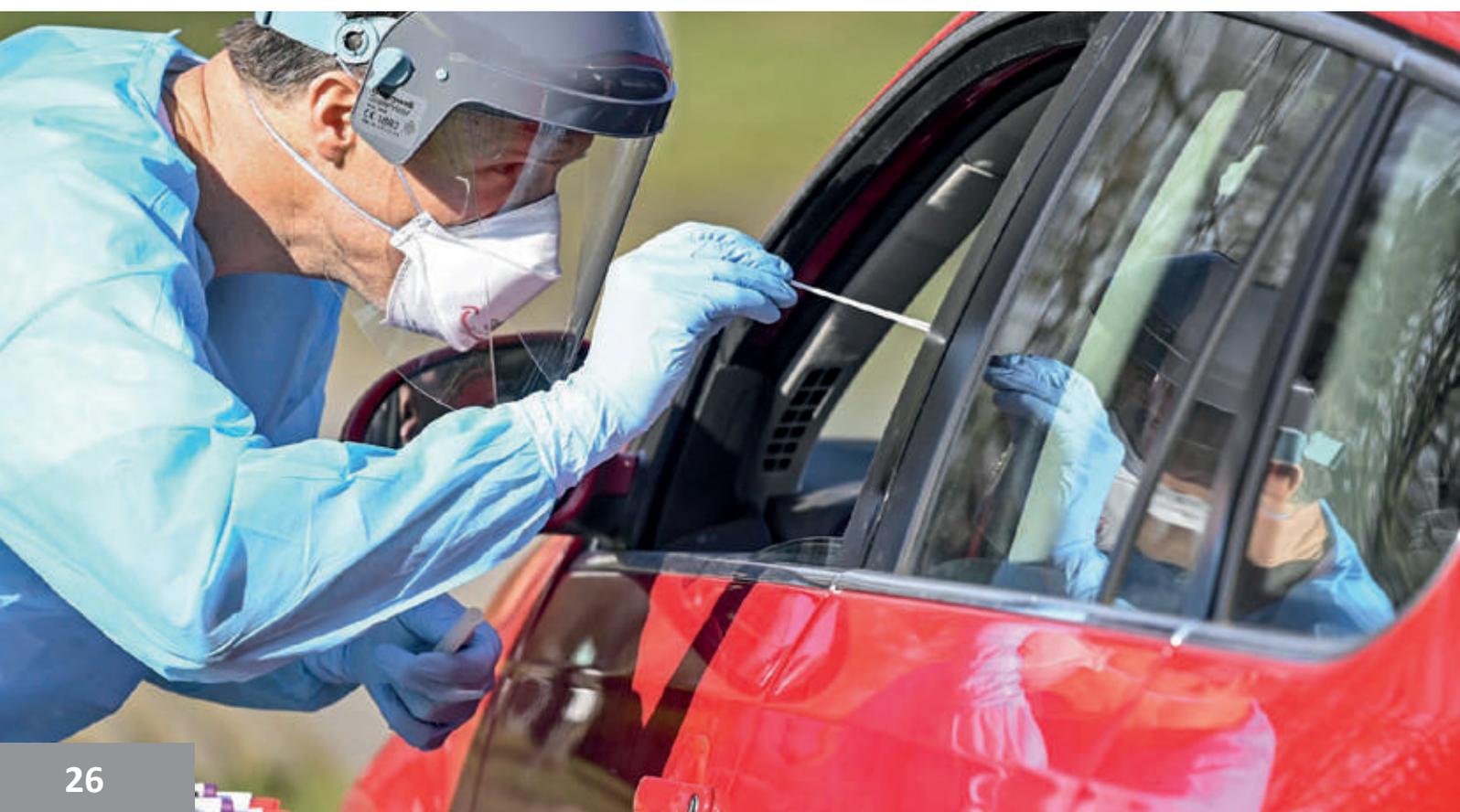
Um die Last der telefonischen Anfragen von außen zu reduzieren, etablierten wir sehr früh eine Website (teststation.fz-borstel.de), auf der das Verfahren der Testung beschrieben wurde. Ein internetbasierter Monitor (covid-monitor.de) wurde programmiert, der uns erlaubte, die eigene Arbeit zu überwachen. Dieser COVID-Monitor entwickelte sich dank seines übersichtlichen Dashboard-Designs zu einem Referenzpunkt für das örtliche Infektionsgeschehen. Aus den Daten konnte unter anderem ein Letter im International Journal of Infectious Diseases (DOI: 10.1016/j.ijid.2020.07.018) publiziert werden, der die Symptome der COVID-19-Patient*innen von anderen Erkältungserkrankungen abgrenzt (siehe Netzdiagramm). Die strukturierte Erfassung der Getesteten erlaubt uns heute zudem die Verwertung und erneute Kontaktaufnahme zu COVID-19 Patient*innen für mehrere laufende und kommende wissenschaftliche Projekte im Rahmen des DZIF, DZL und der Industrie.

Nach anfänglichem Medienhype mit Verbreitung von Fotos und Interviews in überregionalen Zeitungen und Nachrichtenportalen ebnete die erste Welle im Sommer ab. Wir konnten in Zusammenarbeit mit dem Gesundheitsamt Segeberg und dem NRZ mehrere Tausend Lehrer*innen und Erzieher*innen in KiTas testen, um der Landesregierung einen Überblick über die Prävalenz der Infektion in diesen Bevölkerungsgruppen zu ermöglichen.

Im September musste das Testzentrum für wenige Wochen geschlossen werden, weil die Zahl der Testanforderungen gegen Null ging. Erst Anfang Oktober wurde nach erneuter Absprache mit der Kassenärztlichen Vereinigung das Testzentrum wieder aufgebaut – diesmal vollständig ohne ärztliches Personal. Seitdem sind die Testzahlen erneut massiv in die Höhe geschneilt: Reiserückkehrer, Menschen mit Symptomen, Kontaktpersonen, Angestellte von Unternehmen in der Region, Kranke, die auf Entisolierung warten, etc. Die Abrechnungsmodalitäten der unterschiedlichen Testanforderungen beschäftigen uns seither mehr als die Abstriche selbst.

Es waren sehr dynamische Monate unter Bedingungen, die sich ständig änderten. Hoffen wir, dass die verfügbaren Impfstoffe dazu beitragen werden, die Pandemie einzudämmen.

Mein Dank gilt allen Mitarbeiter*innen der Corona-Ambulanz, dem NRZ mit allen helfenden Händen und Köpfen, dem Klinischen Studienzentrum, der IT-Abteilung und der Krankenhausverwaltung, allen Patient*innen, die sich für Nachbeobachtungen zur Verfügung stellen, den kooperativen Gesundheitsämtern, der Kassenärztlichen Vereinigung, dem Labor Fenner und allen Helfenden für Rat, Organisation und Nervennahrung. Es hat mir Freude gemacht, mit allen zusammen diese Abteilung aufzubauen und in die Selbständigkeit zu entlassen.



Forschung & Entwicklung

Aktuelles +++ Informationen +++ Nachrichten +++ Aktuelles +++ Informationen +++ Nachrichten

Media-/ Press-Clips 2019 / 2020



NDR Info

Tuberkuloseimpfung gegen Coronavirus?

NDR 1 Welle Nord

Zu Besuch in der Pollenmessstation

RBB Inforadio

Mit dem genetischen Fingerabdruck gegen Tuberkulose

NDR 1 Welle Nord

Neue Labore für Forschungszentrum Borstel

Deutschlandfunk **Die Unbesiegbaren**



Arte **Der weiße Tod in Europa**

RBB Praxis

Corona: Raucher haben erhöhtes Infektionsrisiko

NDR Visite

Fleischallergie: Auslöser ist ein Zeckenstich

Schleswig-Holstein Magazin

Zeitreise:

Vom Herrenhaus zum Forschungszentrum

NDR Visite

Schnupfen – Erkältung oder Allergie?

Sat1

Abstrich im Auto:

Drive-In-Schalter für Corona-Verdachtsfälle



Süddeutsche Zeitung

Diagnose von Dr. Ratte'

Hamburger Abendblatt **Forschungszentrum Borstel investiert 55 Millionen Euro**

Welt **Hier wird das Auto zum Wartezimmer**

Lübecker Nachrichten

Weltweit modernstes Forschungszentrum für Lungenkrankheiten in Borstel

Hamburger Abendblatt

Borstel zerlegt das Coronavirus

Focus Gesundheit

Mit einem Piks immun

Kieler Nachrichten

Drive-thru: Hinfahren, testen, wegfahren

Segeberger Zeitung

Borstel sucht Heilmittel gegen Corona

Süddeutsche Zeitung **Ein alter Impfstoff könnte vor dem Coronavirus schützen**

SHZ **Spende ermöglicht neues Trainingszentrum für talentierte Mediziner**

Ärzteblatt **Zielgerichtete Asthmatherapien mit noch unspezifischen Biomarkern**

Hamburger Abendblatt

„Wir sind Borstel – gemeinsam!“

Medizin Aspekte **Tuberkulose – eine der ältesten Krankheiten der Menschheit eliminieren!**

Lübecker Nachrichten **Forschungszentrum Borstel testet Wirkstoffe gegen Coronavirus**

Hamburger Abendblatt

Alte Lindenallee in Borstel soll erhalten bleiben

Best of

2020

Britta Weller und Bettina Brand

Im Februar 2019 wurden die **wissenschaftliche Leistungsbilanz und die strategische Ausrichtung** des Forschungszentrums Borstel (FZB) von einer international besetzten Expertenkommission begutachtet. Im November 2020 ist das Ergebnis seitens des Senats der Leibniz-Gemeinschaft veröffentlicht worden: Das FZB hat die Prüfung mit Glanz und Gloria bestanden und wird somit für weitere sieben Jahre gefördert.

In February 2019, the **scientific performance record and the strategic direction** of the Research Center Borstel(FZB) were reviewed by an international commission of experts. In November 2020, the result was published by the Senate of the Leibniz Association: The FZB passed the examination with flying colors and will thus be funded for another seven years.

Den **Promotionspreis des Kreises Segeberg**, dotiert mit 2.500 Euro, erhielt **Matthias Gröschel**, FG Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, für seine Arbeiten über die Herausforderungen bei der Eliminierung der Tuberkulose mit Blick auf Impfstoffe, Medikamentenresistenz und Komorbiditäten.

The **doctoral prize of the Segeberg district**, endowed with 2,500 Euro, was awarded to **Matthias Gröschel**, FG Molecular and Experimental Mycobacteriology, for his work on the challenges of eliminating tuberculosis with regard to vaccines, drug resistance and comorbidities.

Der Preis des **Fördervereins am Forschungszentrum Borstel 2019**, dotiert mit 500 Euro, ging an gleich zwei Borsteler Nachwuchswissenschaftlerinnen. **Lisa Lübbe** aus der Forschungsgruppe (FG) Zelluläre Mikrobiologie wurde für ihre Masterarbeit ausgezeichnet, **Johanna Christina Ehlers** aus der FG Experimentelle Pneumologie erhielt den Preis für ihre Promotionsarbeit.

The **2019 award of Friends of the FZB**, endowed with 500 Euro, went to two young female scientists from Borstel. **Lisa Lübbe** from the research group (FG) Cellular Microbiology was awarded for her master thesis and **Johanna Christina Ehlers**, FG Experimental Pneumology was awarded for her doctoral thesis.

PD Dr. med. Barbara Kalsdorf, Oberärztin an der Medizinischen Klinik Borstel und stv. Medizinische Direktorin, hat im Dezember 2019 an der Universität Lübeck im Fach Innere Medizin habilitiert.

PD Dr. med. Barbara Kalsdorf, MD, senior physician at the Borstel Medical Clinic and deputy medical director, completed her habilitation in internal medicine at the University of Lübeck in December 2019.

PD Dr. med. Jan Heyckendorf, Oberarzt an der Medizinischen Klinik Borstel und Leiter des Studienzentrums, hat im Dezember 2019 an der Universität Lübeck im Fach Innere Medizin habilitiert.

PD Dr. med. Jan Heyckendorf, senior physician at the Borstel Medical Clinic and head of the Clinical Study Center, completed his habilitation internal medicine at the University of Lübeck in December 2019.

PD Dr. med. Gunar Günther, bis 2020 Oberarzt an der Medizinischen Klinik Borstel, hat im Dezember 2019 an der Universität Lübeck im Fach Innere Medizin habilitiert.

PD Dr. med. Gunar Günther, senior physician at the Borstel Medical Clinic until 2020, completed his habilitation in internal medicine at the University of Lübeck in December 2019.

Einmal im Jahr analysiert die "Web of Science Group" des US-Unternehmens Clarivate Analytics die Bedeutung von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern anhand ihrer Zitationsraten. Die "**Highly Cited Researcher**"-Liste beinhaltet diejenigen Forschenden, auf deren Arbeiten sich Fachkolleg*innen weltweit am häufigsten in ihren eigenen Arbeiten bezogen haben. In diesem Jahr sind das weltweit nur rund 6.200 Personen. **Prof. Dr. Stefan Niemann**, Professor an der Universität zu Lübeck und Leiter der FG Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, steht zum wiederholten Male auf dieser Liste.

Once a year, the "Web of Science Group" of the US company Clarivate Analytics analyzes the importance of scientists in view of their citation rates. The "**Highly Cited Researcher**" list includes those researchers whose work has been referred to most frequently by their peers worldwide in their own work. This year, that group

comprises only about 6,200 worldwide. **Prof. Dr. Stefan Niemann**, professor at the University of Lübeck and head of the FG Molecular and Experimental Mycobacteriology, is once again on this list.

Am 22. November 2019 kamen trotz nasskalter Temperaturen viele Gäste und Beschäftigte auf die Baustelle am FZB, um **die Grundsteinlegung des "Leibniz-Respiratoriums" und des Neubaus des/Neuen Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien (NRZ)** zu feiern. Zum Abschluss der feierlichen Zeremonie wurde eine Zeitkapsel im Fundament des Leibniz-Respiratoriums versenkt und gemeinsam mit den Bauarbeitern und den Beschäftigten des FZB auf die neuen Gebäude angestoßen.

On November 22, 2019, despite cold and wet temperatures, many guests and employees came to the construction site at the FZB to **celebrate the laying of the foundation stone of the "Leibniz Respiratory Center" and the new building of the National Reference Center for Mycobacteria (NRZ)**. At the end of the ceremony, a time capsule was sunk into the foundation of the Leibniz Respiratory Center and a toast was raised to the new buildings together with the construction workers and employees of the FZB.

Die **DZIF-Preise 2019 für translationale Infektionsforschung** wurden an **Prof. Dr. Gülşah Gabriel** (Heinrich-Pette-Institut) und **Prof. Dr. Stefan Niemann** (FZB) vergeben: Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) verlieh ihnen jeweils eine Auszeichnung dotiert mit 5.000 Euro.

The **2019 DZIF Prizes for Translational Infection Research** were awarded to **Prof. Dr. Gülşah Gabriel** (Heinrich Pette Institute) and **Prof. Dr. Stefan Niemann** (FZB): The German Center for Infection Research (DZIF) presented them each with an award endowed with 5,000 Euro.

Vom 10. bis zum 12. November 2019 trafen sich am FZB Wissenschaftler*innen aus der ganzen Welt zu der jährlichen Konferenzreihe "**Lipidomics Forum**", um über den aktuellen Stand der Forschung in den Bereichen der Lipidbiologie und Lipidomik zu diskutieren. Im Rahmen der Veranstaltung wurde die **Internationale Gesellschaft für Lipidomikforschung** gegründet.

Best of

Q

R

O

N

Britta Weller und Bettina Brand

From November 10-12, 2019, scientists from around the world gathered at FZB for the annual "**Lipidomics Forum**" conference series to discuss the current state of research in the fields of lipid biology and lipidomics. During the event, the **International Society for Lipidomics Research** was founded.

Das Bundesministerium für Gesundheit hat **PD Dr. med. Florian Maurer als neuen Leiter des NRZ für Mykobakterien berufen**. Dr. Maurer ist bereits seit 2018 als ärztlicher Leiter am NRZ für Mykobakterien tätig.

The German Federal Ministry of Health has **appointed PD Dr. med. Florian Maurer as the new head of the NRZ for Mycobacteria**. Dr. Maurer has already served as medical director at the NRZ for Mycobacteria since 2018.

Prof. Dr. Sven Perner, "Direktor der Pathologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck und des FZB, wurde zum "**Fellow of The Royal College of Pathologists**" ernannt. Das traditionelle Royal College of Pathologists ist eine wissenschaftliche Vereinigung der Pathologen des Vereinigten Königreiches und hat mittlerweile weltweit über 11.000 Mitglieder.

Prof. Dr. Sven Perner, Director of Pathology at the University Medical Center Schleswig-Holstein, Lübeck Campus and the Research Center Borstel, was appointed "**Fellow of The Royal College of Pathologists**". The traditional Royal College of Pathologists is a scientific association of United Kingdom pathologists and now has over 11,000 members worldwide.

Auf der diesjährigen Bestenehrung der Industrie und Handelskammer (IHK) zu Lübeck wurden insgesamt 210 Auszubildende des Jahres 2019 für Ihre außerordentliche Leistung geehrt. Zu den Jahrgangsbesten der Region zählten in diesem Jahr gleich **drei Absolventinnen aus Borstel: Masha Spauszus, Sarah Griesoph und Larissa Mohr**.

At this year's award ceremony of the Lübeck Chamber of Industry and Commerce (IHK), a total of 210 trainees of the year 2019 were honored for their extraordinary performance. This year, **three graduates from Borstel were among the best in the region: Masha Spauszus, Sarah Griesoph and Larissa Mohr**.

Dank Borsteler Unterstützung **verfügt Mosambik erstmals über moderne DNA-Sequenzieretechnologien zum Nachweis von Antibiotikaresistenzen bei Tuberkuloseerregern.** Im Juli reiste ein Team des FZB unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Niemann nach Maputo (Mosambik). Gemeinsam mit den Partnern des Nationalen Gesundheitsinstituts wurde vor Ort eine moderne DNA-Sequenzieretechnologie zur Analyse von Resistenzgenen bei dem Tuberkuloseerreger *Mycobacterium tuberculosis* etabliert und in Betrieb genommen.

Thanks to Borstel's support, **Mozambique has modern DNA sequencing technologies for detecting antibiotic resistance in tuberculosis pathogens for the first time.** In July, a team from the FZB headed by Prof. Dr. Stefan Niemann traveled to Maputo (Mozambique). Together with the partners of the National Institute of Health, a modern DNA sequencing technology for the analysis of resistance genes in the tuberculosis pathogen *Mycobacterium tuberculosis* was established and put into operation on site.

Gemeinsam gegen Infektionskrankheiten: **Der interdisziplinäre vom FZB koordinierte Leibniz-Forschungsverbund "INFECTIONS'21" kann dank der Förderzusage der Leibniz-Gemeinschaft seine Arbeit weiterführen** und auch in Zukunft die gesellschaftlichen und gesundheitspolitischen Herausforderungen, die Infektionskrankheiten darstellen, in der notwendigen wissenschaftlichen Breite angehen.

Together against infectious diseases: **Thanks to the funding commitment of the Leibniz Association, the interdisciplinary Leibniz Research Network "INFECTIONS'21" (coordinated by FZB) can continue its work** and address the societal and health policy challenges posed by infectious diseases in the future with the necessary scientific breadth.

Abschluss mit Bravour: Voller Lob zeigten sich Ausbildungsleiter*innen, Berufsschullehrer*innen und IHK Vertreter*innen bei der Verabschiedungsfeier (Juli 2019) der **19 Biolaboranten*innen im Gartensaal des Herrenhauses in Borstel.** Nicht nur, dass die Absolvent*innen vorzeitig nach nur drei Jahren ihre Ausbildung beendeten, dies gelang dem gesamten Jahrgang sogar mit herausragend guten Leistungen.

Graduation with flying colors: Training supervisors, vocational

teachers and IHK representatives were full of praise at the farewell ceremony (July 2019) for the **19 biolaboratory technicians in the garden hall of the manor house in Borstel.** Not only did the graduates finish their training early after only three years, the entire cohort succeeded with outstandingly good performances.

