

TAG DER IMMUNFORSCHUNG

AM 02. NOVEMBER 2020 - VIRTUELL



EINLADUNG

FRAUNHOFER CIMD

Zentrales Ziel des Fraunhofer Cluster of Excellence »Immune-mediated Diseases« ist die Translation innovativer Ideen und der Targetidentifikation in individualisierte Therapien für Immunerkrankungen. Mittelfristig soll so die aktuell bestehende Lücke zwischen Arzneimittelforschung und der tatsächlichen Patientenversorgung geschlossen werden.

Die Kompetenzbündelung dreier Fraunhofer-Institute, der Fraunhofer-Institute IME, IZI und ITEM, im Rahmen zukunftsweisender Projekte ermöglicht eine effiziente Translation. Auf diesem Weg wird ein wesentlicher Erkenntnisgewinn in der Pathophysiologie von Immunerkrankungen generiert, innovative Targets werden adressiert und neue Therapieklassen in diesem Indikationsfeld werden eingeführt und etabliert.

Etwa acht Prozent der Bevölkerung weltweit sind von **Immunerkrankungen** betroffen. Immunerkrankungen sind sehr heterogen. Es kann praktisch jedes Organ oder Gewebe davon betroffen sein. Zu dieser Indikationsgruppe gehören beispielsweise die rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Psoriasis vulgaris, der systemische Lupus erythematoses, atopische Dermatitis und damit verbundene allergie-induzierte Ausprägungen, aber auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, chronische Atemwegserkrankungen, systemische Sklerose und Multiple Sklerose.

Die pathophysiologische Gemeinsamkeit vieler dieser Erkrankungen liegt in einer Fehlregulation des Immunsystems.

Das Fraunhofer CIMD widmet sich der **translationalen Forschung**. Es überträgt also Grundlagenforschung in die Anwendung. Dabei arbeitet Fraunhofer in den vier großen Themenfeldern der Gesundheitsforschung – **Drugs, Diagnostics, Devices and Data**, den 4D. Diese repräsentieren im Prinzip vier Berufsgruppen: Ärzte, Naturwissenschaftler, Ingenieure und Informatiker – die bei Fraunhofer unter einem Dach arbeiten. Somit hat Fraunhofer eine hervorragende Ausgangsposition, um Ideen kosteneffizient in die Anwendung zu bringen und in neue Behandlungsmöglichkeiten zu überführen.

Am **Tag der Immunforschung** sollen interdisziplinär und über Institutsgrenzen hinweg aktuelle Themen im Bereich der immunmedierten Erkrankungen und der Immunforschung vorgestellt und diskutiert werden. Es sollen aktuelle Herausforderungen besprochen und neue Lösungsansätze gemeinsam entwickelt werden. Der Tag der Immunforschung soll als Informations- und Austauschplattform dienen und dazu beitragen den Bereich der Immunforschung zusammen weiter voranzubringen.



ANMELDUNG

Die Teilnahme am Tag der Immunforschung ist kostenfrei, allerdings ist **eine Anmeldung erforderlich**.

Bitte melden Sie sich per E-Mail an:
info@cimd.fraunhofer.de

Anmeldeschluss: 23.10.2020

Maximale Teilnehmerzahl: 250

Ein **Teilnahmelink** wird zeitnah vor der Veranstaltung an alle **angemeldeten Teilnehmer** verschickt.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

Geschäftsstelle Fraunhofer CIMD
info@cimd.fraunhofer.de
069 6301 80205

www.cimd.fraunhofer.de



AGENDA



Montag, 02.11.2020

10:30 - 10:45 Begrüßung

Fraunhofer CIMD: Ziele, Herausforderungen & Lösungen | *Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger (Sprecher des Fraunhofer CIMD)*

10:50 - 11:10 Leitmarkt Gesundheit in der Fraunhofer-Gesellschaft | *Prof. Dr. Ralf Wehrspohn (Fraunhofer-Gesellschaft)*

11:20 - 11:40 Translationale Immunforschung bei chronischen Entzündungserkrankungen | *Prof. Dr. Stefan Schreiber (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein)*