Borsteler Wissenschaftler*innen gewinnen **Posterpreise auf dem EAACI-Kongress: Barbara Hammer,** FG Frühkindliche Asthma-prägung, und **Dr. Nestor Gonzalez,** FG Allergobiochemie, konnten auf dem 2019er Kongress der European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Lissabon jeweils einen der begehrten Posterpreise gewinnen. Der EAACI-Kongress ist eine der weltweit größten Konferenzen auf dem Gebiet der Allergie und klinischen Immunologie und bietet Wissenschaftler*innen und Kliniker*innen eine hervorragende Plattform für den Ausbau der eigenen Netzwerke.

Borstel scientists win **poster awards at EAACI-congress: Barbara Hammer,** FG Early Childhood Asthma, and **Dr. Nestor Gonzalez,** FG Allergobiochemistry, each won one of the coveted poster prizes at the 2019 Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) in Lisboa. The EAACI-congress is one of the world's largest conferences in the field of allergy and clinical immunology and offers scientists and clinicians an excellent platform for expanding their own networks.

Über den Tellerrand schauen: Dank Förderzusage können Borsteler Auszubildende auch weiterhin internationale Berufserfahrungen sammeln. Die Nationale Agentur Bildung für Europa beim Bundesinstitut für Berufsbildung (NA beim BIBB) hat im Mai dieses Jahres **eine weitere Förderung für das Erasmus+ Programm "Auszubildende Biologielaoranten arbeiten in europäischen Labors"** für die nächsten zwei Jahre bewilligt. Die Fördersumme beläuft sich auf 31.000 Euro und eröffnet den Auszubildenden am FZB die Möglichkeit, einen Monat in einem Labor im europäischen Ausland zu arbeiten und dort Erfahrungen für die berufliche Zukunft zu sammeln.

Thinking outside the box: Thanks to funding approval, Borstel trainees can continue to gain international work experience. In May of this year, the National Agency Education for Europe at the Federal Institute for Vocational Education and Training (NA at BIBB) **approved further funding for the Erasmus+ program "Apprentice biology lab technicians work in European laboratories"** for the

Best of

O

R

O

N

Britta Weller und Bettina Brand

next two years. The funding amounts to 31,000 Euro and gives the trainees at the FZB the opportunity to work for a month in a laboratory in another European country and gain experience for their future careers.

Positive Entscheidung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für die Unterstützung des neuen **Graduiertenkollegs "Translational Evolutionary Research"** an der Christian-Albrechts-Universität (CAU) zu Kiel. Die in der Kieler Region starke Evolutionsforschung wird damit noch einmal deutlich aufgewertet. Die DFG-Förderung ermöglicht es der CAU, gemeinsam mit ihren Partnerinstitutionen ab 2020 14 Doktorand*innen gezielt in der **angewandten Evolutionsforschung** auszubilden. Zentrale Aufgabe des neuen Kollegs ist die Entwicklung nachhaltiger Lösungen für gesellschaftliche Herausforderungen in den Bereichen Umwelt, Medizin oder Landwirtschaft, unter Einbeziehung evolutionärer Prozesse. Neben der CAU sind das Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie in Plön, das GEOMAR Helmholtz Zentrum für Ozeanforschung Kiel, das FZB und das Max Rubner-Institut in Kiel beteiligt.

Positive decision of the German Research Foundation (DFG) for the support of the new **Research Training Group "Translational Evolutionary Research"** at the Christian-Albrechts-Universität (CAU) zu Kiel. The strong evolutionary research in the Kiel region is thus once again significantly upgraded. The DFG-funding will enable CAU, together with its partner institutions, to train 14 doctoral students specifically in **applied evolutionary research** starting in 2020. The central task of the new research training group is to develop sustainable solutions for societal challenges in the fields of environment, medicine or agriculture taking evolutionary processes into account. In addition to the CAU, the Max Planck Institute for Evolutionary Biology in Plön, the GEOMAR Helmholtz Centre for Ocean Research Kiel, the FZB and the Max Rubner-Institute in Kiel are involved.

Prof. Dr. Verena-Wilbeth Sailer, Pathologie, wurde zum 1. Mai 2019 zur W2-Professorin für "Translationale Pathologie" an der Universität zu Lübeck ernannt.

Prof. Dr. Verena-Wilbeth Sailer, Pathology, has been appointed W2 Professor for "Translational Pathology" at the University of Lübeck as of May 1, 2019.

Am 26. März 2019 bewilligte der Senat der Leibniz-Gemeinschaft den **LeibnizWissenschaftsCampus "InterACT"**. Ziel ist es, die Rolle von Kompartimenten im Infektionsverlauf besser zu verstehen. "InterACT" wird unter der Federführung des Heinrich-Pette-Instituts zur Stärkung der Zusammenarbeit im Bereich der Infektionsbiologie mit der Universität Hamburg zum 1. Mai 2019 eingerichtet. Auch das FZB ist an diesem WissenschaftsCampus als Partnerinstitut beteiligt.

On March 26, 2019, the Senate of the Leibniz Association approved the **Leibniz ScienceCampus "InterACT"**. The goal is to better understand the role of compartments in the course of infection. "InterACT" will be established on May 1, 2019 under the leadership of the Heinrich Pette Institute to strengthen collaboration in the field of infection biology with the University of Hamburg. The Research Center Borstel is also involved in this ScienceCampus as a partner institute.

Doppelte Auszeichnung: Zwei Borsteler Wissenschaftler auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) ausgezeichnet: **PD Dr. Florian Maurer**, NRZ, erhielt den Becton Dickinson-Forschungspreis und **Dr. Thomas Kohl**, FG Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, den DGHM-Förderpreis 2019.

Double award: Two Borstel scientists honored at the Annual Meeting of the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM): **PD Dr. Florian Maurer**, NRZ, received the Becton Dickinson Research Award and **Dr. Thomas Kohl**, FG Molecular and Experimental Mycobacteriology, the DGHM-Förderpreis 2019.

PD Dr. Karoline Gaede übernimmt die **Koordination der Plattform Biobank und Datenmanagement** des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL). **Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann, FZB**, wird gemeinsam mit Prof. Dr. Erika von Mutius, Ludwig-Maximilians-Universität München, die **Koordination des Krankheitsbereichs Asthma und Allergien** des DZL übernehmen.

PD Dr. Karoline Gaede takes over the **coordination of the platform Biobank and Data Management** of the German Center for Lung Research (DZL). **Prof. Dr. Susanne Krauss-Etschmann, FZB**, will together with Prof. Dr. Erika von Mutius, Ludwig-Maximilians-Universität München, take over the coordination of the Disease Area Asthma and Allergies of the DZL.

Im Februar 2019 fand das zweite Treffen des **DANish-GERman (DAN-GERous) Mycobacteria Club** am FZB statt, an dem jeweils 15 Ärzt*innen beider Länder teilnahmen. Neben Vorträgen über die Häufigkeit und Verbreitung von Erkrankungen durch Mykobakterien in Dänemark und Deutschland wurden die neusten Leitlinien zur Diagnostik und Therapie vorgestellt. Schwerpunkt des Treffens war wieder ein intensiver Austausch über Behandlungsstrategien bei komplizierten Erkrankungen.

In February 2019, the second meeting of the **DANish-GERman (DAN-GERous) Mycobacteria Club** was held at the FZB, attended by 15 physicians from each of the two countries. In addition to lectures on the frequency and spread of diseases caused by mycobacteria in Denmark and Germany, the latest guidelines for diagnosis and therapy were presented. The main focus of the meeting was again an intensive exchange on treatment strategies for complicated diseases.

PD Dr. Florian Maurer und **Prof. Dr. Stefan Niemann** vom NRZ für Mykobakterien wurden als neue Mitglieder in die **Kerngruppe der European Laboratory Initiative (ELI)** gewählt. Die ELI wurde im Jahre 2012 von dem WHO-Regionalbüro für Europa und der Global Laboratory Initiative (GLI) gegründet, um die Laborkapazität zur Diagnose von multiresistenter Tuberkulose (TB) in der gesamten Europäischen Region der WHO zu stärken und um die laborbasierte TB-Surveillance zu optimieren und zu beschleunigen.

PD Dr. Florian Maurer and **Prof. Dr. Stefan Niemann** from the NRZ for Mycobacteria were elected as new members of the **core group of the European Laboratory Initiative (ELI)**. The ELI was established in 2012 by the WHO Regional Office for Europe and the Global Laboratory Initiative (GLI) to strengthen laboratory capacity to diagnose multidrug-resistant tuberculosis (TB) across the WHO European Region and to optimize and accelerate laboratory-based TB surveillance.

Best of

O

N

O

N

Britta Weller und Bettina Brand

Der **Promotionspreis des Kreises Segeberg**, dotiert mit 2.500 Euro, ging gleich an drei herausragende junge Wissenschaftler*innen. **Yassir Shuaib, Barbara Hammer** und **Elisabeth Pfrommer** werden aufgrund der CORONA Pandemie ihren Preis jedoch erst im Frühling 2021 hoffentlich im Rahmen einer Preisverleihung erhalten.

The **doctoral prize of the Segeberg district**, endowed with 2,500 Euros, went to three outstanding young scientists. Due to the CORONA pandemic, **Yassir Shuaib, Barbara Hammer** and **Elisabeth Pfrommer** will not receive their award until spring 2021 hopefully at a prize-giving ceremony.

Der **Förderverein am FZB** zeichnete zwei vielversprechende junge Wissenschaftlerinnen für ihre Masterarbeiten aus: **Vivian Lelleck**, FG Klinische und Molekulare Allergologie, und **Wiebke Knaack**, FG Bioanalytische Chemie, waren die glücklichen Preisträgerinnen.

The **Friends of the FZB** awarded two promising young scientists for their master's theses: **Vivian Lelleck**, FG Clinical and Molecular Allergology, and **Wiebke Knaack**, FG Bioanalytical Chemistry, were the lucky winners.

Prof. Dr. med. Florian Maurer, Leiter des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien, ist im Februar 2020 auf die **W2 Professur für "Diagnostische Mykobakteriologie"** am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf berufen worden.

Prof. Dr. med. Florian Maurer, Head of the National Reference Center for Mycobacteria, was appointed to the **W2 professorship for "Diagnostic Mycobacteriology"** at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf in February 2020.

PD Dr. rer. nat. Fadi Al Machot, Wissenschaftler in der FG Bioanalytische Chemie, hat im Dezember 2020 an der Universität Lübeck im Fach Angewandte Informatik habilitiert.

PD Dr. rer. nat. Fadi Al Machot, scientist in the FG Bioanalytical Chemistry, completed his habilitation in Applied Computer Science at the University of Lübeck in December 2020.

PD Dr. rer. nat. Michael Wegmann, Leiter der FG "Asthma-Exazerbation & -Regulation", hat im Januar 2020 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in den Fächern Immunologie und Tierphysiologie habilitiert.

PD Dr. rer. nat. Michael Wegmann, Head of the FG "Asthma Exacerbation & Regulation", completed his habilitation in January 2020 at the Christian-Albrechts-Universität zu Kiel in the disciplines immunology and animal physiology.

PD Dr. rer. nat. Silke Feuerriegel, Wissenschaftlerin in der FG "Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie", hat im Januar 2020 an der Universität Lübeck in den Fächern Molekularbiologie und Mikrobiologie habilitiert.

PD Dr. rer. nat. Silke Feuerriegel, scientist in the FG "Molecular and Experimental Mycobacteriology", habilitated in the disciplines Molecular Biology and Microbiology at the University of Lübeck in January 2020.

Eigentlich sollte es ein großes Fest werden mit vielen geladenen Gästen, den Arbeitenden am Bau und den Mitarbeiter*innen des Forschungszentrums Borstel (FZB). Gemeinsam wollte man das **Richtfest der beiden Neubauten, dem "Leibniz-Respiratorium" und dem Neubau des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien (NRZ)**, feiern und auf das bereits Geschaffte anstoßen. Aufgrund der aktuellen Corona Pandemielage hat sich das FZB für einen anderen Weg entschieden, um trotzdem allen Beteiligten und Zuwendungsgebern zu danken und die bisherige Leistung zu würdigen. Auf der Homepage richtfest.fz-borstel.de gibt es einen Film über die neuen Gebäude, den Baufortschritt und mit Interviews der Projektverantwortlichen am FZB. Zudem sind dort einige ganz besondere Grußbotschaften von Bundesgesundheitsminister Jens Spahn, Ministerin Karin Prien und Ministerin Monika Heinold zu finden.

Originally, it was supposed to be a big party with many invited guests, the workers on the construction site and the employees of the Research Center Borstel (FZB). Together they wanted to celebrate the **topping-out ceremony of the two new buildings, the "Leibniz Respiratorium" and the new building of the National Reference Center for Mycobacteria (NRZ)**, and to toast what they had already achieved. Due to the current Corona pandemic

situation, the FZB decided to take a different approach in order to thank all those involved and funding agencies and to acknowledge the achievements so far. On the homepage richtfest.fz-borstel.de you can watch a film about the new buildings, the progress of construction and also interviews with the project managers at the FZB. In addition, there are some very special greetings from Federal Minister of Health Jens Spahn, Minister Karin Prien and Minister Monika Heinold.

Innovationstransfer-Preis 2020 der Werner-Petersen-Stiftung geht nach Borstel: **Dr. Stephan Rüller, Susanne Greve** und **PD Dr. Christian Herzmann** gewinnen gemeinsam mit dem Unternehmen FLO-Medizintechnik den mit 20.000 Euro dotierten Innovationstransfer-Preis 2020 der Werner-Petersen-Stiftung. Die Preisverleihung fand am 15. September 2020 im Beisein des schleswig-holsteinischen Wirtschaftsministers Dr. Bernd Buchholz in Kiel statt.

The Werner-Petersen Foundation's Innovation Transfer Prize 2020 goes to Borstel: **Dr. Stephan Rüller, Susanne Greve** and **PD Dr. Christian Herzmann** together with the company FLO-Medizintechnik win the Werner-Petersen Foundation's Innovation Transfer Prize 2020, which is endowed with 20,000 Euro. The award ceremony took place in Kiel on September 15, 2020 in the presence of the Minister of Economics (Schleswig-Holstein) Dr. Bernd Buchholz.

Prof. Dr. Florian Maurer, Leiter des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien am FZB, wurde in das **Exekutivkomitee der Studiengruppe für Mykobakterielle Infektionen der Europäischen Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten** gewählt. Gemeinsam mit vier weiteren Expert*innen aus Frankreich, Italien, Kroatien und Rumänien wird er für die kommenden zwei Jahre diese internationale Studiengruppe leiten und Forschung und Lehre auf dem Gebiet der mykobakteriellen Infektionen unter dem Dach der Europäische Gesellschaft für klinische Mikrobiologie und Infektionskrankheiten weiter vorantreiben.

Prof. Dr. Florian Maurer, head of the National Reference Center for Mycobacteria at the FZB, was elected to **the Executive Committee of the Study Group for Mycobacterial Infections of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases**. Together

Best of

O

N

O

N

Britta Weller und Bettina Brand

with four other experts from France, Italy, Croatia and Romania, he will lead this international study group for the next two years promoting research and education in the field of mycobacterial infections under the umbrella of the European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases.

Das FZB ist am 15. Juni 2020 zum dritten Mal für seine strategisch angelegte familien- und lebensphasenbewusste Personalpolitik mit dem **Zertifikat zum audit berufundfamilie** geehrt worden. Die Würdigung fand erstmals in der 22-jährigen Geschichte des audit im Rahmen eines online Events statt. Zu den Gratulant*innen zählte neben Oliver Schmitz, Geschäftsführer der berufundfamilie Service GmbH, und John-Philip Hammersen, Geschäftsführer der "Gemeinnützige Hertie-Stiftung", auch Bundesfamilienministerin Dr. Franziska Giffey, die die Schirmherrschaft über das audit trägt.

On 15 June 2020, the FZB was awarded for the third time the **certificate for the audit berufundfamilie** for its strategically designed family and life-stage-conscious personnel policy. For the first time in the 22-year history of the audit, the recognition took place within the framework of an online certificate event. Among the congratulators were Oliver Schmitz, Managing Director of berufundfamilie Service GmbH, John-Philip Hammersen, Managing Director of the "Gemeinnützige Hertie-Stiftung", and Federal Minister for Family Affairs, Dr. Franziska Giffey, who is the patron of the audit.

Dr. Yassir Shuaib, Forschungsgruppe (FG) Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, erhielt in diesem Jahr den **Doktorandenpreis der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie**. Yassir Shuaib wurde für seine Leistung im Rahmen seiner Doktorarbeit "Tuberculosis in animals and humans in Eastern Sudan and the genetic diversity among clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* complex lineage 3" ausgezeichnet.

Dr. Yassir Shuaib, Research Group (FG) Molecular and Experimental Mycobacteriology, received this year's **PhD Student Prize of the German Society for Infectiology**. Yassir Shuaib was honored for his achievements in his doctoral thesis "Tuberculosis in animals and humans in Eastern Sudan and the genetic diversity among clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis* complex lineage 3".

Paper of the month - Publikation aus Borstel über die globale Verbreitung des Krankheitserreger *Stenotrophomonas maltophilia* ausgezeichnet (<https://www.nature.com/articles/s41467-020-15123-0>). Jeden Monat würdigt die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) eine herausragende Publikation, die von den DGHM-Mitgliedern in den letzten drei Monaten hochrangig publiziert wurde. Auf diese Weise möchte die wissenschaftliche Fachgesellschaft relevante Forschungsergebnisse einer größeren Öffentlichkeit vorstellen.

Paper of the month - Publication from Borstel on the global distribution of the pathogen *Stenotrophomonas maltophilia* (<https://www.nature.com/articles/s41467-020-15123-0>) awarded. Every month, the German Society for Hygiene and Microbiology (DGHM) honors an outstanding publication that has been published by DGHM-members in the last three months in a high ranking journal. In this way, the scientific society would like to present relevant research results to a larger public.

Innovative Forschung im Norden: Der Leibniz-Wissenschafts Campus EvoLUNG erhält erneut Förderung. Dank der positiven Entscheidung der Leibniz-Gemeinschaft kann das interdisziplinäre Forschungsnetzwerk des FZB, der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und des Max-Planck-Instituts für Evolutionsbiologie in Plön seine Arbeit für weitere vier Jahre fortführen. Ziel des Leibniz-WissenschaftsCampus "Evolutionary Medicine of the Lung" (EvoLUNG) ist es, durch die Erforschung evolutionärer Prozesse ein besseres Verständnis der Entstehung von Asthma, chronisch obstruktiver Lungenkrankheiten und Tuberkulose zu erhalten und daraus neue Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Innovative research in the North: The Leibniz-ScienceCampus EvoLUNG receives new funding. Thanks to the positive decision of the Leibniz Association, the interdisciplinary research network of the FZB, the Christian-Albrechts-University of Kiel and the Max Planck Institute for Evolutionary Biology in Plön can continue its work for another four years. The aim of the Leibniz-ScienceCampus "Evolutionary Medicine of the Lung" (EvoLUNG) is to gain a better understanding of the development of asthma, chronic obstructive pulmonary disease and tuberculosis by investigating evolutionary processes and to develop new diagnostic and therapeutic options.

Memento Forschungspreis 2020 für Rickettsien-Forschung am Forschungszentrum Borstel und am Universitätsklinikum Marburg: **Dr. Anke Osterloh**, FG Infektionsimmunologie, und PD Dr. Christian Keller von der Universität Marburg wurden am 11.03.2020 mit dem Memento Preis für vernachlässigte Krankheiten ausgezeichnet. Die internationale Jury würdigte durch den mit 5.000 Euro dotierten Preis ihre Beiträge und ihr Engagement für die Forschung an Rickettsien-Infektionen.

Memento Research Prize 2020 for Rickettsia research at FZB and University Hospital Marburg: **Dr. Anke Osterloh**, Research Group Infection Immunology, and PD Dr. Christian Keller from the University of Marburg were awarded the Memento Prize for Neglected Diseases on March 11, 2020. The international jury honored their contributions and their commitment to research on Rickettsial infections with this award, which is endowed with 5,000 Euro.

"PHIMS-TB": Aufbau einer integrierten molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose: Die integrierte molekulare Surveillance ist notwendiger Bestandteil einer zukunftsfähigen und international vergleichbaren Überwachung von Infektionskrankheiten. Das Bundesministerium für Gesundheit fördert mit knapp 2,5 Millionen Euro ein gemeinsames Projekt des Robert Koch-Instituts und des Forschungszentrums Borstel zur **integrierten molekularen Surveillance der Tuberkulose**. Dies ist ein wichtiger Schritt, um das Ziel der "Prä-Elimination" der Tuberkulose in Deutschland bis 2035 zu erreichen. Das Projekt "Public-Health-Beitrag einer bundesweiten integrierten molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose" (PHIMS-TB) läuft vom 1.1.2020 bis zum 31.12.2022.

"PHIMS-TB": Establishment of an integrated molecular surveillance using tuberculosis as an example: Integrated molecular surveillance is a necessary component of a sustainable and internationally comparable surveillance of infectious diseases. The Federal Ministry of Health is funding a joint project of the Robert Koch Institute and the Research Center Borstel **on integrated molecular surveillance of tuberculosis** with almost 2.5 million Euro. This is an important step towards achieving the goal of the "pre-elimination" of tuberculosis by 2035 in Germany. The project "Public Health Contribution of a Nationwide Integrated Molecular Surveillance Using the Example of Tuberculosis" (PHIMS-TB) runs from 1.1.2020 to 31.12.2022.

Best of

O

N

O

N

Britta Weller und Bettina Brand

Verabschiedung - Biologielaborant*innen starten in die Arbeitswelt: Insgesamt acht Absolvent*innen aus vier Institutionen wurden offiziell in die Berufswelt entlassen. Die glücklichen Absolvent*innen erhielten von Prof. Petersen und seinem Mitarbeiter, Michael Wöhlke, im Rahmen einer CORONA-gerechten Verleihung ihre Zeugnisse und Gesellenbriefe.

Farewell - biology laboratory assistants start their careers: A total of eight graduates from four institutions were officially released into the professional world. The happy graduates received their certificates and journeymen's letters from Prof. Petersen and his colleague, Michael Wöhlke, in a CORONA-appropriate ceremony.

Offizieller Start von "CORVOS" – einem europäischen Graduiertenprogramm für die infektionsimmunologische Erforschung von Infektionskrankheiten: Immungeschwächte Patienten haben ein erhöhtes Risiko an sogenannten opportunistischen Infektionen zu erkranken. Dabei handelt es sich um Infektionen, die bei gesunden Menschen meist symptomlos bleiben und nur Patienten betreffen, deren Abwehrsystem aufgrund von Vorerkrankungen, Operationen oder Therapien nicht vollständig intakt ist. Die Behandlung dieser Krankheiten ist meist schwierig und die Infektionen führen häufig zum Tode. Auch wenn der Forschungszweig der angeborenen Immunabwehr, der bei der Erforschung opportunistischer Infektionen von großer Bedeutung ist, aktuell starken Zulauf hat, fehlt es an koordinierten Programmen für die Ausbildung junger Wissenschaftler*innen in diesem Bereich. Am FZB sind die Gruppen um Dr. Christoph Hölscher und Prof. Dr. Stefan Niemann beteiligt.

Official launch of "CORVOS" - a European graduate program for infection immunological research of infectious diseases: Immunocompromised patients have an increased risk of developing so-called opportunistic infections. These are infections that usually remain asymptomatic in healthy people and only affect patients whose immune system is not completely intact due to previous illnesses, operations or therapies. The treatment of these diseases is usually difficult and the infections often lead to death. Even though the research branch of innate immune defense, which is of great importance in the research of opportunistic infections, is currently very popular, there is a lack of coordinated programs for the training of young scientists in this field. The groups around Dr. Christoph Hölscher and Prof. Dr. Stefan Niemann are involved at the FZB.

"ERA4TB": Internationales Konsortium beschreitet neue Wege bei der Entwicklung einer umfassenden Tuberkulosetherapie: Mehr als 30 Partner aus 13 Ländern nehmen am ERA4TB-Projekt teil. Das Projekt "European Regime Accelerator for Tuberculosis" (ERA4TB) ist eine öffentlich-private Initiative, die sich zum Ziel gesetzt hat, neue Medikamente im Kampf gegen die Tuberkulose zu entwickeln. Mit einem Team von mehr als 30 Organisationen und einem Budget von über 200 Millionen Euro legt das ERA4TB-Projekt seinen Fokus auf die Fortentwicklung einer neuen und verbesserten Tuberkulosetherapie. Am FZB sind die FG Klinische Infektiologie, Infektionsimmunologie, Diagnostische Mykobakteriologie, Molekulare und Experimentelle Mykobakteriologie, Mikrobielle Grenzflächenbiologie und die Zelluläre Mikrobiologie beteiligt.

"ERA4TB": International consortium breaks new ground in the development of a comprehensive tuberculosis therapy: More than 30 partners from 13 countries participate in the ERA4TB-project. The project "European Regime Accelerator for Tuberculosis" (ERA4TB) is a public-private initiative that aims to develop new drugs in the fight against tuberculosis. With a team of more than 30 organizations and a budget of over 200 million Euro, the ERA4TB-project focuses on the further development of a new and improved tuberculosis therapy. The FG Clinical Infectiology, Infection Immunology, Diagnostic Mycobacteriology, Molecular and Experimental Mycobacteriology, Microbial Interface Biology and Cellular Microbiology are involved in the FZB.

Monteillet-Musiolik Tuberculosis Fellowships: Aufbau eines internationalen Tuberkulose Trainingszentrums am Forschungszentrum Borstel. Dank einer großzügigen Privatspende durch die Stifterfamilie Monteillet-Musiolik von insgesamt 640.000 Euro soll am FZB in den nächsten Jahren ein neues Trainingszentrum für talentierte Ärzt*innen und Wissenschaftler*innen aus Hochinzidenzländern der Tuberkulose aufgebaut werden.

Monteillet-Musiolik Tuberculosis Fellowships: Establishment of an international tuberculosis training center at the Research Centre Borstel. Thanks to a generous private donation by the founding family Monteillet-Musiolik totalling 640,000 Euro, a new training center for talented physicians and scientists from high-incidence countries of tuberculosis is to be established at the FZB in the next few years.

Internationales Konsortium auf der Suche nach **neuen antibakteriellen Wirkstoffen:** Der **spanisch-deutsch-französische Forschungsverbund "FLAV4AMR"** hat kürzlich seine Arbeit aufgenommen, um gemeinsam neue Antibiotika gegen Wirkstoffresistente bakterielle Erreger vor allem gegen *Helicobacter pylori* und Erreger von Lungenkrankheiten zu entwickeln. Koordiniert wird das mit 1,1 Millionen Euro finanzierte Projekt von der Universität Saragossa in Spanien. Am FZB sind Wissenschaftler*innen aus dem Programmbereich Infektionen an diesem translationalen Konsortium beteiligt.

International consortium in quest of **new antibacterial agents:** The **Spanish-German-French research consortium "FLAV4AMR"** has recently started its work to jointly develop new antibiotics against drug-resistant bacterial pathogens, especially *Helicobacter pylori* and lung disease pathogens. The 1.1 million Euro project is coordinated by the University of Zaragoza in Spain. At the FZB, scientists from the Priority Research Area Infections are involved in this translational consortium.

** we thank Anna Störmer for proofreading*





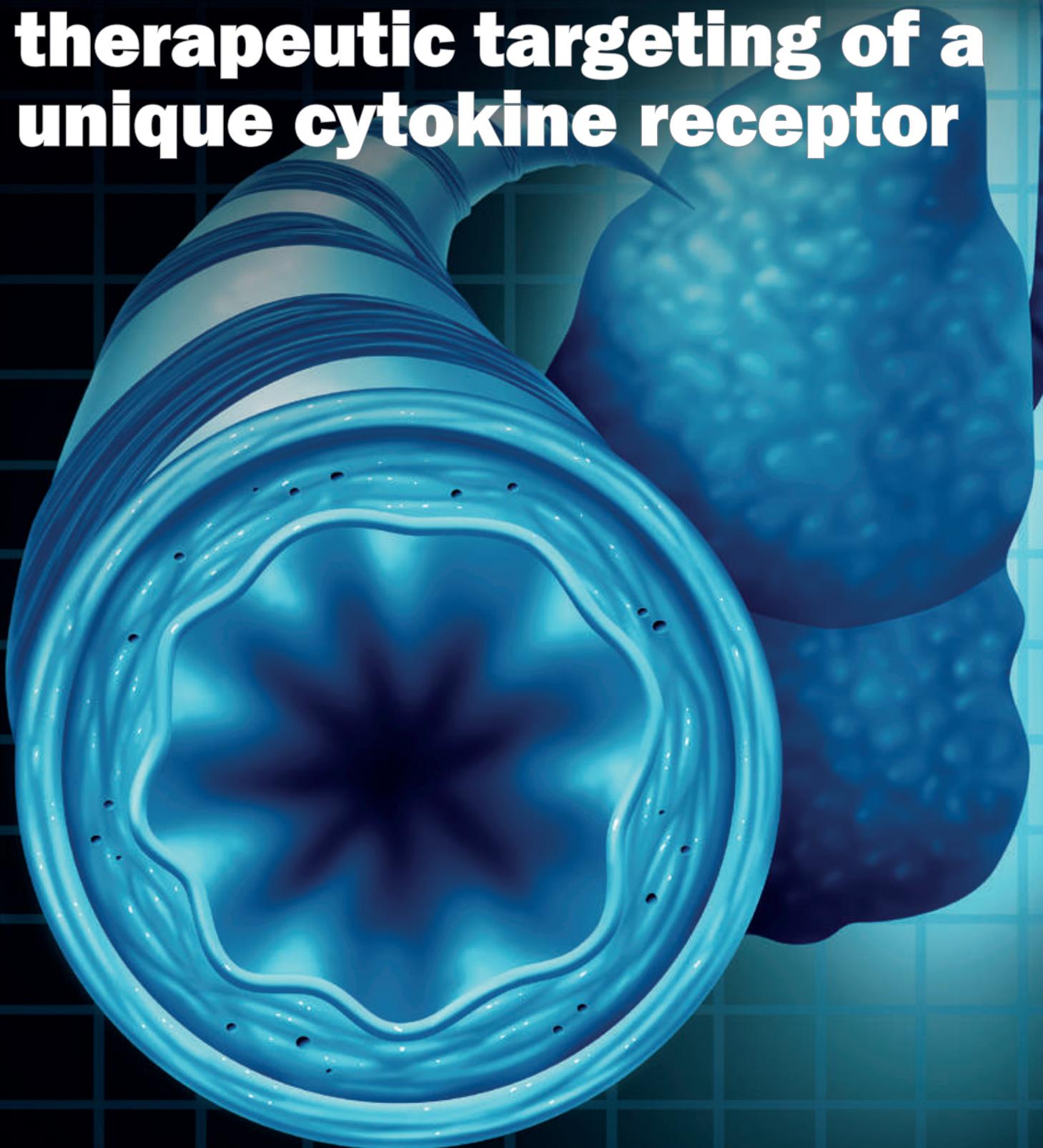
Borstel schafft WISSEN

Seven

Michael Wegmann,
Research Group Asthma-Exacerbation & -Regulation

at one blow –

therapeutic targeting of a unique cytokine receptor





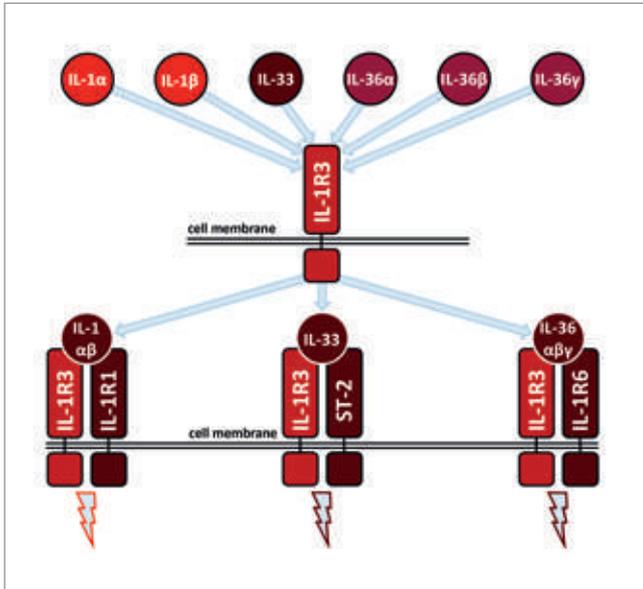
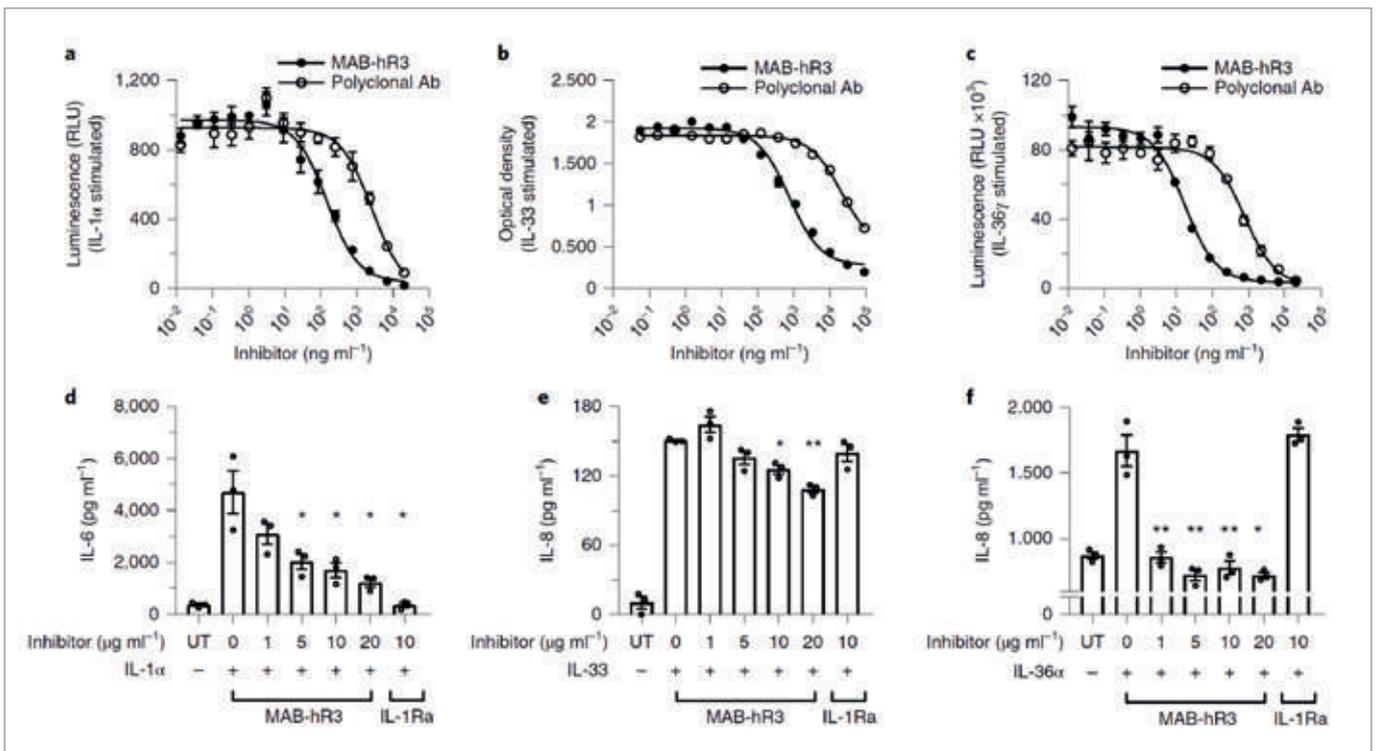


Figure 1.
The central position of IL-1R3 in signaling processes of the IL-1 cytokine superfamily

Inflammatory reactions are a key to maintain the physiological integrity of organisms, since they remove the cause and results of tissue destruction and initiate subsequent repair mechanisms. Different cells of the immune system cooperate to fulfill this task and are therefore equipped with a variety of tools that are potentially harmful for the host. Hence, the activity of immune cells is strictly regulated by cytokines. Since the first description of a cytokine by Charles Dinarello in the 1970s, a plethora of cytokines has been identified and it is now clear that each type of immune response is directed by a specific cytokine pattern.

In turn, cytokines are also critical for the pathogenesis of chronic inflammatory diseases like asthma and psoriasis that commonly arise on the basis of a disturbed regulation. Hence, therapeutic concepts aim at attenuating the disease underlying inflammation. Corticosteroids (CS) on the one hand successfully suppress all types of inflammation, but their long-term use is associated with plenty

Figure 2.
Specific inhibition of the biologic activity of IL-1 α , IL-33, and IL-36 γ by MAB-hR3 **a-c)** Inhibition of IL-1 α , IL-33, and IL-36 γ signaling in respective reporter cell lines; **d-f)** induction of cytokine (IL-6, IL-8) release by IL-1 α , IL-33, and IL-36 γ and its inhibition by MAB-hR3



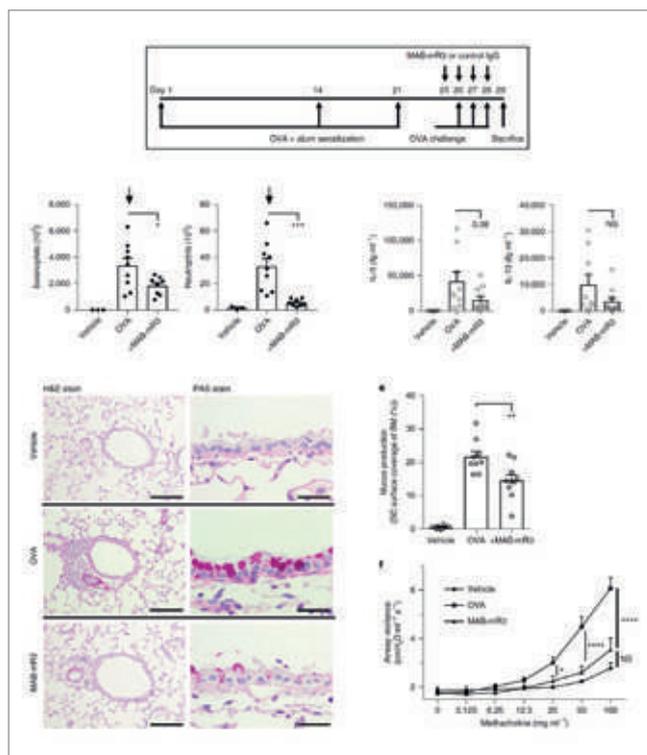
of serious side effects. More recent strategies focus on blocking the effect of distinct cytokines, an approach with the inherent limitation that only a single part of the regulatory cytokine network is addressed, while the remaining parts remain untouched.

As a part of an international consortium from the Universities of Colorado, Nijmegen, and Århus as well as the biotech company MAB Discovery in Munich we established a different strategy: The parallel inhibition of multiple cytokines in order to diminish not only their specific but also their synergistic effects. Such effects have been shown for instance for IL-1 β and IL-33 in the pathogenesis of asthma as well as for IL-1 α and IL-36 α - γ in psoriasis.

Among the cytokine receptors known so far the signaling chain IL-1R3 reveals one unique feature that predisposes it as a target for such an approach: It is able to hetero-dimerize with 3 different ligand-recognizing receptor chains, namely IL-1R1, IL-1R4, and IL-1R6, to form the receptor for as many as 6 different proinflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-33, IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) an effect that conceivably originates in their allegiance to the IL-1 cytokine family (Figure 1). Hence, we developed and characterized a fully

humanized antibody blocking this receptor chain: MAB-hR3.

We demonstrated that MAB-hR3 binds dose-dependently to IL-1R3 with high affinity, specifically inhibits signaling for IL-1R1, IL-1R4, and IL-1R6, and downregulates the release of proinflammatory cytokines like IL-6 and IL-8 typically produced by immune cells in response to the above mentioned cytokines to amplify inflammation (Figure 2). Consequently, we investigated its effects in mouse models of three different inflammatory diseases, namely asthma, peritonitis, and psoriasis. Remarkably, the antibody revealed anti-inflammatory and therapeutic properties in all of them. Thus, in the mouse model of allergic asthma treatment with the anti-IL1R3 antibody was not only able to ablate allergic airway inflammation, but also reduced mucus production in the airways (which is responsible for the productive cough observed in asthma patients) and inhibited the typical asthma attack (Figure 3). With that, we clearly showed the broad potential of our antibody as a new approach towards the therapy of a variety of inflammatory diseases¹. Based on the results of our study MAB-hR3 and the entire antibody section of MAB Discovery was purchased by BioNTech AG that propels its further clinical utilization.