11:50 - 12:10 Angewandte Quantensensorik: Chancen für die Medizin | *Prof. Dr. Dr. Oliver Ambacher (Fraunhofer IAF)*

12:20 - 12:40 Künstliche Intelligenz und Maschinelles Lernen in der Medizin: Potentiale und Herausforderungen | *Prof. Dr. Stefan Wrobel (Fraunhofer IAIS)*

12:50 - 13:05 Pause**13:05 - 14:20 Forschung im Cluster**

13:05 - 13:20 Biomarkerprofil für die Frühdiagnostik subklinischer Arthritis | *Dr. Michaela Köhm (Fraunhofer IME)*

13:25 - 13:40 Mukosale Applikation von RSV-Antigenen zur Verhinderung von juveniler Asthma bronchiale | *Dr. Thomas Grunwald (Fraunhofer IZI)*

13:45 - 14:00 App als Behandlungsunterstützung für Immunerkrankungen | *Dr. Timm Oberwahrenbrock (Fraunhofer IME)*

14:05 - 14:20 Aptamere zur Detektion von Glykosylierungsveränderungen | *Dr. Sophia Rosencrantz (Fraunhofer IAP)*

14:30 Ende der Veranstaltung

Projektleiter

Dr. Thomas Grunwald

0341 35536 5423

thomas.grunwald@izi.fraunhofer.de

IMPfstoff GEGEN ASTHMA

Asthma bronchiale ist eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege. Etwa zehn Prozent der Kinder in Westeuropa leiden unter Asthma. Somit ist es die häufigste chronische Krankheit im Kindes- und Jugendalter. Auch wenn die Erkrankung bei etwa der Hälfte der Patienten mit der Pubertät verschwindet, erleiden viele im Erwachsenenalter Rückfälle oder behalten eine Empfindlichkeit der Atemwege. Asthma bronchiale ist derzeit nicht heilbar. Jedoch stehen verschiedene medikamentöse Therapien zur Verfügung.

Der Respiratorische Synzytial Virus (RSV) steht im Verdacht, Asthma bei Kleinkindern auszulösen. Im Rahmen des Projektes werden die Grundlagen für ein neues Impfverfahren gegen RSV gelegt. Mit dem Schutz vor RSV soll gleichzeitig vor Asthma geschützt werden. Bei der Immunisierung werden drei Impfstoffkandidaten miteinander verglichen. Ein Impfkandidat enthält inaktivierte RSV-Partikel, ein weiterer basiert auf nicht-humanen Papilloma Pseudoviren und der dritte Impfstoff enthält Nanopartikel mit RSV-Proteinen. Alle Impfstoffkandidaten sollen über Inhalatoren oder Nasensprays direkt in die Lunge verabreicht werden. Damit wird der Impfstoff an die Stelle im Körper gegeben, wo der Schutz entstehen soll.

Die Methoden zur Herstellung inaktivierter Impfstoffe sind seit Jahrzehnten nahezu unverändert. Sie müssen zudem, aufgrund des geringen Anteils wirksamer Inhaltsstoffe, mehrmals und oftmals mit Wirksamkeitsverstärkern verabreicht werden. Trotzdem führen sie häufig nicht zur erwünschten Immunität. Eine neuartige Elektronenstrahl-Technologie kommt ohne den Einsatz giftiger Chemikalien aus. Sie ermöglicht die Herstellung von sicheren und wirksamen Impfstoffen. Diese Methode der Elektronenstrahl-Inaktivierung ermöglicht die Herstellung von Impfstoffkandidaten, die in diesem Projekt weiter evaluiert werden sollen.

Im Rahmen des Projektes soll letztlich ein Impfstoffkandidat erfolgreich alle präklinischen Testphasen durchlaufen haben. Nach Charakterisierung *in vitro*, müssen im Tiermodell Wirksamkeit und Verträglichkeit untersucht werden. Dies ist die Voraussetzung für die spätere klinische Testung des Impfstoffkandidaten.