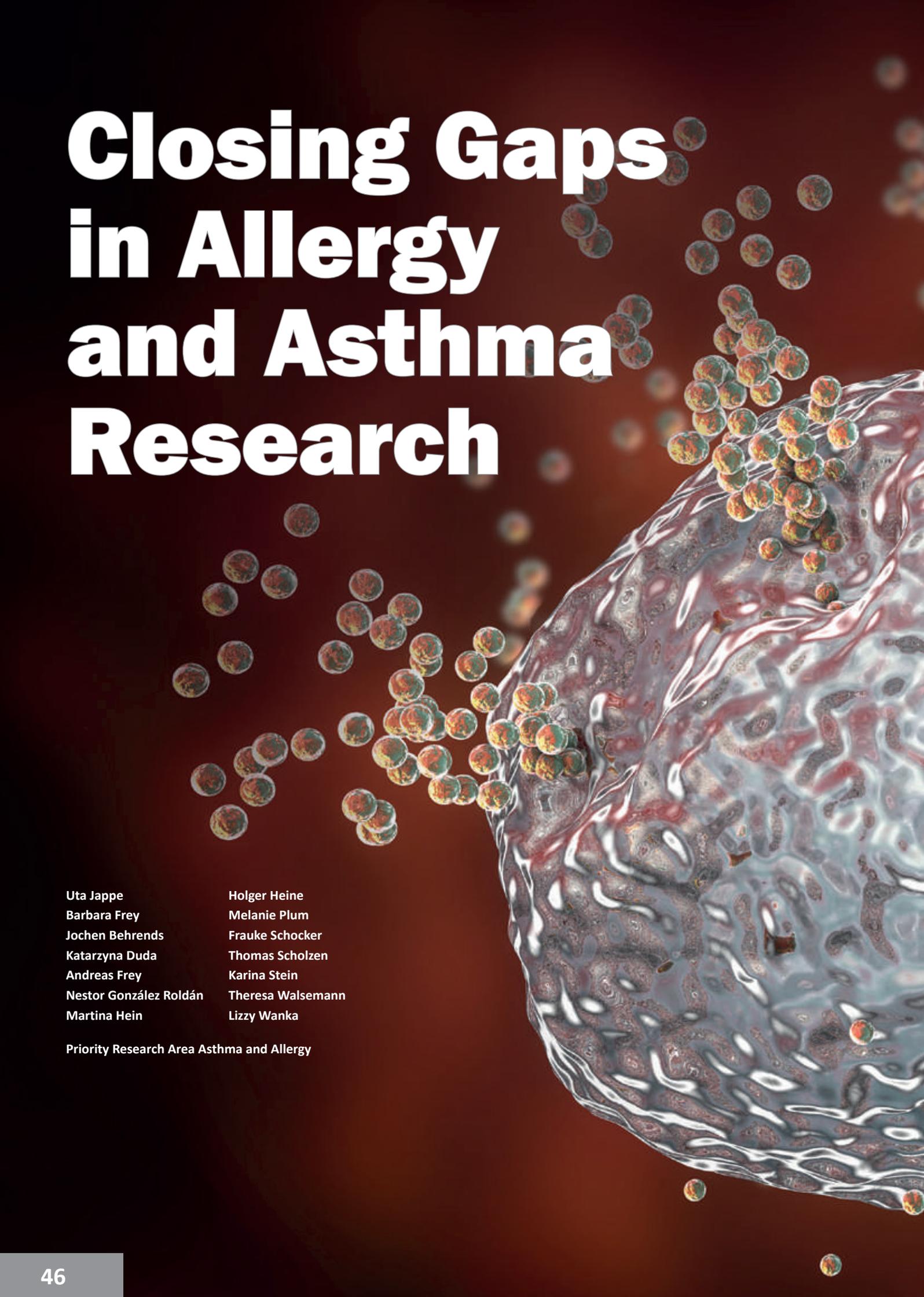


Reference

¹Højten JF, Vindvad Kristensen ML, McKee AS, Taylor MK, Azam T, Lunding LP, De Graff DM, Swartzwelter BJ, Wegmann M, Tolstrup M, Beckmann K, Fujita M, Fischer S, Dinarello CA. A Blocking Antibody to IL-1R3 Broadly Attenuates Function of Six Members of the IL-1 Family and Reveals the Inflammatory Contribution of these Cytokines in vitro and in vivo. *Nat Immunol.* 2019;20:1138-49.

Figure 3. Therapeutic effects of MAB-hR3 treatment in mice with experimental allergic asthma **a)** Protocol; **b)** inflammatory cells (eosinophils and neutrophils) and **c)** Cytokine (IL-5, IL-13) levels in BAL; **d)** HE and PAS stained airway cross sections showing airway inflammation (HE) and mucus producing goblet cells (PAS); **e)** Amount of mucus producing goblet cells in the airway mucosa; **f)** airway hyperresponsiveness as determined by recording of airway resistance in response to metacholine provocation testing

Closing Gaps in Allergy and Asthma Research

A detailed microscopic image of a cell surface, likely an epithelial cell, showing its complex membrane structure with various receptors and channels. Numerous small, spherical particles, representing allergens, are shown interacting with the cell surface. Some particles are clustered together, while others are scattered across the field of view. The background is a dark, reddish-brown color, highlighting the cell and the allergen particles.

Uta Jappe

Barbara Frey

Jochen Behrends

Katarzyna Duda

Andreas Frey

Nestor González Roldán

Martina Hein

Holger Heine

Melanie Plum

Frauke Schocker

Thomas Scholzen

Karina Stein

Theresa Walsemann

Lizzy Wanka

Priority Research Area Asthma and Allergy

From allergen identification to precision diagnostics and elucidation of sensitization

The identification and characterization of allergenic molecules is essential for precise, personalized diagnostics of allergic patients, and this in turn lays the ground for individual therapeutic approaches. At the RCB, the Research Group (RG) **Clinical and Molecular Allergology** teams up with the **Junior Research Group Allergobiochemistry**, the **RG Mucosal Immunology and Diagnostics**, the **Core Facility Fluorescence Cytometry**, and the **RG Innate Immunity** to determine relevant allergen sources and to resolve their sensitization mechanisms. The direct association with the allergy outpatient clinics at the Medical Clinic Borstel and the University Hospital Lübeck gives access to material from well characterized patient cohorts who in turn can profit from the latest research results.

The bad and the ugly:

Component-resolved diagnostics with high discriminating power

We want to provide diagnostic tests which not only give information on a patient's individual risk to develop an allergy [1], but that also is able 1) to predict the severity of a reaction and 2) to help in deciding for effective therapies. Towards this goal, we have identified peanut oleosins as marker allergens for the severity of the allergic reaction in peanut allergic individuals, and the house dust mite allergen Der p 21 which seems to be associated with asthma. Based on our findings, a flow cytometric diagnostic test (basophil activation test, BAT) has been established together with the Core Facility Fluorescence Cytometry enabling the clear discrimination between allergic and sensitized individuals. After optimization and automatization, we have submitted a patent application for this BAT as a cell-based diagnostic test [2], and we now can utilize its high predictive power for other severe allergies as well. One example is cow's milk allergy (CMA) which not only affects children but can also persist as a life-threatening allergy in adulthood where food challenges are too risky for diagnostics. Component-resolved diagnosis (CRD) with single milk allergens may help to determine distinct degrees of CMA severity. Indeed, we could distinguish between different clinical pictures of CMA by means of a newly developed multiplex-dot test and the BAT - both of which are beyond the current routine diagnostics of standard CAP-FEIA-immunoassays (ImmunoCAP) [3]. The milk allergen profiles used by us were the most detailed component resolved tools for CMA diagnosis so far, and their application in the refined BAT showed improved diagnostic accuracy, providing also a tool to monitor the development of CMA under different treatment regimens including biologicals.

Figure 1.

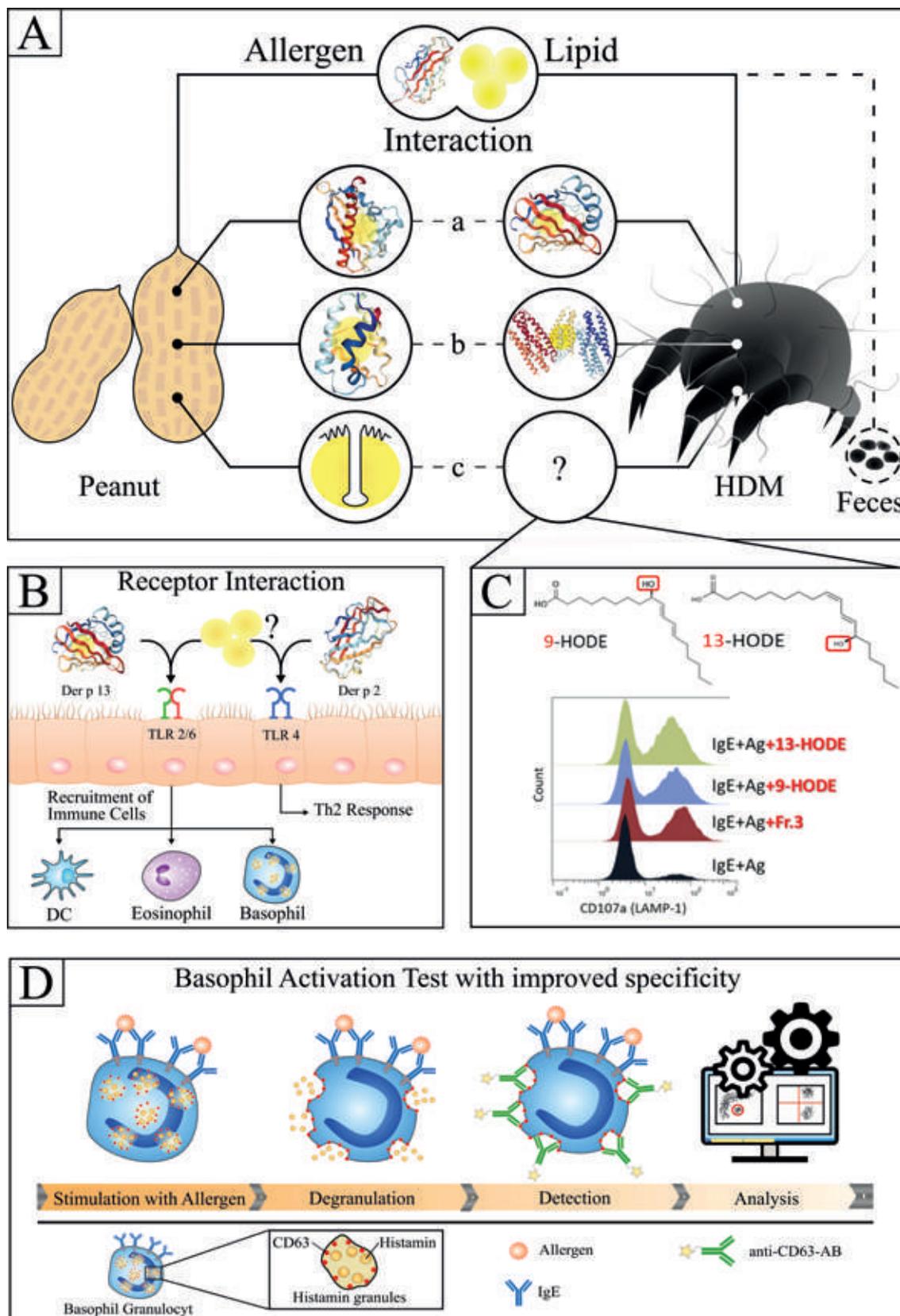
From allergen and lipid identification and characterization to their effects in sensitization and their use in component-resolved diagnostics (modified from [6]).

(A) Illustration of the molecular interaction of lipids and allergens in peanut and house dust mite. (a) Lipids bound to the hydrophobic pocket of Ara h 8 (PDB ID: 4M9B) and Der p 13 (PDB ID: 2a0a). (b) Lipids integrated into the hydrophobic cavity of Ara h 9 and Der p 5 (15) (PDB ID: 4M9B). (c) Lipids attached to the hydrophobic domain of peanut oleosins.

(B) Potential initiation of HDM sensitization through activation of TLR2 by Der p 13 (PDB ID: 2a0a) and associated or free lipids (left side) or Der p 2 (PDB ID: 1KTJ)-mediated TLR4 activation in bronchial epithelial cells (right side).

(C) HDM contains the bioactive lipid mediators 9- and 13-HODE. HDM-HODEs enhance mast cell degranulation in a murine in vitro system indicating its role in the effector phase of allergy.

(D) Mechanism of the basophil activation test optimized and automated (Patent: EP 20191666.5 [2]) for precision diagnostics.



Overlooked and underestimated:

The role of lipophilic substances in the patho-mechanism of allergies

Routine allergy diagnostics and therapeutic strategies are based on the use of defatted aqueous allergen extracts. This, however, completely neglects any effects of lipophilic compounds, resulting in potential misdiagnosis and treatment failure. In our investigations, we put a particular emphasis on lipophilic substances: lipophilic allergens as well as lipophilic adjuvants acting as "sensitization enhancers"- taking into account that allergens are usually not encountered as pure molecules, but occur in complex mixtures of different compounds, including lipids [4]. Indeed, many allergens from different sources, such as the aforementioned oleosins, possess lipophilic characteristics and can bind to lipids. Investigation of the allergen-associated lipids as well as their molecular interaction has yielded evidence that exogenous lipids present in allergenic particles can influence the dynamics of the allergic inflammation- the transition from healthy to diseased stage and from one disease stage to the next one. Besides acting as an antigen, lipids can participate in the allergic pathomechanism by functioning as adjuvants and boosting sensitization to allergens: stimulating antigen-presenting cells, modifying their cytokine production and changing antigen recognition. But lipid mediators can also play a role in the effector phase of allergic reactions, e.g., we found that pollen-derived lipids affect the degranulation of mast cells. Moreover, we have identified hydroxy-octadecadienoic acids (HODEs) in house dust mites (HDM). HODEs are lipid metabolites of linoleic acid which are endogenously produced by e.g., bronchoalveolar cells, leukocytes or airway epithelial cells and have been linked to pulmonary hyperresponsiveness and severe asthma. We found that HODEs from HDM increased IgE-mediated degranulation of mast cells, which shows that the presence of these substances in HDM may participate in the enhancement of allergic reactions in HDM-allergic individuals.

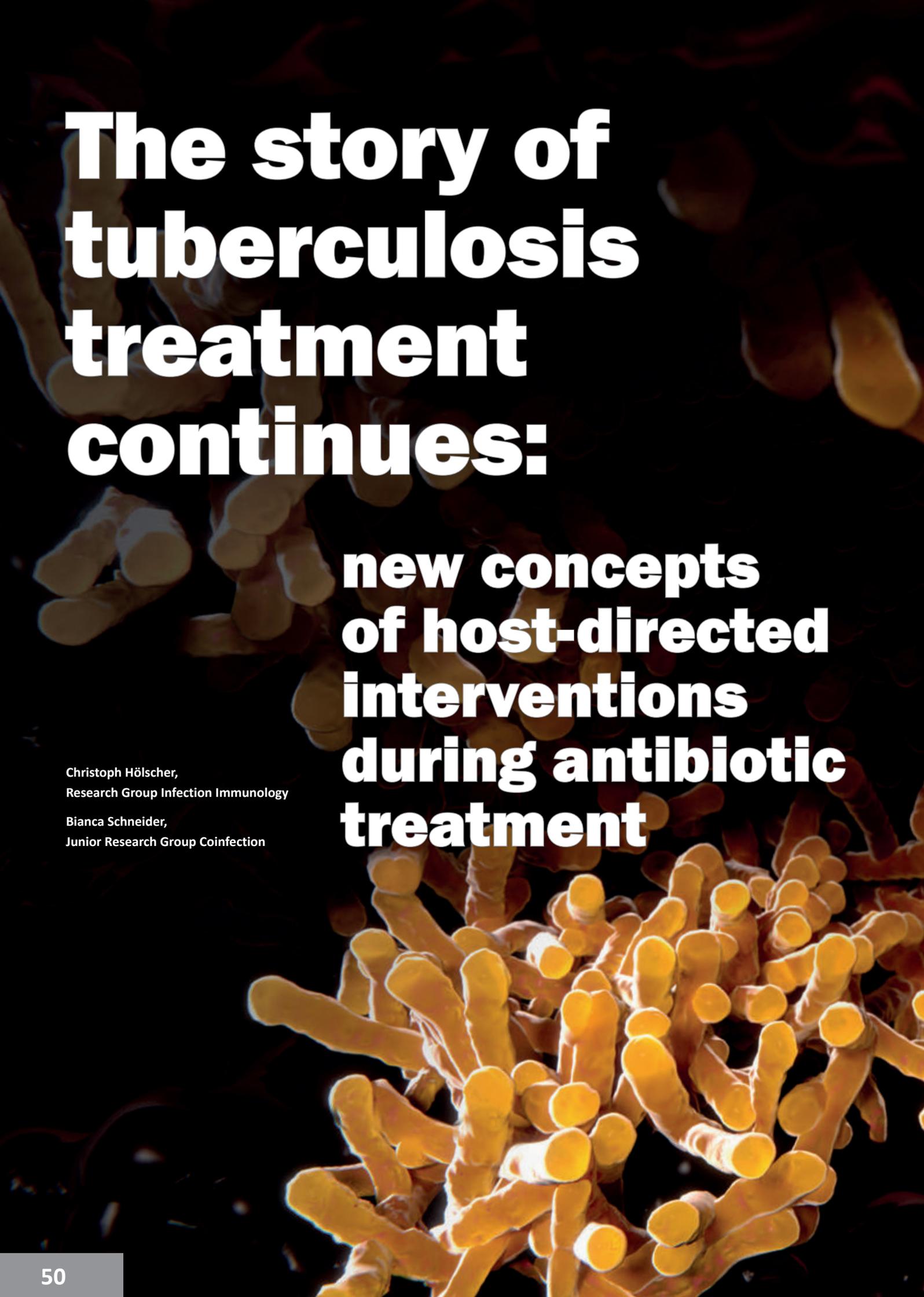
Looking beyond what is known:

The quest for hitherto unidentified allergens

The common feature which characterizes most immediate-type allergies is the presence of high levels of immunoglobulin E (IgE) in patients' blood. IgE is induced by sensitization with a specific allergen, and upon allergen re-exposure, IgE binding to its target sets off an inflammatory response cascade leading to various acute symptoms and chronic phenotypes. Consequently, IgE is a valuable target for both, diagnostics and therapies, and a broad panel of standard allergens exists to test for IgE specificities. Still, a considerable fraction of IgE reactivities remains enigmatic and the corresponding allergens have not been identified. Hence patients with those IgE reactivities cannot be correctly diagnosed and treated. To close this knowledge gap, we have established an analytical platform based on microparticle-bound compound libraries. With this technology we can screen > 10⁶ randomly generated short peptide motifs with the sera of allergic patients in order to pinpoint new IgE targets [5]. After sequencing the IgE-reactive motifs, database searches allow the determination of the associated proteins as potential allergen candidates that can then be included in future diagnostic assays.

References

1. Platts-Mills TAE, Commins CP, Biedermann T, van Hage M, Levin M, Beck LA, Diuk-Wasser M, Jappe U, Apostolovic D, Minnicozzi M, Plaut M, Wilson JM. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(4):1061-1071.
2. Patent EP 20191666.5: Behrends J, Schwager C, Jappe U, Scholzen T. Method for determination of basophil activation and kits therefore.
3. Schocker F, Kull S, Schwager C, Behrends J, Jappe U. *Nutrients*. 2019 Jun 14;11(6):1331
4. González Roldán N, Engel R, Düpow S, Jakob K, Koops F, Orinska Z, Vigor C, Oger C, Galano JM, Durand T, Jappe U, Duda KA. *Front Immunol*. 2019 May 7;10:974.
5. Krause T, Röckendorf N, Meckelein B, Sinnecker H, Schwager C, Möckel S, Jappe U, Frey A. *Front Immunol*. 2020 Sep 30;11:565243.
6. Jappe U, Schwager C, Schromm AB, González Roldán N, Stein K, Heine H, Duda KA; *Front Immunol*. 2019; 10:122.



The story of tuberculosis treatment continues:

**new concepts
of host-directed
interventions
during antibiotic
treatment**

Christoph Hölscher,
Research Group Infection Immunology

Bianca Schneider,
Junior Research Group Coinfection



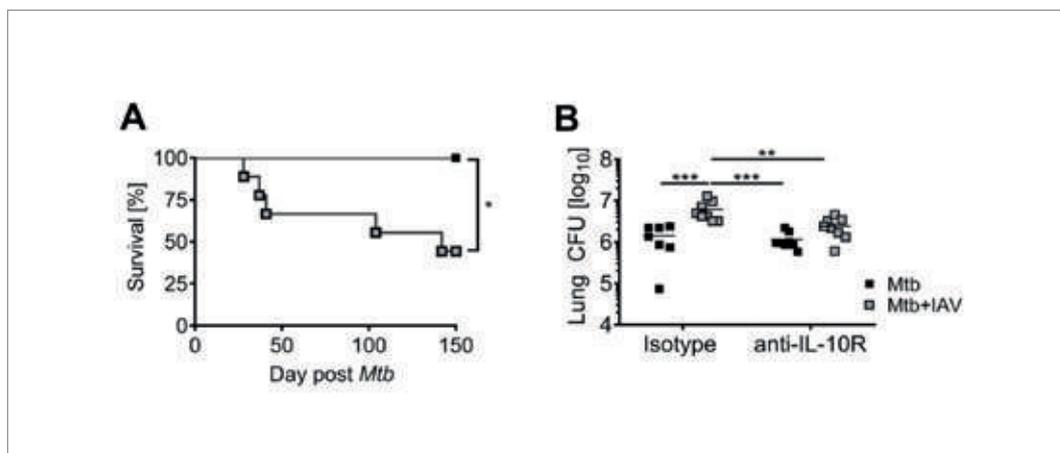


Figure 1. Blockade of IL-10 receptor reduces *Mtb* load in coinfecting mice¹. C57BL/6 mice were infected with a high (A) or a low dose (B) of *Mtb* H37Rv and 12 days later coinfecting with 10⁴ PFU IAV (A/HH/05/09 H1N1). (A) Mice were monitored for survival (8 to 9 mice per group). (B) 200 µg of anti-IL10R antibody (1B1.3) or isotype control (polyclonal rat serum IgG) was administered i.p. on day 5 after IAV infection (day 17 *Mtb*). Lungs were collected 21 days after *Mtb* infection (day 9 IAV) and analyzed for bacterial burden (7 to 8 mice per group). Each data point represents 1 mouse.

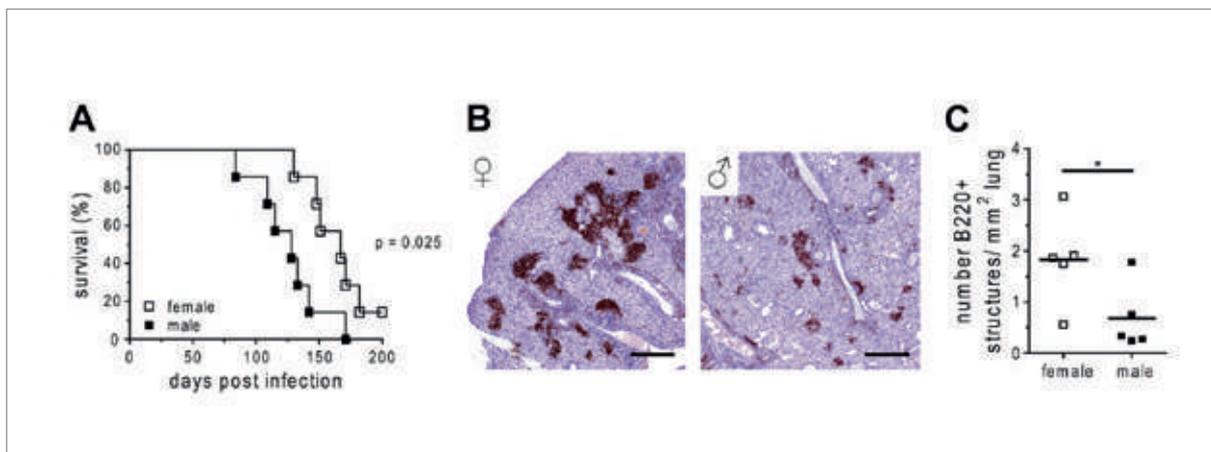


Figure 2. Increased susceptibility of male C57BL/6 mice to HN878 is associated with smaller B cell follicles in the lung³. Females and males were infected with a low dose of HN878 and monitored for survival (A; 7 mice per group). After 105 days of infection, mice were sacrificed and a histopathological analysis of the lungs was performed. Representative images of anti-B220-stained lungs are shown in (B). Quantitative analysis of the number of B220-positive structures shown in (B) per mm² lung tissue from 5 mice per group (C).

Introduction

When the causative agent of tuberculosis (TB), *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), was discovered by Robert Koch in 1882, the search for drugs against this infectious disease began. After the development of tuberculin by Koch himself, numerous active therapeutics were first used as monotherapy and then in combination to treat TB. Today's standard combination therapy was already established in the 1980s and must be taken for 6 months. One reason for the lengthy therapy is the encapsulation of the pathogens in so-called granulomas, which are formed as a result of the inflammatory reaction. It is difficult for antibiotics to penetrate these nodules, so that therapy with several active substances takes a long time. However, the long treatment time harbours the risk of the development of multi-resistant mycobacteria due to poor compliance and insufficient dosage. It is therefore not only urgently necessary to find new antibiotics, but also to shorten therapy time. To this end, immunomodulatory interventions like host-directed therapy (HDT) may on the one hand support the immune defence against the pathogen and on the other hand modulate excessive inflammation. As such, TB disease cannot be seen as a single entity but is influenced by multiple intrinsic and extrinsic factors that affect this delicate balance. However, poor understanding about favourable versus unfavourable host responses hampers the discovery of new treatments and targets for host-directed interventions. The NG Coinfections and the FG Infection Immunology are committed to study the complex host-pathogen interplay in order to identify targets for HDT approaches.

Intrinsic and extrinsic factors influence the outcome of TB

Susceptibility to TB is complex and can result from either inadequate or excessive acute inflammation and a more balanced immune response is optimal (Goldilocks effect). Very recently, we have identified IL-10 as major player in TB disease exacerbation during influenza-A-virus coinfection (Figure 1)¹. While its production in response to *Mtb* is controlled on a transcriptional level, we could show that **exogenous factors such as coinfections** that lead to increased production of this immunosuppressive cytokine can render normally resistant animals highly susceptible to *Mtb*. Given its detrimental role during TB, IL-10 is an attractive target for HDT. However, its expression – like that of many other potential targets – might differ substantially between individuals, and host-intrinsic factors such as genetic make-up, sex and age impact on the immune phenotype. **A long neglected but important intrinsic variable is the biological sex.** Given the fact that TB disease presents a clear male bias globally, the biological sex should be considered when designing new therapeutic or prophylactic interventions². Our animal model reflects the higher susceptibility of males to *Mtb*, who show impaired long-term control of the infection and succumb significantly earlier than their female counterparts (Figure 2A)³. Divergent innate immune priming events occurring early during infection may not only influence the bacterial load "set-point" but also the ensuing adaptive immune response. Indeed, premature death of males is associated with striking differences in the quality of the granulomatous lesions between the sexes. Strikingly, B cell follicles, which are associated with protection in TB, are significantly smaller in males (Figure 2B)³. However, the molecular underpinnings to date remain elusive. The identification of the biological pathways underlying sex differences in TB will play an essential role in the development of more effective personalized interventions.

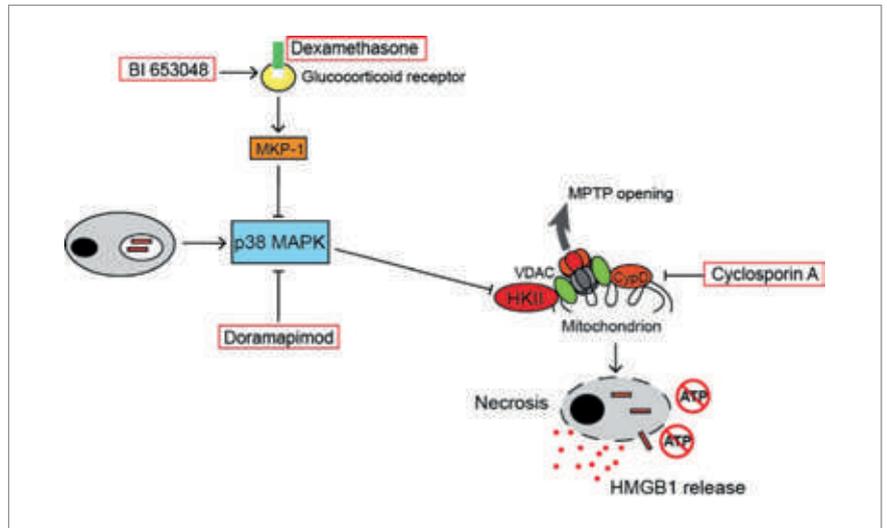


Figure 3. Model depicting a novel mode of *Mtb*-induced cell death and its chemical inhibition⁴.

Phagocytosis of *Mtb* leads to p38 MAPK phosphorylation and hexokinase II (HKII) dissociation which seems to open the mitochondrial permeability transition pore (mPTP) subsequently leading to necrotic cell death which can be monitored by high-mobility-group-protein B1 (HMGB1) release. Several substances interfere with this pathway to protect cells from *Mtb* dependent cell death. Dexamethasone or BI653048 treatment inhibits p38 MAPK phosphorylation via the glucocorticoid receptor (GR) and MAPK phosphatase 1 (MKP-1). Direct p38 MAPK blockade using doramapimod has a similar cytoprotective effect. P38 MAPK promotes dissociation of hexokinase II (HKII) from the mitochondrion leading to ATP depletion. Cyclosporin A directly interferes with mPTP opening via inhibition of cyclophilin D, a regulator of the mPTP. VDAC: voltage dependent anion channel.

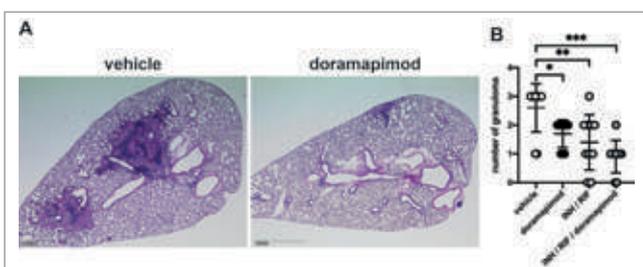


Figure 4. Doramapimod reduces tissue inflammation in chronically infected mice⁵.

C57BL/6 mice were infected with 100 CFU *Mtb*. After 28 days, mice were treated with vehicle (PEG400), doramapimod (30 mg/ kg), isoniazid (INH; 10 mg/ kg) and rifampicin (RIF; 10 mg/ kg) or INH/RIF and doramapimod. After 56 days of infection, mice were sacrificed and a histopathological analysis of the lungs was performed. Representative images of hematoxylin and eosin-stained lungs are shown in (A). The number of granuloma inside the lungs was counted in 9 to 10 mice per group (B).

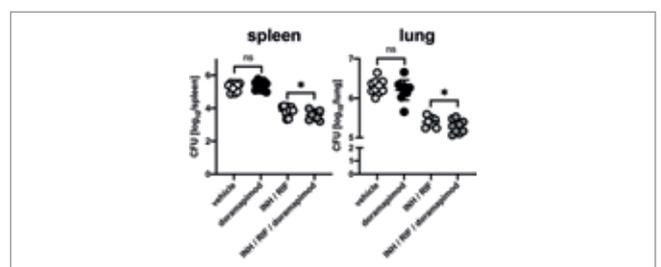


Figure 5. Doramapimod reduces the bacterial load in chronically infected mice⁵.

C57BL/6 mice were infected with 100 CFU *Mtb* and 28 days after infection mice were treated with vehicle (PEG400), doramapimod (30 mg/ kg), isoniazid (INH; 10 mg/ kg) and rifampicin (RIF; 10 mg/ kg) or INH/RIF plus doramapimod. After 56 days of infection, mice were sacrificed and the bacterial load in spleen and lungs of 9 to 10 mice per group was analyzed.

Exogenous modulation of the inflammatory response during antibiotic treatment of TB

In HDT, one promising approach is to exogenously manipulate signalling pathways that contribute to immunopathology by causing hyperinflammation, necrosis and tissue damage. In a collaborative project with the Rybniker lab (University of Cologne) we have recently shown that genetic or chemical inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) in vitro results in abrogation of *Mtb*-induced host cell death and reduced inflammatory responses (Figure 3)⁴. Because p38MAPK is a validated target in autoimmune and inflammatory diseases and several small molecule inhibitors have been tested in clinical trials mainly against rheumatoid arthritis, psoriasis and Crohn's disease, it made sense to test p38MAPK inhibition as an adjunct therapeutic approach in combination with anti-mycobacterial drugs in an experimental TB mouse model. To this end, in vivo treatment of *Mtb*-infected C57BL/6 mice with doramapimod, a p38 MAP-kinase inhibitor, resulted in reduced inflammation, granuloma formation and lung pathology (Figure 4)⁵. Moreover, doramapimod, together with standard antibiotic treatment, significantly reduced lung and spleen mycobacterial loads compared to antibiotic treatment alone (Figure 5). Our in vivo data suggest the opportunity to repurpose p38 MAPK inhibitors for adjunct host directed therapies against TB.

Conclusion

There is an urgent need for new concepts to control the TB pandemic, particularly in the face of the emergence of drug resistance, the limited number of antimicrobials that are currently in the TB drug discovery pipeline, and the lack of a protective vaccine. Thus, HDT is a promising approach as an adjunctive therapy of TB. What makes this approach so challenging is that TB disease is so heterogeneous. Only a better understanding of the basic biology of mycobacterial pathogenesis and conditions that modulate it will lead to the development of effective interventions capable of conquering this ancient plague.

References

1. Ring S, Eggers L, Behrends J, Wutkowski A, Schwudke D, Kroger A et al. Blocking IL-10 receptor signaling ameliorates Mycobacterium tuberculosis infection during influenza-induced exacerbation. *JCI Insight* 2019; 5.
2. Dutta NK, Schneider BE. Are There Sex-Specific Differences in Response to Adjunctive Host-Directed Therapies for Tuberculosis? *Front Immunol* 2020; 11: 1465.
3. Hertz D, Schneider B. Sex differences in tuberculosis. *Semin Immunopathol* 2019; 41(2): 225-237.
4. Grab J, Suarez I, van Gumpel E, Winter S, Schreiber F, Esser A et al. Corticosteroids inhibit Mycobacterium tuberculosis-induced necrotic host cell death by abrogating mitochondrial membrane permeability transition. *Nat Commun* 2019; 10(1): 688.
5. Hölscher C, Gräb J, Hölscher A, Müller AL, Schäfer SC, Rybniker J. Chemical p38 MAP kinase inhibition constrains tissue inflammation and improves antibiotic activity in Mycobacterium tuberculosis-infected mice. *Sci Rep* 2020; 10(1): 13629.

Staying alive – together for longer

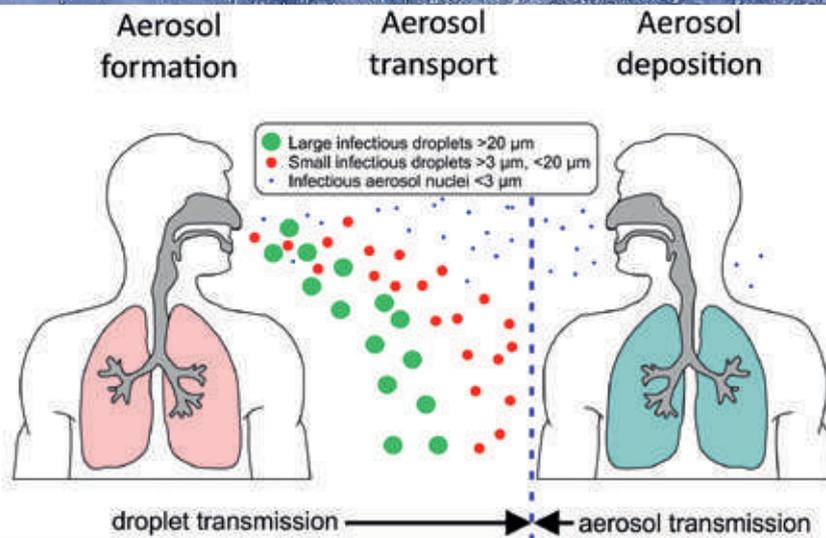
how tuberculosis pathogens can shield themselves in air

Thomas Gutschmann, Elisabeth Pfrommer,
Research Group Biophysics

Ulrich Schaible,
Research Group Cellular Microbiology



Transmission of Mycobacteria



Generation and Characterization of Mycobacteria-containing Aerosols

Aerosol Chamber with Nebulizer

Aerodynamic Particle Spectrometer

Anderson Impinger

Scanning electron micrograph of PMM+BCG+H₂O₂

Atomic force micrograph of BCG bacterium

Bacterial survival depends on drying time

time [min]	live [%]	dead [%]
0	1.0	0.0
30	0.8	0.2
60	0.6	0.4
90	0.4	0.6
300	0.1	0.9

In no other year than 2020 have we seen such powerful evidence how important it is to understand airborne transmission of pathogens. Many pandemic containment efforts are based on assumptions that are epidemiologically certain, but we still do not have adequate explanations, even for long-established pathogens such as the tubercle bacillus, *Mycobacterium tuberculosis*, as to why some pathogens can become airborne and others cannot. Researchers from different disciplines have joined forces to address this old question from a new interdisciplinary perspective. The research project took place within the framework of the Leibniz Research Alliance INFECTIONS'21 and was carried out jointly between Heinrich-Pette-Institut (HPI), Forschungszentrum Borstel (FZB) and Leibniz-Institut für Troposphärenforschung (TROPOS), involving biophysical, microbiological and meteorological expertise. At the FZB, the research groups "Cellular Microbiology" and "Biophysics" were involved.

Tuberculosis, which affects about 10 million people per year worldwide, leads the global statistics of deadly infectious diseases with 1.4 million annual deaths. Alarmingly, antibiotic-resistant *M. tuberculosis* infections have become more common in recent years, which makes it even more important to understand the properties of *M. tuberculosis* transmission.

While the mass and density of a mycobacterial cell would theoretically also allow airborne transport over long distances, we have shown that mycobacteria are sensitive to environmental changes in humidity. They are both highly hygroscopic, meaning they can rapidly absorb water from the environment, but can also dry out quickly at low humidity. The absorbed water protects the mycobacteria from environmental influences including UV radiation. This means that more transmission of mycobacteria can occur at very high humidity, which has already been indicated from epidemiological observations.

However, why are most cases observed directly in the surrounding of the index patient, when long-distance transport would be possible at high humidity? This question can be explained by the influence of the immune system. Tuberculosis is a latent infection of the lower respiratory tract. To prevent the mycobacteria from multiplying in an uncontrolled manner in the lungs, the immune system encapsulates them in so-called granulomas. Due to their special wall structure, the mycobacteria cannot be easily eliminated by immune cells. When the protective capacity of the immune system decreases, e.g. due to age or co-infection with HIV, the mycobacteria start growing and recruit neutrophils to the granuloma. Neutrophils are part of the innate immune system and are equipped with numerous substances that help to break up the granulomas and thereby, allow

access of the mycobacteria to the alveolar and bronchiolar airways, from where they can be coughed up. Neutrophils are also efficient phagocytes taking up mycobacteria, but are quickly killed by the pathogens. Thus, the aerosols formed in the patient consist not only of *M. tuberculosis* but also of remnants of the neutrophils. These cause the mycobacteria to clump together more easily. These clumps protect airborne mycobacteria from environmental influences but at the expense of the transmission range, since the mass of the aerosol particle also increases when more mycobacteria clump together.

A better understanding of the airborne behaviour of *M. tuberculosis* will help us to design better measures to interrupt transmission. In addition, increased expertise in general properties of aerosol transmission will help to stop the spreading of aerosol-transmitted pathogens.