Projektleiterin

Dr. Michaela Köhm

069 6301 5926

michaela.koehm@ime.fraunhofer.de



FRÜHERKENNUNG SUBKLINISCHER ARTHRITIS

Etwa zwei bis drei Prozent der Bevölkerung in Deutschland leiden an Schuppenflechte. Die Wahrscheinlichkeit darüber hinaus eine Psoriasis-Arthritis zu entwickeln ist in diesem Patientenkollektiv sehr hoch: Etwa 20 bis 30 Prozent der an Schuppenflechte leidenden Patienten entwickeln eine solche muskuloskeletale Systemerkrankung. Mit Fokus auf die Frühdiagnostik erster entzündlicher Veränderungen der Psoriasis-Arthritis soll im Rahmen dieses Projektes ein kombinierter Biomarker aus klinischen Daten, innovativer Bildgebung und serologischen Biomarkern entwickelt werden.

Zumeist erfolgt die gezielte Therapie dieser Krankheitsbilder erst im zeitlich fortgeschrittenen Stadium, in dem bereits chronische Schäden vorliegen können. Insbesondere auch im Kontext individualisierter Therapiestrategien kommt der Frühdiagnose von Immunerkrankungen eine wesentliche Rolle zu. Erforderlich ist demnach die Identifizierung von spezifischen Merkmalen früher Krankheitsformen, hierbei führt die Kombination mehrerer Biomarker zur sensitiven Diagnostik dieser Immunerkrankungen.

Verschiedene sensitive oder spezifische Verfahren zur Frühdiagnostik von Immunerkrankungen stehen dem behandelnden Arzt im klinischen Alltag zur Verfügung. Die Entscheidung, ob eine Erkrankung vorliegt, wird anhand der Auswertung kombinierter Aktivitätsdaten, beispielsweise aus klinischer Untersuchung und konventionellen Bildgebungsverfahren wie Röntgen oder Ultraschall, getroffen.

Bei diesem Vorgehen spielt die Erfahrung des klinischen Spezialisten eine wesentliche Rolle. Die Methoden, die einen Mehrwert für die Frühdiagnostik darstellen könnten, sind beschränkt.

Neue diagnostische Methoden schließen innovative Bildgebungsverfahren zur Darstellung früher Störungen der Mikrozirkulation der Fingergelenke als Zeichen der Entzündung ein, aber auch Biomarker, die aus Plasma und Serum der Patienten gewonnen werden.

Das übergeordnete Projektziel stellt die Zusammenführung aller gewonnenen Daten dar, um ein kombiniertes Biomarkerprofil aus serologischen und Bildgebungsdaten zu etablieren, das zukünftig in der Risikogruppe Anwendung finden soll. Auf diesem Weg sollen eine frühzeitige Diagnose und optimale Patientenversorgung gewährleistet werden.

Das Projekt wird in zwei inhaltlich unterschiedliche Projektpakete unterteilt, die zum Abschluss des Projektes in der Indikations-bezogenen Analyse wieder zusammengeführt werden: in die Entwicklung eines serologischen Biomarkerprofils aus EDTA-Vollblut, Plasma und Serumproben zur Unterscheidung von Psoriasis vulgaris und Psoriasis-Arthritis sowie zur Frühdiagnostik subklinischer Arthritis am Beispiel der Psoriasis-Arthritis und in die objektive und optimierte Auswertung der Daten, die mittels verschiedener Bildgebungsverfahren erhoben wurden.

Projektleiter

Dr. Jörg Lehmann

0341 35536 1205

joerg.lehmann@izi.fraunhofer.de

NEUE BEHANDLUNGSKONZEPTE GEGEN ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN

Unter dem Sammelbegriff chronisch-entzündliche Darmerkrankungen werden Krankheitsbilder zusammengefasst, die sich durch schubweise rezidivierende oder kontinuierlich auftretende, entzündliche Veränderungen des Darms auszeichnen. Die wichtigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Rund 300.000 Menschen leiden in Deutschland derzeit an diesen beiden Erkrankungen, die mit jahrelangen Bauchschmerzen und Durchfällen, aber auch mit starker Abgeschlagenheit verbunden sind. Meistens treten die Krankheiten im Lebensalter von 20 bis 30 Jahren auf, aber auch Kleinkinder und Jugendliche sind betroffen. Die genaue Ursache der Erkrankungen ist immer noch unbekannt. Es wird von einer genetischen Anfälligkeit ausgegangen, die durch Umwelteinflüsse zum Ausbruch der Krankheit führt.