References

Enhanced tenacity of mycobacterial aerosols from necrotic neutrophils.

Pfrommer E, Dreier C, Gabriel G, Dallenga T, Reimer R, Schepanski K, Scherließ R, Schaible UE, Gutschmann T. Sci Rep. 2020 Jun 8;10(1):9159. doi: 10.1038/s41598-020-65781-9.

From bench to bedside

Personalized management of a patient with highly drug-resistant tuberculosis

Jan Heyckendorf, Christoph Lange,
Clinical Infectious Diseases

Stefan Niemann, Matthias Merker,
Molecular and Experimental Mycobacteriology Group

Sönke Andres, Florian Maurer,
National and WHO Supranational
Reference Center for Mycobacteria



Patients with drug-resistant (DR), rifampicin (RIF)-resistant (RR), multidrug-resistant (MDR), pre-extensively drug-resistant (pre-XDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis (TB) have diverse resistance combinations and hence treatment options. Despite the fact that virtually any patient with DR-TB would benefit from an individualized treatment regimen based on rapid comprehensive resistance testing and clinical data, in reality, most patients are treated with standard treatment regimens mainly based on detection of RR by rapid molecular tests such as the GenXpert RIF TB.

Comprehensive drug susceptibility testing (DST) is not available for the majority of drugs used for treatment of patients with RR-TB in high incidence settings, and, furthermore, treatment durations are not adapted to individual patient conditions. This leads to sub-optimal design of treatment regimens with high risk of treatment failures. Also, treatment durations may be significantly shortened for patients with effective regimens, thus, potentially avoiding months of unnecessary toxic therapies.

To tackle this problem, we established pathogen genome sequencing-based tools to allow for comprehensive resistance prediction even from sputum specimens that can be used for



Figure 1: A CT scan of the patient's lung shows bilateral, cavitary lesions.

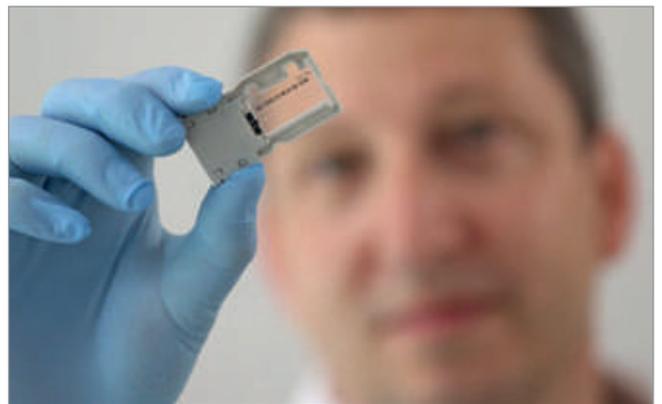


Figure 2: Sequencing of bacterial genomes provides highly detailed data on the emergence of genetic changes associated with antibiotic resistance and on the relatedness of bacterial strains obtained from different patients.

designing effective treatment regimens. These tools can also be used to monitor the emergence of drug-resistant bacterial subpopulations as indication for failing regimens. To better guide individualized treatment duration, we explore host gene expression signatures from patient blood to identify markers for treatment success. As another important cornerstone for individualized TB care in Germany, the National Reference Center for Mycobacteria at Research Center Borstel continuously monitors new infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* complex (Mtb) strains, and provides state of the art diagnostics including conventional and molecular DST.

As prime example for the application of genome-based diagnostics linked to improved care, we could demonstrate developing resistance in a patient diagnosed in 2018 with unsatisfactory response to the administered antibiotic therapy. After consultation with the treating hospital, a transfer of the patient to the specialized infection ward of the Medical Clinic Borstel was organized (Figure 1). Repeated analysis of the obtained bacterial cultures by next generation DNA sequencing revealed several clonal variants with new mutations that emerged during treatment. These genetic changes were linked to the stepwise acquisition of new drug

resistances, which had been selected during phases of non-efficient therapies (Figure 2). We also discovered that mutations in the transcriptional regulator Rv0678 which lead to resistance against clofazimine also led to cross-resistance against bedaquiline, another cornerstone antibiotic used to treat patients with MDR-TB. This cross-resistance is mediated through the upregulation of a bacterial drug efflux system that accepts both drugs as substrates. Thus, resistance to bedaquiline emerged in this patient even though he had not received any bedaquiline before (Figure 3). The team from Borstel drew international attention to this discovery (Andres S. et al. AJRCCM 2020; DOI: 10.1164/rccm.201909-1819LE).

This case exemplifies that comprehensive DST data based on phenotypic testing and sequencing of bacterial genomes enabled physicians to design an effective, personalized treatment regimen despite very limited remaining options (Figure 4). In addition, due to the extent of the disease, it became necessary to surgically remove the patient's left lung as part of a multimodal therapeutic strategy. The patient recovered from the difficult operation and could be discharged for further outpatient therapy 70 weeks after the NRC received the first bacterial isolate of the patient. Since his discharge, tuberculosis bacteria have no longer been detected

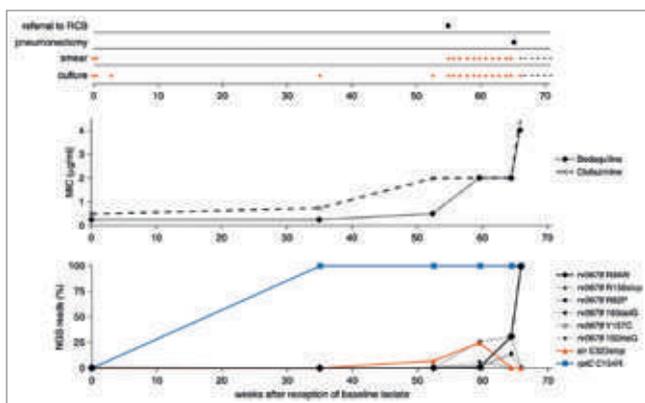


Figure 3: Emergence of a dominant mutation, R94W, in the gene rv0678 results in cross-resistance against both clofazimine and bedaquiline. Upper panel: Key clinical events, microscopy and culture results. Middle panel: Clofazimine and bedaquiline minimum inhibitory concentrations in sequential *Mycobacterium tuberculosis* isolates obtained from the patient. Lower panel: Frequency of mutations in genes known to affect susceptibility of bedaquiline (rv0678), clofazimine (rv0678), linezolid (rplC, blue line), and D-cycloserine (DCS) (ald, orange line).

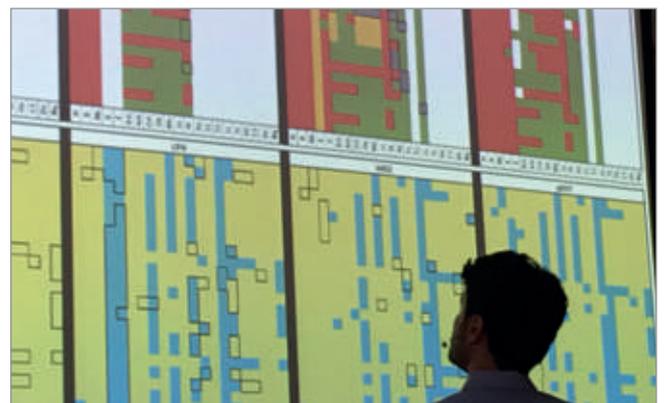


Figure 4: A team of clinicians, clinical microbiologists and basic scientists regularly discusses all available test results and agrees on the most effective treatment regimen, taking into account changes in antimicrobial susceptibility patterns, optimized dosing, and drug interactions.

from follow-up samples. A few months later, one of the patient's contacts and shortly thereafter a second person were admitted to the Infectious Diseases ward at the Medical Clinic Borstel (Figure 5). Bacterial genome analysis revealed that both patients were infected with the same XDR-Mtbc strain that was previously detected in the initial patient. Fortunately, both patients could also be treated successfully.

Currently, we combine efforts to optimize approaches for individualized therapy of RR, MDR, pre-XDR, and XDR TB patients in several collaborative studies at RCB and elsewhere. Indeed, targeted genome sequencing approaches showed promising first results for the prediction of drug resistance profiles from clinical specimens (Feuerriegel et al. 2020). These tools are now tested in prospective studies at the NRC and also in different high incidence settings in frame of the SeqMDRTB-Net project. To allow for an optimal interpretation of variants obtained from genome sequencing data, we continuously improve our geno-to-phenotype knowledge base (Merker et al. 2020), and/or our bioinformatic approaches for data analysis (Dreyer et al. 2020). First promising results were also obtained for a 22-gene transcriptomic model potentially allowing an individual early termination of treatment of patients with DR TB (Heyckendorf et al. 2021).

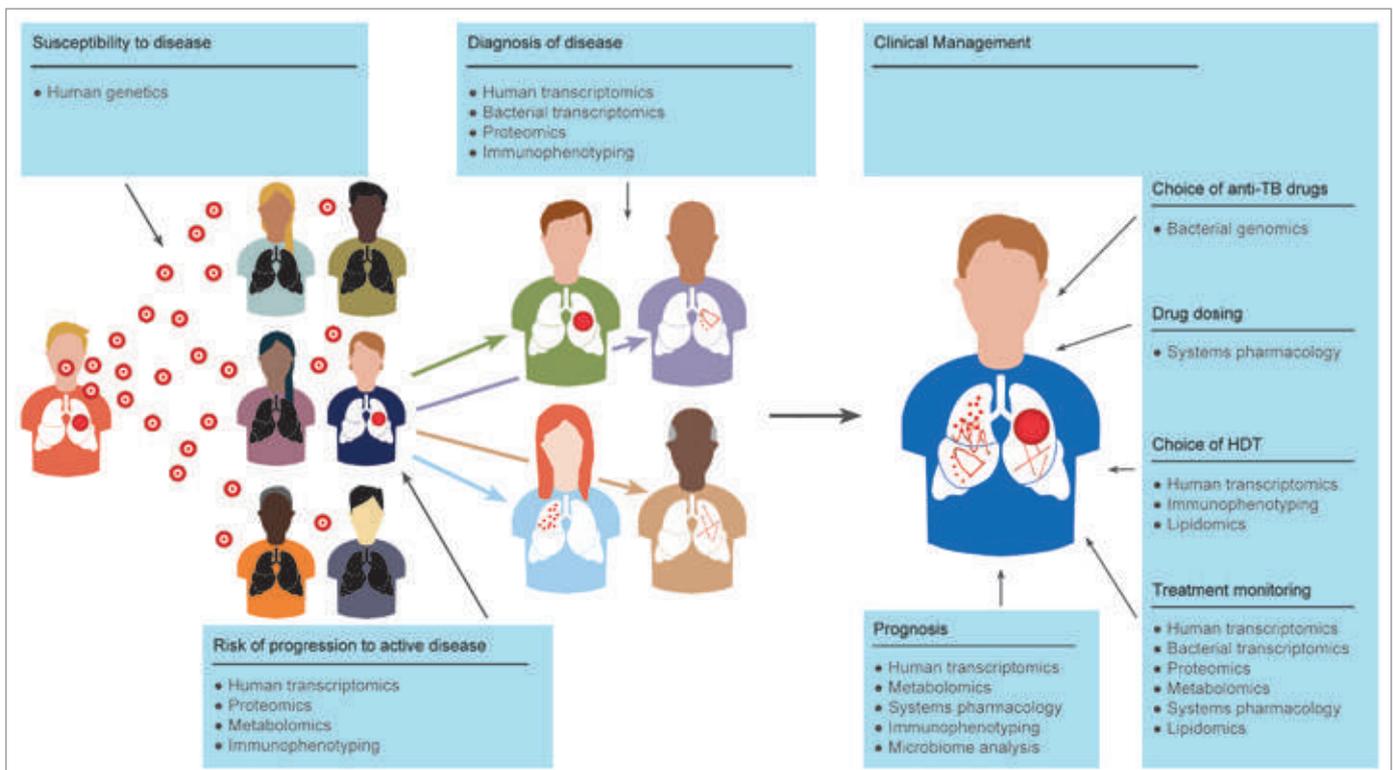


Figure 5: Application of information from different fields of Systems Biology in clinical practice (Precision Medicine) is the centerpiece of tuberculosis research at Research Center Borstel.

Literature

Phylogenetically informative mutations in genes implicated in antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis* complex. Merker M, Kohl TA, Barilar I, Andres S, Fowler PW, Chryssanthou E, Ängeby K, Jureen P, Moradigaravand D, Parkhill J, Peacock SJ, Schön T, Maurer FP, Walker T, Köser C, Niemann S. *Genome Med.* 2020 Mar 6;12(1):27. doi: 10.1186/s13073-020-00726-5.

Bedaquiline-Resistant Tuberculosis: Dark Clouds on the Horizon. Andres S, Merker M, Heyckendorf J, Kalsdorf B, Rumetshofer R, Indra A, Hofmann-Thiel S, Hoffmann H, Lange C, Niemann S, Maurer FP. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 15;201(12):1564-1568. doi: 10.1164/rccm.201909-1819LE.

Rapid genomic first- and second-line drug resistance prediction from clinical *Mycobacterium tuberculosis* specimens using Deeplex-MycTB. Feuerriegel S, Kohl TA, Utpatel C, Andres S, Maurer FP, Heyckendorf J, Jouet A, Badalato N, Foray L, Fouad Kamara R, Conteh OS, Supply P, Niemann S. *Eur Respir J.* 2021 Jan 5;57(1):2001796. doi: 10.1183/13993003.01796-2020. Print 2021 Jan.

Detection of low-frequency resistance-mediating SNPs in next-generation sequencing data of *Mycobacterium tuberculosis* complex strains with binoSNP. Dreyer V, Utpatel C, Kohl TA, Barilar I, Gröschel MI, Feuerriegel S, Niemann S. *Sci Rep.* 2020 May 12;10(1):7874. doi: 10.1038/s41598-020-64708-8.

Prediction of anti-tuberculosis treatment duration based on a 22-gene transcriptomic model. Heyckendorf J, Marwitz S, Reimann M, Avsar K, DiNardo A, Günther G, Hoelscher M, Ibraim E, Kalsdorf B, Kaufmann SHE, Kontsevaya I, van Leth F, Mandalakas AM, Maurer FP, Müller M, Nitschkowski D, Olaru ID, Popa C, Rachow A, Rolling T, Rybniker J, Salzer HJF, Sanchez-Carballo P, Schuhmann M, Schaub D, Spinu V, Suárez I, Terhalle E, Unnewehr M, Weiner J 3rd, Goldmann T, Lange C. *Eur Respir J.* 2021 Feb 11:2003492. doi: 10.1183/13993003.03492-2020. Online ahead of print. PMID: 33574078

Impact of bedaquiline on treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden country. Chesov D, Heyckendorf J, Alexandru S, Donica A, Chesov E, Reiman M, Crudu V, Botnaru V, Lange C. *Eur Respir J.* 2020 Dec 17:2002544. doi: 10.1183/13993003.02544-2020. Online ahead of print. PMID: 33334942

Perspective for Precision Medicine for Tuberculosis. Lange C, Aarnoutse R, Chesov D, van Crevel R, Gillespie SH, Grobbel HP, Kalsdorf B, Kontsevaya I, van Laarhoven A, Nishiguchi T, Mandalakas A, Merker M, Niemann S, Köhler N, Heyckendorf J, Reimann M, Ruhwald M, Sanchez-Carballo P, Schwudke D, Waldow F, DiNardo AR. *Front Immunol.* 2020 Oct 8;11:566608. doi: 10.3389/fimmu.2020.566608. eCollection 2020. PMID: 33117351 Free PMC article. Review.

Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. Bisson GP, Bastos M, Campbell JR, Bang D, Brust JC, Isaakidis P, Lange C, Menzies D, Migliori GB, Pape JW, Palmero D, Baghaei P, Tabarsi P, Viikklepp P, Vilbrun S, Walsh J, Marks SM. *Lancet.* 2020 Aug 8;396(10248):402-411. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31316-7. PMID: 32771107

Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A, Brode SK, Brust JCM, Campbell JR, Chang VWL, Falzon D, Guglielmetti L, Isaakidis P, Kempker RR, Kipiani M, Kuksa L, Lange C, Laniado-Laborín R, Nahid P, Rodrigues D, Singla R, Udwardia ZF, Menzies D; Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment 2017. *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):383-394. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30047-3. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192585

Standardised shorter regimens versus individualised longer regimens for rifampin- or multidrug-resistant tuberculosis. Abidi S, Achar J, Assao Neino MM, Bang D, Benedetti A, Brode S, Campbell JR, Casas EC, Conradie F, Dravniec G, du Cros P, Falzon D, Jaramillo E, Kuaban C, Lan Z, Lange C, Li PZ, Makhmudova M, Maug AKJ, Menzies D, Migliori GB, Miller A, Myrzaliev B, Ndjeka N, Noeske J, Parpieva N, Piubello A, Schwoebel V, Sikhondze W, Singla R, Souleymane MB, Trébuq A, Van Deun A, Viney K, Weyer K, Zhang BJ, Ahmad Khan F. *Eur Respir J.* 2020 Mar 20;55(3):1901467. doi: 10.1183/13993003.01467-2019. Print 2020 Mar. PMID: 31862767

Wie lautet das Zauberwort?

Christoph Lange, Medizinischer Direktor



Als Fellow in Klinischer Infektiologie im Jahr 2001 am Universitätskrankenhaus der Case Western Reserve Universität in Cleveland, Ohio, USA, war ich von einem Endokrinologen des Krankenhauses, Dr. Bahauddin Mahmoud Arafah, beeindruckt. Ihm war es gelungen, im Alleingang eine klinische Studie durchzuführen, in der er den Beweis erbrachte, dass Frauen mit einer Schilddrüsenunterfunktion unter Östrogentherapie eine höhere Dosis an Schilddrüsenhormon benötigen als Frauen mit einer Schilddrüsenunterfunktion ohne Östrogentherapie. Das bemerkenswerte an dieser Arbeit war, dass sie im New England Journal of Medicine publiziert wurde (Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. N Engl J Med. 2001 Jun 7;344(23):1743-9). Später habe ich im New England Journal of Medicine, dem Lancet oder anderen hochkarätigen wissenschaftlichen Zeitschriften nie wieder eine Originalarbeit eines einzelnen Autors wahrgenommen. Das war schon vor 20 Jahren die große Ausnahme. Klinische Forschung erfolgt im Verbund und lokale, regionale, nationale und internationale wissenschaftliche Netzwerke sind heute wichtiger denn je, um wissenschaftlich erfolgreich zu sein. Zusammenarbeit lautet das Zauberwort.

An der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel wird NETZWERKBILDUNG groß geschrieben. Lokal gibt es eine ganze Reihe von Kooperationsprojekten der Programmbereiche Asthma

& Allergie und Infektionen die über das klinische Studienzentrum koordiniert werden. Gemeinsam mit dem Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien unterhält die Klinik rund um die Uhr einen Beratungsservice zur Tuberkulose und anderen mykobakteriellen Erkrankungen (TBinfo 04537 188 0).

Die Klinik ist Teil der Forschungsverbünde im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL) und im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), im Exzellenzcluster Precision Medicine in Chronic Inflammation der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und ihrer Partner und des Zentrums Infektiologie der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie gemeinsam mit der Medizinischen Mikrobiologie und Infektiologie der Universität zu Lübeck. Für gleich zwei Universitäten, die Universität zu Lübeck und das Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, bildet die Klinik als Akademisches Lehrkrankenhaus Studierende aus. International ist die Klinik durch Krankenhauspartnerschaften mit dem Katutura Hospital in Windhoek, Namibia, und der Tuberkuloseklinik "Chirli Draganuic" in Chisinau, Republik Moldau, verbunden. Über Gastprofessuren bestehen außerdem auch offizielle Partnerschaften mit dem Baylor College in Houston, Texas, USA, der Universität von Umea, Schweden und der Staatlichen Universität für Medizin und Pharmazie in Chisinau.



Die internationale Vernetzung der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel war seit der Gründung des Instituts und der Klinik im Jahr 1947 nie so groß wie in den vergangenen zwei Jahren. Die klinische Infrastruktur ClinTB des DZIFs und das Sekretariat der Tuberculosis Network European Trialsgroup (TBNET) an der Klinik in Borstel ziehen ausländische klinische Wissenschaftler*innen zu Hospitationen und für Kooperationen an. Internationale Studienaktivitäten auf dem Gebiet der Epidemiologie und der Diagnostik der Tuberkulose am Osteuropäischen Studienzentrum des DZIF in Bucharest, Rumänien, an der Tuberkuloseklinik "Chirli Draganuic" in Chisinau, an der Universität von Kharkiv in der Ukraine, oder am Katutura Hospital in Windhoek werden mit Unterstützung der Klinik in Borstel koordiniert. Beschäftigte der Klinik sind derzeit an verschiedenen EU geförderten Forschungsverbänden, namentlich an TBiotic, CARE, ClicTB, ERA4TB und stool4TB, beteiligt. Dabei geht es um die Entwicklung neuer Tuberkulosemedikamente, neuer Methoden zur Diagnose von Tuberkulose und um die rasche Erkennung von Antibiotikaresistenzen. In den kommenden Jahren werden diese Aktivitäten durch die Beteiligung an einem weiteren EU Projekt, UNITE4TB, ausgeweitet werden, bei dem eine Reihe neuer Tuberkulosemedikamente parallel in einer internationalen Phase II Studienplattform evaluiert werden. Die internationale Vernetzung in diesem Projekt ist für eine Tuberkulosestudie bislang ohne Beispiel. Die Medizinische Klinik übernimmt hier

die Koordination der Europäischen Studienzentren und leitet die Evaluation von Biomarkern, um das Management der Tuberkulose zu individualisieren. Eine große Aufgabe und eine große Verantwortung für uns.

Die internationale Zusammenarbeit bringt wissenschaftliche Früchte. Zu den besonders sichtbaren Publikationen am Forschungszentrum Borstel in 2019/2020 gehören auch Arbeiten zur Prävention der Tuberkulose (Gupta RK, et al. Nat Med 2020; Martinez L, et al. Lancet 2020), zur multiresistenten Tuberkulose (Bisson GP, et al. Lancet 2020; Lan Z, et al. Lancet Respir Med 2020; Lange C, et al. Lancet 2019; Dheda K, Lancet Respir Med 2019) und zur COVID-19 Infektion (Bernardes JP, et al. Immunity 2020) mit Beteiligung der Medizinischen Klinik. Alle diese Publikationen haben etwas gemeinsam: Sie basieren auf internationalen Forschungs Kooperationen.

Nach 13 Jahren gibt es unter Beteiligung der Medizinischen Klinik eine neue internationale Leitlinie für das Management von Patient*innen mit Lungenerkrankungen durch Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (Daley C, et al. Eur Respir J 2020 & Clin Infect Dis 2020)- ein Meilenstein- mit der wir in den vergangenen zwei Jahren besonders viele Patient*innen in Borstel behandeln.

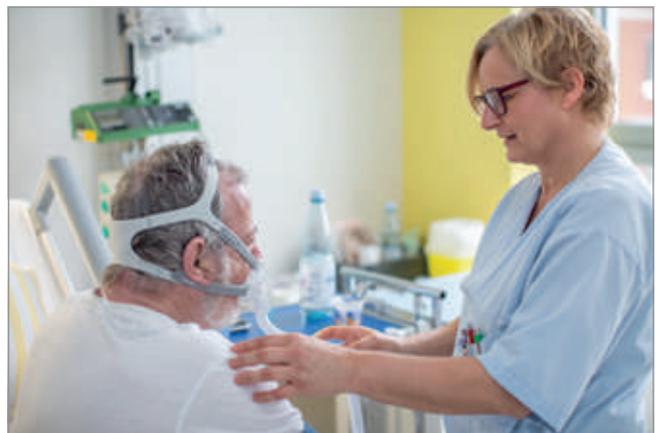


Auf dem Gebiet der Tuberkuloseforschung beschreitet die Medizinische Klinik Borstel gemeinsam mit Partnern auf dem Campus neue Wege. Präzisionsmedizin lautet das Stichwort. Dahinter verbirgt sich die Entwicklung innovativer Methoden mit dem Ziel, die Therapieergebnisse der Tuberkulose zu verbessern, wenn die Umstände besonders kritisch sind. Dazu gehört die Entwicklung einer diagnostischen Plattform, um Blutkonzentrationen einzelner Medikamente in Patient*innen exakt zu bestimmen, damit die Dosis von Medikamenten individuell berechnet werden kann. Oder maßgeschneiderte Therapieregime basierend auf Informationen der Erbsubstanz der Bakterien, die Voraussagen für Resistenzen gegenüber einzelnen Medikamenten erlauben, sowie die Entwicklung von Biomarkern, um die Dauer einer Tuberkulosebehandlung zu individualisieren. Dazu gehört auch die Charakterisierung von sog. Endotypen, um Gruppen von Patient*innen zu beschreiben, die von verschiedenen adjuvanten Immuntherapien profitieren (Lange C, et al. Front Immunol 2020). Ohne die enge Zusammenarbeit mit Forschergruppen auf dem Borstel Campus wären diese Entwicklung nicht möglich und im Konzert sind die hier entwickelten Methoden international vielleicht sogar einmalig.

Auf dem Gebiet der COPD-Forschung wurde in Borstel ein neues Beatmungsgerät entwickelt, welches sich aktuell in einer Deutschland-weiten klinischen Erprobung durch das DZL befindet. Die Idee von Stephan Rüller fand die Werner-Petersen-Stiftung so vielversprechend, dass sein Team aus der Medizinischen Klinik gemeinsam mit dem Hersteller des Geräts mit dem Innovationstransfer-Preis 2020 ausgezeichnet wurden. Die erste Publikation gibt Anlass zu vorsichtigem Optimismus, dass tatsächlich vielen COPD Patient*innen mit diesem neuen Gerät geholfen werden kann (Jünger C, et al. PLoS One 2020).



Die Mikroskopie von Lungenzellen direkt im Anschluss an eine Lungen-
spiegelung durch die Biologie-Laborantinnen Jessica Hofmeister
und Franziska Daduna ermöglicht oftmals eine rasche Diagnose von
Lungenerkrankungen



Am zertifizierten Weaningzentrum der Medizinischen Klinik erklärt die
Atemtherapeutin Anne Sievers einem Patienten die Benutzung eines
nicht-invasiven Beatmungsgeräts



Barbara Kalsdorf, stellvertretende Medizinische Direktorin, beim
Studierendenunterricht an der Universität von Namibia in Windhoek.



Das Medizinische Versorgungszentrum

Barbara Kalsdorf, Oberärztin im Medizinischen Versorgungszentrum

Das Medizinische Versorgungszentrum (MVZ) wird von unserem Pathologen Florian Stellmacher geleitet und - neben dem Versorgungsauftrag in der Pathologie - werden in unserer Praxis für Pneumologie ca. 1100 ambulante Patient*innen pro Quartal betreut. Oberärztin Ute Jappe sieht dort an zwei halben Tagen pro Woche in der Allergieambulanz Patient*innen primär mit Nahrungsmittelallergien. Die Oberärzte Ernst Müller und Ulf Greinert* betreuen Patient*innen mit schwerem Asthma, COPD, seltenen interstitiellen Lungenerkrankungen, infektiösen Lungenerkrankungen, Lungenkrebs und schlafbezogenen Atemstörungen. Als Spezialgebiete gibt es die Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV) für Patient*innen mit Tuberkulose und anderen nicht tuberkulösen Mykobakterien, sowie die ASV für Patient*innen mit pulmonaler Hypertonie. Bisher werden unsere onkologischen Patient*innen während der Therapie in der Tagesklinik von den Oberärztinnen Janne Kandulla und Julia Martensen betreut, die nach Sichtung der Befunde und der Vorstellung im gemeinsamen Tumorboard mit dem Universitätsklinikum Schleswig Holstein / Campus Lübeck die optimale Therapie für die Patient*innen besprechen. In Zukunft wollen wir die Tagesklinik Onkologie in das MVZ als ASV für Patient*innen mit Tumoren der Lunge und des Thorax integrieren und planen außerdem eine ASV für Sarkoidose.

Unser Patientenkollektiv bildet ein breites Spektrum der Lungenkrankheiten ab und viele dieser Patient*innen nehmen gerne an Studien teil und stehen für Forschungsfragen zur Verfügung. So wurde die Position der Studienärztin - Frau Sassmann-Schweda

- explizit geschaffen, um als Schnittstelle zwischen ambulanten Patient*innen und dem Studienzentrum zu vermitteln und die Patient*innen in Studien weiter zu beobachten. Erfolgreich durchgeführt wird dies bereits mit Tuberkulosepatient*innen, die wir regelmäßig nach der Entlassung in der ASV Tuberkulose weiter betreuen und die zugehörigen Ärzte und Gesundheitsämter zur Therapie oder der Nachsorge beraten. Durch die gute Koordination zwischen der ASV Tuberkulose, dem Studienzentrum und der Klinischen Infektiologie ist es möglich, dass im Rahmen dieser ambulanten Termine auch immer Studienproben (z.B. Blut, Sputum, Urin etc.) abgenommen werden können. Ich sehe es als Aufgabe der nächsten Jahre, diese Strukturen für die verschiedenen Forschungsschwerpunkte der beiden Programmbereiche Asthma & Allergie und Infektionen zu optimieren. Wir werden das MVZ restrukturieren, um den Patient*innen noch einfacher den Zugang zu interessanten Studien im Studienzentrum zu ermöglichen und ambulante Verlaufskontrollen besser zu harmonisieren. Hierdurch sollen in der Zukunft translationale Forschungsfragen weiterhin für mykobakterielle Erkrankungen, aber insbesondere auch für Asthma und COPD besser bearbeitet werden gemäß dem Motto des Forschungszentrums Borstel "wir sind Borstel - gemeinsam".

**Ulf Greinert hat sich nun nach hervorragender 35-jähriger Tätigkeit in der Klinik in Borstel im Dezember 2020 in den Ruhestand verabschiedet, und ich (Barbara Kalsdorf, Oberärztin der Medizinischen Klinik und stellv. Direktorin der Medizin am Forschungszentrum Borstel) durfte seine Nachfolge antreten.*

BioMaterialBank Nord am Standort des **FZB und COVID-19**

Karoline I. Gaede,
BioMaterialBank Nord



Für das Forschungszentrum Borstel (FZB) und so auch die **BioMaterialBank Nord** (BMB Nord) begann das Jahr 2020 ohne nennenswerte Besonderheiten. Erste Klausurtagungen fanden statt, es wurden Berichte zum vergangenen Jahr und Projektpläne für das neue Jahr verfasst. Zwar wurde von einem neuen Coronavirus aus Wuhan/China berichtet, aber dies schien fern.

Wenige Wochen später hatte sich die Situation verändert, nicht nur in China oder Italien, sondern auch in Deutschland, auch in der **BMB Nord**. Es wurden Tagungen abgesagt, Studien ausgesetzt, Arbeitstreffen als Videokonferenzen abgehalten, Notfallpläne verfasst, Unabdingbares identifiziert, Schichtdienste eingerichtet und tägliche Arbeiten in die eigene Wohnung verlegt. Die **Medizinische Klinik** des FZB nahm erste COVID-19 Patient*innen auf.

Entsprechend ihrem Auftrag als klinische Biobank stellt die **BMB Nord** Bioproben und Daten für die medizinische Forschung zur Verfügung. Neben studienspezifischen Projekten, bei denen die wissenschaftliche Verwendung von Bioproben und Daten nach Einwilligung der Proband*innen im voraus geplant und festgelegt ist, verarbeitet die **BMB Nord** zu einem beträchtlichen Anteil auch sog. Restmaterial und klinische Daten aus der medizinischen Versorgung. Dies ist nur möglich, wenn die schriftliche Einwilligung der Patient*innen in den sog. Broad Consent (breite Einwilligung) der **BMB Nord** vorliegt. Stimmt der/die Patient*in einer Nachnutzung der im Rahmen einer Diagnosestellung oder Therapie angefallenen und nicht mehr benötigten Bioproben zu, dann werden pseudonymisierte Informationen zu Patient*innen und Bioproben, entsprechend der EU-Datenschutzgrundverordnung, in die **BMB Nord** aufgenommen und der wissenschaftlichen Verwendung auf Antrag und nach Stellungnahme einer öffentlichen Ethikkommission zur Verfügung gestellt.

Die Einwilligung in den Broad Consent ermöglichte der **BMB Nord** die zügige Bereitstellung von Bioproben und Daten für wissenschaftliche Projekte, die sich mit Entstehung, Verlauf, Diagnosestellung und Therapie von COVID-19-Infektionen befassen.

Ein bemerkenswertes Beispiel für die menschlich und fachlich ausgezeichnete Zusammenarbeit der **Corona-Ambulanz**, dem **Nationalen Referenzzentrum** (NRZ), dem **klinischen Studienzentrum** und der **BMB Nord** war die Rekrutierung von Personen, die in der ersten Welle der Pandemie eine COVID-19-Infektion durchgemacht hatten. Knapp 50 Personen berichteten über die unterschiedlichsten Verläufe ihrer COVID-19-Erkrankung und spendeten Bioproben, die inzwischen auch von Wissenschaftler*innen aus dem FZB untersucht werden.

A microscopic view of several cells, likely from a lung biopsy, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The cells are stained in shades of blue, purple, and red, with prominent red structures that could be bacteria or other cellular components. The background is a dark, slightly blurred blue.

Das Konsil- zentrum für Pulmopathologie des FZB

Sven Perner, Pathology
Forian Stellmacher, Pathology



Die Pathologie hat bei der Diagnostik von Erkrankungen der Lungen in den letzten Jahren und Jahrzehnten neben röntgenologischen und klinischen Untersuchungsmethoden enorm an Bedeutung gewonnen. Nicht zuletzt besteht heute der Anspruch, eine klare Diagnose an mitunter winzigen Gewebeproben zu stellen, sodass den Patient*innen ggf. ein operativer Eingriff erspart bleibt. Dies hat es erforderlich gemacht, die fachliche Expertise der diagnostizierenden Patholog*innen in Zentren zu bündeln.

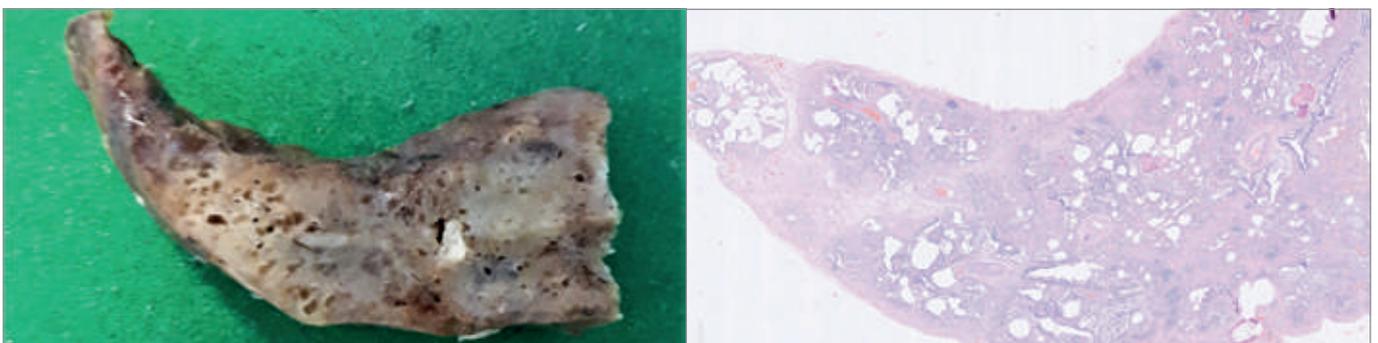
Die Pathologie des FZB ist seit ihrem Bestehen insbesondere für die Diagnostik der Tuberkulose bekannt und erhält beinahe täglich Patientengewebe unter dieser Fragestellung. Wird keine Tuberkulose nachgewiesen, werden alle relevanten Differentialdiagnosen geprüft und im Befund diskutiert. Die Pathologie Borstel hat sich in den letzten Jahren insbesondere wegen dieser Expertise und Herangehensweise großes Vertrauen der einsendenden Kliniken und Pathologien erarbeitet. Daher werden verstärkt auch Proben mit anderen pneumologischen Fragestellungen übersandt. Durch die hier konzentrierte Begutachtung von Proben zunächst unklarer und z.T. extrem seltener Erkrankungen ist in Borstel ein in dieser Form nur in wenigen Zentren vorhandene gebündelte Expertise entstanden, die inzwischen sogar internationale Beachtung gefunden hat. Mit der Berufung von Sven Perner im Jahre 2015 auf den Lübecker Lehrstuhl für Pathologie und die damit verbundene Leitung der Pathologie Borstel wurde wenig später auch das Konsilzentrum für Pulmopathologie Borstel etabliert.

"Gerade die Diagnostik nicht-neoplastischer Lungenerkrankungen ist immer wieder nicht nur spannend sondern oft eine wahre Herausforderung", sagt Florian Stellmacher, Geschfd. Oberarzt der Pathologie Borstel und ärztlicher Leiter des MVZ. "Oft ist der Weg zur richtigen Diagnose mit regelrechter Detektivarbeit verbunden. Lungenpathologie ist in Grunde Teamwork – sehr oft lässt sich das, was unter dem Mikroskop zu sehen ist, nur durch eine intensive Diskussion mit den klinischen und radiologischen Kolleg*innen einordnen", ergänzt er. Rosemarie Krupar, Fachärztin der Pathologie des FZB, bestätigt dies: "Das gemeinsame Erarbeiten komplexer Diagnosen an oftmals winzigen Proben im interdisziplinären Team ist in dieser Form etwas ganz Besonderes." Für Cleopatra Schreiber, Assistenzärztin der Pathologie Borstel, hat sich ebenfalls ein neuer Blickwinkel auf das Fach ergeben: "In Borstel habe ich viele Dinge zum ersten Mal gesehen und verstanden. Gerade der Blick über den Tellerrand zur Klinik und Radiologie ist in der Lungenpathologie wohl einmalig und für die Ausbildung extrem wertvoll." "Mich fasziniert immer wieder, was im Zeitalter hochmoderner molekularpathologischer Verfahren anhand des einfachen HE-Schnitts, einem inzwischen an die 200 Jahre alten und trotzdem nicht zu ersetzenden Verfahren,



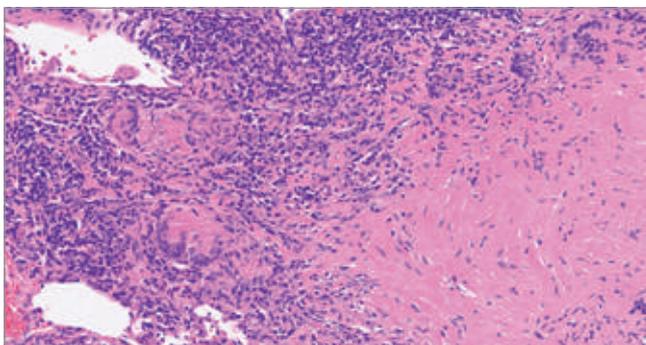
Lungenpathologie ist auch inhouse-Teamwork – Sven Perner (rechts) und Florian Stellmacher (links) bearbeiten einen Fall am Diskussionsmikroskop. (Foto: Kerstin Pukall)

diagnostisch möglich ist", ergänzt Sven Perner. "Natürlich verfügen wir über das komplette Portfolio modernster pathologischer Untersuchungsmethoden, bei nicht-neoplastischen Erkrankungen der Lunge stehen aber die Kenntnis der Morphologie und die Bereitschaft, die mikroskopischen Befunde zu diskutieren und zu hinterfragen, nach wie vor an erster Stelle." Entsprechend legen die Borsteler Patholog*innen besonderen Wert auf den persönlichen Kontakt zu den einsendenden Kolleg*innen. Man kennt sich und weiß um die gegenseitigen Qualitäten. Wesentlich trägt hierzu auch die enge Zusammenarbeit mit den Kolleg*innen der Medizinischen Klinik um Christoph Lange bei. Lungenpathologie erfordert immer auch das Verständnis der klinischen Zusammenhänge sowie der Bildgebung.