Bei beiden Erkrankungen lassen sich die Beschwerden mit Medikamenten und operativen Maßnahmen lindern und Komplikationen zumindest teilweise vermeiden. Der Morbus Crohn ist bisher nicht heilbar; die Colitis ulcerosa könnte durch operative Entfernung des gesamten Dickdarms inklusive des Enddarms geheilt werden. Das Ziel der Therapie bei beiden Erkrankungen ist die Entzündung mit entzündungshemmenden Medikamenten zurückzudrängen. Da es sich um chronische Erkrankungen handelt, besteht die medikamentöse Therapie meist dauerhaft. Zudem handelt es sich um systembezogene Therapien; es gibt nach wie vor keinen therapeutischen Ansatz der die Fehlregulation des Darmimmunsystems kausal und nachhaltig beeinflusst. Operative Maßnahmen sind oft mit Komplikationen und Änderungen in der Lebensqualität verbunden.

Die Darmflora (Mikrobiom), die maßgeblich durch die Ernährung aber auch durch den Einsatz von Antibiotika beeinflusst wird, spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Daher spielen die Ernährung und Alternativen zur Antibiotikatherapie eine zunehmende Rolle bei Überlegungen zur Behandlung dieser Erkrankungen. Neuere Studien belegen, dass der Arylhydrocarbon-Rezeptor (AhR) ein sehr vielversprechendes neuartiges therapeutisches Target bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen darstellt. Zahlreiche Arbeiten haben inzwischen gezeigt, dass der AhR im angeborenen sowie im adaptiven Immunsystem eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Immunhomöostase und bei der Regulation von Entzündungsreaktionen spielt.

Der AhR ist von zentraler Bedeutung für die Kommunikation zwischen Immunzellen und Darmepithelzellen. AhR-Liganden aus der Nahrung oder aus der Mikrobiota aktivieren den AhR und fördern dadurch das Überleben und die Proliferation von Immunzellen und tragen so wesentlich zur Immunzell-Homöostase bei. Auf Basis der kürzlich veröffentlichten AhR-Struktur soll ein aussagekräftiges Pharmakophormodell entwickelt werden, das durch die Verwendung von Struktur- und Liganden-basierten Methoden für die Selektion neuer, bisher unbekannter AhR-Liganden als Kandidaten für den späteren therapeutischen Einsatz bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen und Sepsis benutzt werden soll.

Projektleiter

Dr. Timm Oberwahrenbrock

069 6301 80206

timm.oberwahrenbrock@ime.fraunhofer.de



INFORMATIONSSYSTEME FÜR DIE BEHANDLUNG VON IMMUNERKRANKUNGEN

Aktuell verändert sich die Therapielandschaft immunmediierter Erkrankungen rasant durch die Entwicklung von Therapien mit zielgerichteten krankheitsmodifizierenden Wirkmechanismen wie Biologika-Therapien und synthetischen DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs). Auch in Zukunft kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl dieser Therapieoptionen weiter zunehmen wird und den behandelnden Ärzten eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Den Überblick über Vorteile und Nachteile von Therapieverfahren zu erhalten, ist erschwert und beeinflusst die klinische Entscheidungsfindung für die möglichst individualisierte und gezielte Therapie jedes einzelnen Patienten.

Bei der Psoriasis-Arthritis (PsA) ist dies eine besondere Herausforderung, da die Erkrankung durch ihre mannigfaltige Erscheinungsform individuelle Therapieschemata erfordert. Hier finden sich Gelenkbeschwerden mit Arthritis neben der klassischen Daktylitis und Enthesitis, so dass die Therapiemodalität im Einzelfall abgewogen werden muss.