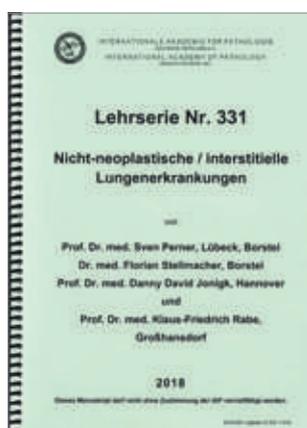


Ein sog. Keilexzisat der Lunge mit dem Muster einer Unspezifischen interstitiellen Pneumonie (UIP) – links noch als Formalin-fixiertes Feuchtpräparat, rechts als HE-Schnitt. Dieser Lungenabschnitt ist bereits so stark geschädigt, dass dieser für die Atmung funktionell ausfällt. Die Diagnose einer UIP bedeutet für den Patienten eine deutlich reduzierte Lebenserwartung. Heute stehen aber Medikamente zur Verfügung, die das Voranschreiten der Erkrankung deutlich verzögern können. Diese sind aber nur dann sinnvoll einzusetzen, wenn die Diagnose entweder durch das Computertomogramm, die Pathologie oder beide zusammen mit hinlänglicher Wahrscheinlichkeit gestellt wird.

Ein Garant für den Erfolg bei der Diagnostik von durch Mykobakterien verursachten Erkrankungen ist die enge Zusammenarbeit mit dem von Florian Maurer geleiteten Nationalen Referenzzentrum für Mykobakterien. "Nicht nur der Abgleich der eingesetzten Methoden zur Qualitätssicherung sondern erst recht die persönliche Zusammenarbeit mit den Mitarbeiter*innen des NRZ, das z.B. auch die Sequenzierungen der mykobakteriellen DNA übernimmt, ist von unschätzbarem Wert für die Pathologie Borstel", ergänzt Sven Perner hierzu.



HE-Schnittpräparat von Lungengewebe mit einem Herd einer Lungentuberkulose. Zwar ist das Bild für eine Tuberkulose typisch, jedoch können auch andere Erkrankungen, die einer vollkommen anderen Therapie bedürfen, ähnlich aussehen. Daher muss die Diagnose entweder durch die mikrobiologische Untersuchung von weiterem Material oder durch die molekularpathologische Analyse am fixierten und in Paraffin eingebetteten Material erfolgen. Ferner müssen alle relevanten Differentialdiagnosen von der/dem untersuchenden Patholog*in gekannt und mit bedacht werden.



Aufgrund ihrer besonderen Expertise und der überregionalen Strahlkraft wurden im Jahr 2017 Sven Perner und Florian Stellmacher von der Internationalen Akademie für Pathologie (IAP) gebeten, ein Tutorial zum Thema Nicht-neoplastische/ interstitielle Lungenerkrankungen vorzubereiten, das 2018 im bis zum letzten Platz gefüllten Vortragssaal der IAP vor Kolleg*innen aus Deutschland,

Österreich und der Schweiz mit Beteiligung der Kollegen Prof. Jonigk, Hannover, und Prof. Rabe, Großhansdorf, abgehalten wurde. Diese Veranstaltung traf auf durchweg positive Resonanz und wird (mit derzeitiger Corona-Pause) regelmäßig wiederholt werden, das nächste Mal im Juni 2021. Das umfangreiche

Begleitskript ist über die IAP zu beziehen, ferner bietet die IAP den Kurs online mit eingescannten Schnittpräparaten als Fortbildungsveranstaltung, die seit ihrer Verfügbarkeit oft und gerne genutzt wird, dauerhaft an.

Inzwischen ist auch der Springer-Verlag auf die Expertise der Borsteler Pathologie zu Nicht-neoplastischen/interstitiellen Lungenerkrankungen aufmerksam geworden, sodass nunmehr die Herausgabe eines deutschsprachigen Handbuchs zu diesem Thema beschlossene Sache ist. Das Buchprojekt wird maßgeblich von Borstel aus gestaltet. Die Koautoren sind Frau Prof. Berezowska, Lausanne, und Herr Prof. Jonigk, Hannover, beide auch international beachtete Spezialisten für Lungenpathologie.

Diesem Buch-Projekt ist im Februar 2021 ein Themenheft des Fachjournals "Der Pathologe" zum Thema "Nicht-neoplastische Lungenerkrankungen" vorausgegangen, das von Sven Perner und Florian Stellmacher herausgegeben wurde. Neben Beiträgen der führenden Experten aus Deutschland und der Schweiz ist hier eine ganze Reihe von Arbeiten aus dem Borsteler Konsilzentrum bzw. unter dessen Beteiligung erschienen: Rosemarie Krupar hat zusammen mit Christiane Kümpers (UK S-H, Lübeck, Pathologie), Alexander Haenel (UK S-H, Lübeck, Radiologie), Florian Stellmacher und Sven Perner eine Arbeit zu der Organisierenden Pneumonie verfasst, die auch neue Aspekte zur Abgrenzung gegen andere fibrosierende Lungenerkrankungen beinhaltet. Torsten Goldmann, Doris Hillemann, Florian Maurer, Barbara Kalsdorf, Rosemarie Krupar, Florian Stellmacher und Sven Perner stellen "*Mycobacterium szulgai* als Positivkontrolle zur Detektion von Kontaminationen beim Nachweis des *Mycobacterium tuberculosis*-Komplexes durch eine spezifische 16S-rDNA-PCR an FFPE-Material" vor. Florian Stellmacher und Sven Perner bringen eine Übersichtsarbeit zu Granulomatosen der Lunge sowie eine Arbeit zur "Histopathologie der Tuberkulose" ein. Florian Stellmacher, Jutta Kirfel (UK S-H, Lübeck, Pathologie), Barbara Kalsdorf (Med. Klinik Borstel), Florian Maurer (NRZ), Sven Perner und Torsten Goldmann haben außerdem eine Arbeit zur Molekularpathologie der Tuberkulose verfasst. Hinzu kommt eine Arbeit von Christiane Kümpers (UK S-H, Lübeck, Pathologie), Lars Tharun (UK S-H, Lübeck, Pathologie), Florian Stellmacher, Ulf Greinert (MVZ Borstel), Katharina May (UK S-H, Lübeck, Radiologie) und Sven Perner zu einer IgG4-assoziierten Lungenerkrankung mit granulomatösen Läsionen.

"Irgendwie bin ich tatsächlich stolz, dass die Pathologie Borstel jetzt dort steht, wo sie nach meinem Verständnis immer hingehört hatte", ergänzt Florian Stellmacher, "das Leibniz Lungenzentrum verdient eine der beste möglichen Lungenpathologien, und ich bin ein Teil davon!"

FACTS & FIGURES

Guest Scientists

	2019	2020
national	10	7
international	14	4

Conferences / Workshops

2019	2020
23	11

Academic Degree / Professional Qualifications

	2019	2020
Dissertation	9	9
Master of Science	5	8
Bachelor of Science	4	1
Habilitation	3	3
Technicians	10	4

National Networks 2019/2020

Deutsche Forschungsgemeinschaft

- DFG-Schwerpunktprogramm 2084 μ BONE ,
"Kolonisierung und Interaktionen von Tumorzellen innerhalb der Knochenmikroumgebung"
- DFG Schwerpunktprogramm 2225
"Exit strategies of intracellular pathogens"
- Graduiertenkolleg 1727 "Modulation von Autoimmunität"
- Internationales Graduiertenkolleg 1911
"Immunregulation der Entzündung bei Allergien und Infektionen"
- Graduiertenkolleg 2501
"Translational Evolutionary Research" (Trans EVO)

Bundesministerium für Bildung und Forschung

- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung - DZIF-
- Deutsches Zentrum für Lungenforschung - DZL-
- Exzellenzcluster
"Präzisionsmedizin bei chronischen Entzündungen", 2019-2026
- BMBF Forschungsverbund ANTI-TB: "Antibiotika Nanocarrier zur therapeutischen Inhalation gegen Tuberkulose", 2017-2021
- TB-Sequel: Begleiterkrankungen, Risikofaktoren und Langzeitkomplikationen, welche den individuellen Therapieerfolg der Tuberkuloseerkrankung sowie deren Auswirkung auf die öffentliche Gesundheit definieren, 2016-2021
- de_NBI_LIFS: Der Standort Borstel der Service Unit 'Lipidomics Informatics for Life Sciences' stellt Softwarelösungen für systematische Lipidome Vergleiche bereit, die sich in Workflows von Lipidomics Studien nahtlos integrieren lassen.
Ansprechpartner: PD Dr. Dominik Schwudke, 2019-2021
- NaPAnti: Naturstoffmedizin: Entwicklung von Naturstoff-basierten Antibiotika gegen das Sliding Clamp Dna- Evaluierung der Wirkung gegen Mycobacterium tuberculosis, 2019-2022
- FLAV4AMR-Flavodoxin-Inhibitoren zur Behandlung Wirkstoff-resistenter Bakterien, 2019-2022
- Public Health Beitrag einer bundesweiten integrierten molekularen Surveillance am Beispiel der Tuberkulose, 2020-2022

Leibniz Agenda

- Leibniz Center Infection
- Leibniz-Forschungsverbund (LFV) "INFECTIONS"
- LFV "Gesundheitstechnologien"
- LFV "Wirkstoffe und Biotechnologie"
- LFV "Nanosicherheit"
- Leibniz-WissenschaftsCampus "Evolutionary Medicine of the Lung" (EvoLUNG), Partner: Universität Kiel, MPI Plön
- Leibniz-WissenschaftsCampus "Integrative Analysis of pathogen-induced Compartments" (INterACT), Partner: Universität Hamburg, Heinrich-Pette-Institut, Bernhard-Nocht-Institut, CSSB, Leibniz Center Infections
- Leibniz-WissenschaftsCampus "Kiel Science Outreach Campus" (KiSOC), Partner: Universität Kiel, Leibniz-Institut für die Pädagogik der Naturwissenschaften und Mathematik u.a.

International Networks 2019/2020

DAAD

- Pagel / University of Namibia, Namibia Breathe, 2018-2021

Horizon 2020

- anTBiotic: Entwicklung von Antibiotika für die Therapie der Tuberkulose und neuer Ansätze für die individualisierte Therapie, 2017-2021
- CARE: Common Action against HIV/TB/HCV across the regions of Europe, 2019-2024
- ClicTB: Identifizierung und Validierung eines neuen kombinierten TB-Medikaments, 2019-2024
- CORVOS: Marie Skłodowska-Curie Joint European PhD: Complement regulation and variations in opportunistic infections, 2020-2023
- MepAnti: Marie Skłodowska-Curie Innovative Training Networks: Exploiting the methylerythritol phosphate pathway as a source of drug targets for novel anti-infectives, 2020-2024
- CUT TB: Community and Universal Testing for TB Contacts, 2020-2024
- DRTB-HDT: Stratified host-directed therapy for drug-resistant tuberculosis: a randomized controlled multi-centre trial, 2020-2023
- ERA4TB: European Regime Accelerator for Tuberculosis, 2020-2025
- STool4TB: Evaluating a new stool based qPCR for diagnosis of tuberculosis in children and people living with HIV, 2020-2024
- WANETAM (2): Das Westafrika-Network of Excellence für TB, AIDS und Malaria (WANETAM) baut westafrikanische Standorte für klinische Studien auf

European Centre für Disease Prevention and Control (ECDC)

- RaPaed: Rapid and Accurate Diagnosis of Paediatric TB- An AIDA (Assessment of Innovative Diagnostic and Algorithms for Early and Sensitive Detection of Acute TB) plattform study, 2018-2022

European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP)

- VITALITY: Vitamin D for adolescents with HIV to reduce musculoskeletal morbidity and immunopathology: an individually randomised, double-blinded placebo-controlled trial, 2019- 2024

National Institute of Health (NIH)

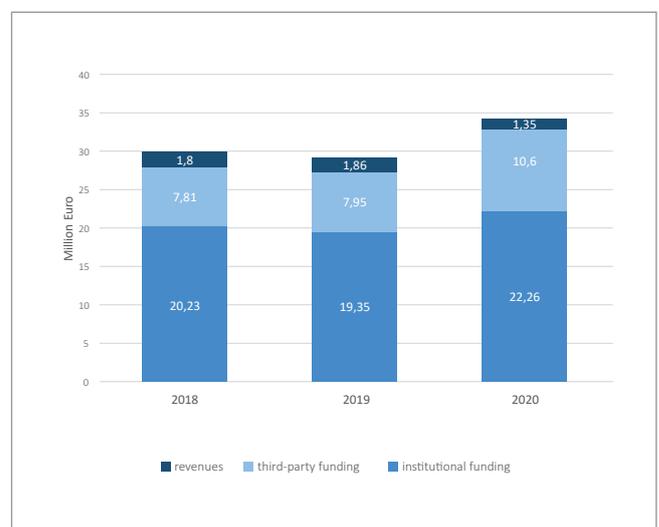
- Quantifiable stool based TB PCR to improve diagnostics and treatment, 2019-2023

Wellcome Trust

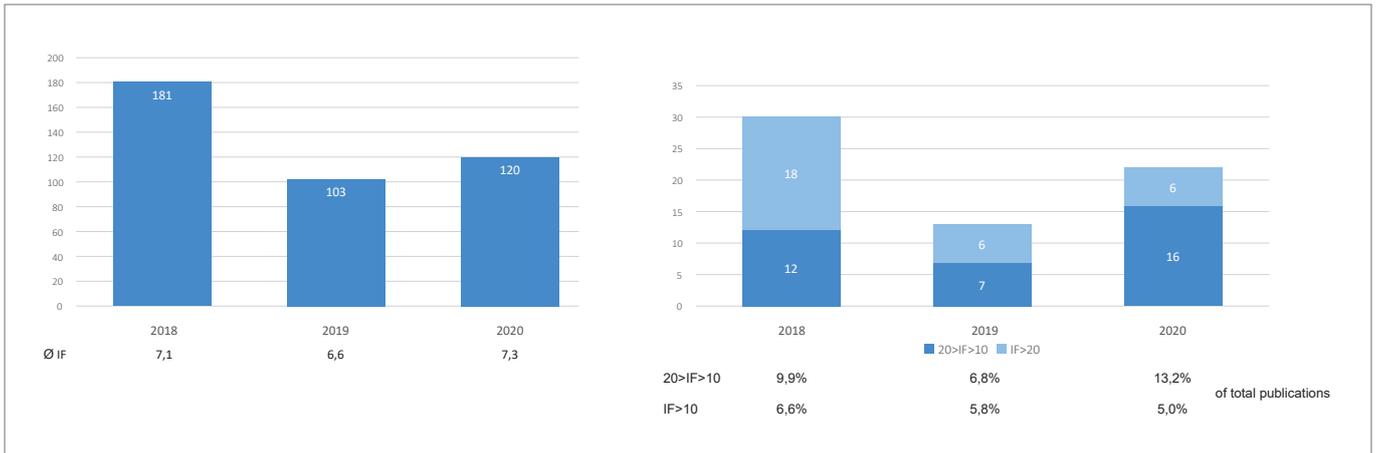
- CRyPTIC- Comprehensive Resistance Prediction for Tuberculosis: an International Consortium

Other Cooperations

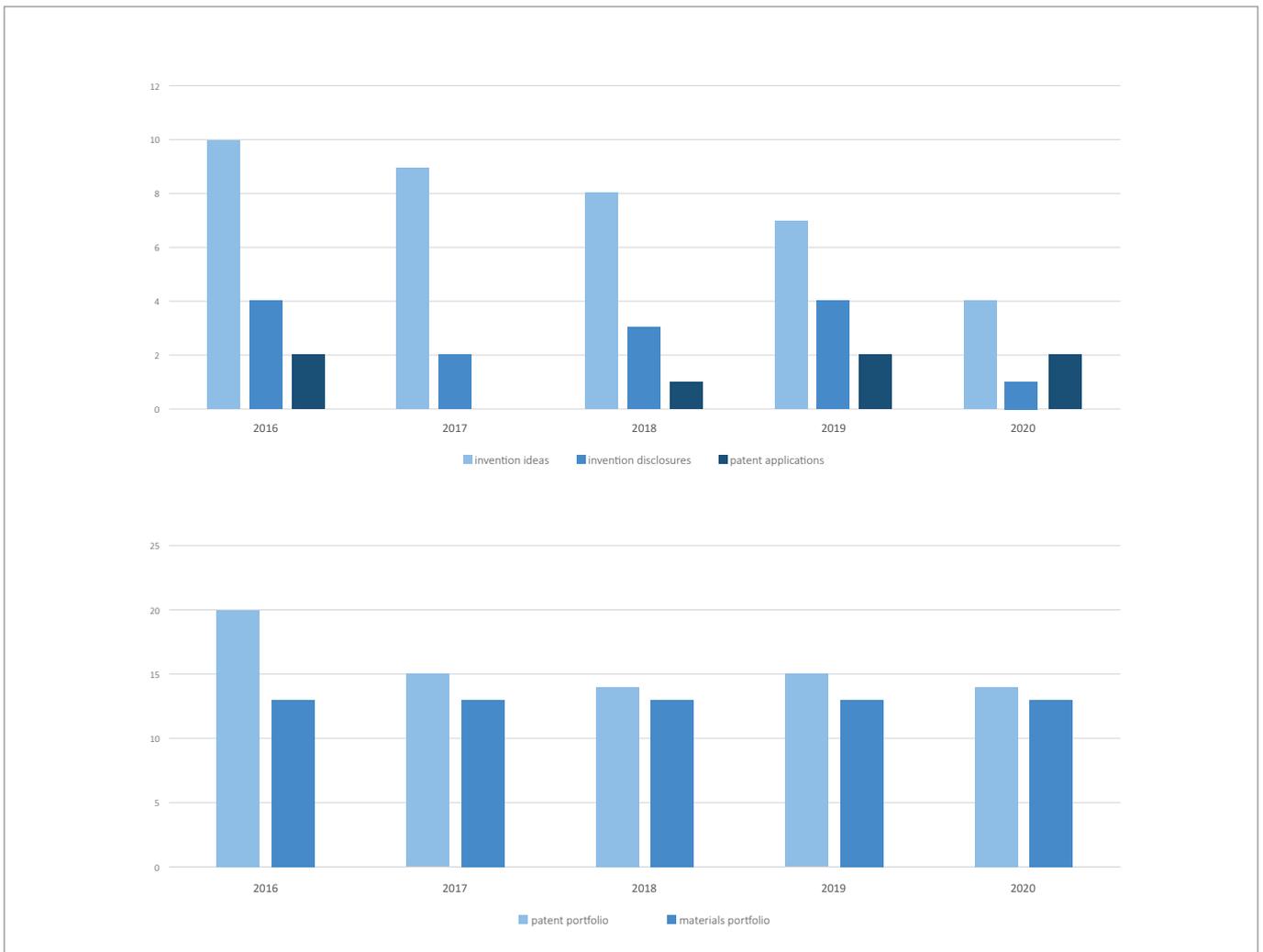
- University of Xiamen: Operation of the Xiamen-Borstel Joint Laboratory of Autoimmunity am Medical College of Xiamen University.
- University of Namibia: Operation of a joint tuberculosis research laboratory and a training curriculum on infectious diseases. Co-financed by the Schleswig-Holstein TB Society.



Funding 2018 - 2020



Peer Reviewed Publications, 2018-2020, Ø IF=mean impact factor



Patents and licenses, © Ascenion annual report 2020

ORGANISATION CHART

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Advisory Board

Prof. Dr. Sven Hammerschmidt (Vorsitzender)
Interfakultäres Institut für Genetik und Funktionelle Genomforschung
Universität Greifswald

Prof. Dr. Petra Arck (stv. Vorsitzende)
Experimentelle Feto-Maternale Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Barbara Bröker
Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin
Universität Greifswald

PD Dr. Jon Genuneit
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Universität Leipzig

Prof. Dr. Beate Kampmann
Faculty of Infectious & Tropical Diseases
London School of Hygiene and Tropical Medicine

Prof. Dr. Inken König
Institut für Medizinische Biometrie und Statistik
Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Christian Taube
Klinik für Pneumologie
Ruhlandklinik Essen

Prof. Dr. Gisa Tiegs
Institut für Experimentelle Immunologie und Hepatologie
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Impressum

Herausgeber
Prof. Dr. S. Ehlers

Design
kc-graphics, Itzstedt

Koordination
Dr. B. C. Brand

Druck
WIRmachenDRUCK GmbH, Backnang

Bilder
AdobeStock: Seiten 1, 6, 18, 24, 40,
42, 46, 50, 66, 72, 74, 84,

ORGANIZATION CHART 05/2021