Hier wäre ein Arzt- und Patienteninformationssystem mit schnellem Zugriff sinnvoll, um sich in der klinischen Routine schnell und übersichtlich über die gängige Expertenmeinung zu informieren, um diese mit dem eigenen Wissen aus Erfahrung, Leitlinien und aus Studiendaten zu verknüpfen und so die Therapie des Patienten nachhaltig zu verbessern. Dieses System soll ermöglichen, durch Angaben der individualisierten Befallsmuster, elektronisch den Rat des Experten einzuholen.

Bevor das Therapieinformationssystem in der PsA umgesetzt wird, soll zunächst ein Framework erstellt werden, das es

erlaubt, flexibel auch für andere Indikationen genutzt zu werden. Da es mit der steigenden Anzahl an Medikamenten auch in anderen Erkrankungen (z.B. Asthma, Multiple Sklerose, etc.) potentiell zu einer Wissenslücke über die Wirksamkeit der Medikamente auf die verschiedenen Manifestationsformen kommt, soll das Informationssystem modular und möglichst ohne tiefgehende Programmierkenntnisse an andere Krankheiten anzupassen sein. Auch die Wartung des Systems und das Updaten mit neuen Informationen soll bereits bei der Entwicklung des Frameworks berücksichtigt werden. Das Framework vereint in einzelnen Modulen alle Funktionen für die Visualisierung der abzubildenden Informationen und liefert damit das Frontend der Applikation. Ein weiterer Bestandteil des Frameworks wird sein, ein generalisiertes Format für die Wissensrepräsentation aus verschiedenen Quellen (u.a. Leitlinien, weitere wissenschaftliche Publikationen, Rote Liste, grey literature, etc.) zu entwickeln und die Module der Informationspräsentation des Frontends auf dieses Format abzustimmen.

Ein Ziel des Frameworks für die Informationspräsentation ist die flexible und intuitive Möglichkeit zur Anpassung an weitere Use cases aus dem Umfeld von immunmedierten Erkrankungen. Das Informationssystem soll im Rahmen des Projektes für eine weitere Erkrankung aufgebaut werden. So soll demonstriert werden, dass auch ohne Kenntnisse der zugrundeliegenden Programmierung des Frameworks eine Prototypenentwicklung möglich ist. Als mögliche weitere Erkrankung für ein Informationssystem bietet sich z.B. Asthma bronchiale an, da das Krankheitsbild und dessen Therapie sowie die Informationen zu den Therapieoptionen ähnlich komplex sind wie bei der PsA.

Projektleiter/in

Dr. Nhu-Nguyen Do

069 6301 84234

nhu.nguyen.do@ime.fraunhofer.de

Prof. Dr. Harald Burkhardt

harald.burkhardt@ime.fraunhofer.de



NEUES TESTSYSTEM FÜR MEDIKAMENTE ZUR BEHANDLUNG DER RHEUMATOIDEN ARTHRITIS

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Gelenkerkrankung, die über einen immun-mediierten chronischen Entzündungsprozess zu Gelenkerstörungen und systemisch entzündlichen Auswirkungen führen kann. In Deutschland geht man von etwa 440.000 Erkrankten aus.

Derzeitige Therapien beruhen auf einer unspezifischen Unterdrückung des Immunsystems, die das Risiko schwerwiegender Infektionen impliziert und erreichen trotz häufiger Krankheitsverbesserung nur selten einen Nachlass der Krankheitsaktivität. Somit besteht trotz verbesserter Therapieoptionen weiterhin der medizinische Bedarf an neuen, personalisierten, nachhaltig wirksamen und verträglichen Behandlungsstrategien.

Gegenwärtig hat die medikamentöse Behandlung der etablierten RA eine dramatische Verbesserung infolge der Inhibition von Effektorwegen durch Neutralisierung kritischer Entzündungsmediatoren wie z.B. TNF, IL-6 u.a. mittels blockierender Antikörper bzw. synthetischer Inhibitoren Rezeptor-assoziiierter Signalmoleküle (JAK-Inhibitoren) erfahren.

In diesem Projekt soll ein neues humanisiertes Mausmodell für die RA als essentielles Werkzeug für die Entwicklung neuer und innovativer Therapiestrategien etabliert werden. Ein humanisiertes Mausmodell sind Mäuse, die funktionierende humane Gene tragen. Diese werden oft für Tierversuche in der medizinischen Entwicklung eingesetzt, mit dem Ziel neue Behandlungen zu generieren.

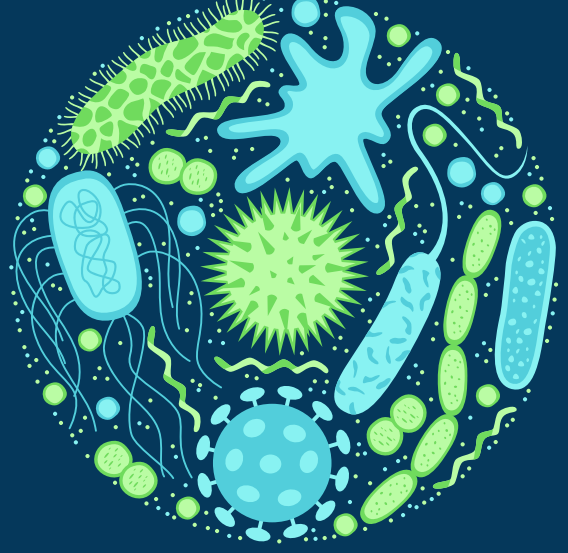
Initial soll das neue RA-Modell dazu verwendet werden, die molekularen Wirkmechanismen einer neuen Therapiestrategie zur Induktion regulatorischer T-Zellen zu charakterisieren. Nachfolgend können diese Ergebnisse benutzt werden, um die Wirkstoffe in eine klinische Proof-of-Concept Studie zu überführen.

Projektleiterin

Dr. Christina Hesse

0511 5350 202

christina.hesse@item.fraunhofer.de



HEILUNG IMMUNOLOGISCHER ERKRANKUNGEN DURCH SPEZIFISCHE VERÄNDERUNGEN DER BAKTERIELLEN BESIEDELUNG DES DARMS

Der Mensch beherbergt eine große Anzahl von Mikroorganismen, die in ihrer Gesamtheit als Mikrobiom bezeichnet werden. Einige dieser symbiotischen Bakterien haben einen signifikanten Einfluss auf die Struktur und Funktion des Wirt-Immunsystems. Die tägliche Auseinandersetzung des Immunsystems mit den Bestandteilen des Mikrobioms führt zu einer „physiologischen Entzündungsreaktion“, die wiederum starke adaptive Immunantworten auslöst.

Der menschliche Darm stellt einen wichtigen Teil des Immunsystems dar und ein gestörtes Darmimmunsystem spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Autoimmunerkrankungen. Aktuell sind bis zu 100 verschiedene Autoimmunerkrankungen identifiziert. Die Häufigkeit von Autoimmun- und atopischen Erkrankungen nimmt rasant zu. 50 Millionen Autoimmunerkrankte und 60 Millionen Asthma- und Allergiekranke sind allein in den USA verzeichnet. Eine neue Therapie der Wiederherstellung der Immuntoleranz durch eine gezielte Mikrobiomkorrektur weist somit große ökonomische Chancen auf.

Derzeitige therapeutische Ansätze für Immunerkrankungen sind aufgrund ihres meist chronischen Verlaufs weiterhin eine Herausforderung. Patienten benötigen häufig langfristige medikamentöse Therapien sowie Immunsuppression mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen. Daher werden dringend neue, effiziente und gut verträgliche Therapiemöglichkeiten benötigt.

Der enge Zusammenhang zwischen spezifischen Bakterien der Darmflora und der Ausprägung von Autoimmunerkrankungen lässt die Hypothese zu, dass Autoimmunerkrankungen durch eine Veränderung der Darmflora therapiert werden könnten. In dem vorliegenden Versuchsvorhaben soll eine Neutralisierung von Darmbakterien, die nachgewiesenermaßen einen systemischen und immunstimulierenden Effekt aufweisen, weiter untersucht und optimiert werden. Das Ziel ist ein neuartiger Therapieansatz zur Behandlung von Immunerkrankungen auf der Basis einer Antikörper-vermittelten spezifischen Mikrobiomkorrektur.

Projektleiterin

Dr. Kanika Thakur

069 798-29682

kanika.thakur@ime.fraunhofer.de

VERHINDERUNG VON ATEMWEGSINFEKTEN BEI CHRONISCHEN LUNGENERKRANKUNGEN

Zu den chronischen Erkrankungen der Lunge zählen unter anderem die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) und das Asthma bronchiale. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO stellt die COPD weltweit die dritthäufigste Todesursache dar. In Deutschland sind etwa sechs Millionen Menschen von der Lungenkrankheit betroffen.

Das Erkrankungsrisiko der COPD ist vergleichbar mit dem von Asthma und Diabetes und höher als das eines Herzinfarktes. COPD und Asthma bronchiale sind für die Betroffenen nicht nur mit hohen Einbußen an Lebensqualität verbunden, sondern führen auch durch häufigeres Inanspruchnehmen des Gesundheitssystems, dauerhafte Medikation, Fehlzeiten, Rehabilitationsmaßnahmen, Frühberentungen und vorzeitigen Todesfällen zu hohen direkten und indirekten Kosten.

Akute Virusinfektionen der Atemwege sind einer der Hauptauslöser einer akuten Verschlimmerung von COPD, Asthma und anderen chronischen Atemwegserkrankungen und tragen wesentlich zum Krankheitsverlauf, zum Verlust der Lebensqualität und zur Nutzung des Gesundheitswesens bei. In der klinischen Praxis sind die Möglichkeiten einer direkten antiviralen Behandlung oder Impfung gegen die wichtigsten Atemwegsviren stark begrenzt und im Wesentlichen auf Influenzaviren beschränkt.

In diesem Projekt werden inhalative Nanokapseln entwickelt, die in der Lunge antivirale Zytokine freisetzen. So unterstützen diese Nanokapseln durch ihre zeitverzögerte Freigabe der antiviralen Zytokine das Immunsystem der Lunge, um Atemwegsinfektionen bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen zu verhindern und zu behandeln.

Zudem können sie allgemein gegen virale Infekte der Lunge eingesetzt werden und sind daher nicht auf die Behandlung von Influenza-Viren begrenzt.

Zuerst werden die synergistischen Effekte unterschiedlicher antiviraler Zytokine getestet. Für die ausgewählte Zusammensetzung der Zytokine werden dann Nanokapseln entwickelt, die sowohl eine verzögerte Freisetzung der Zytokine erlauben, als auch biologisch abbaubar sind.

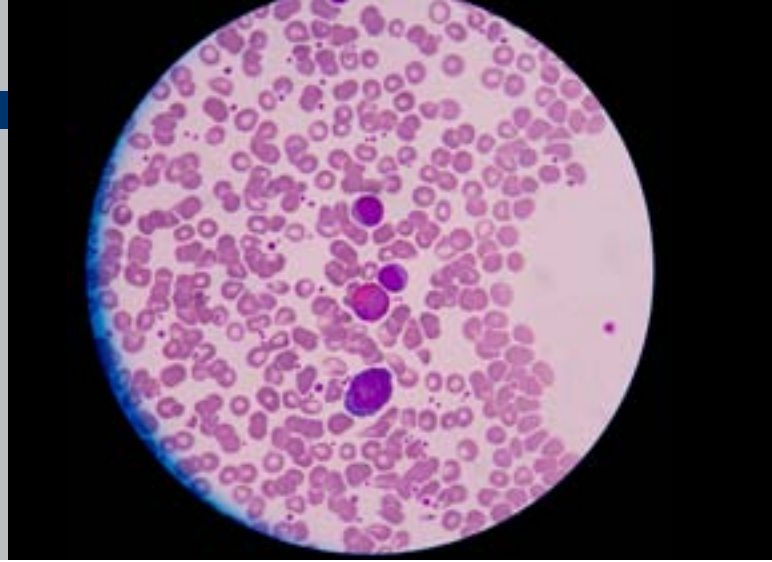
Die ausgewählten Nanokapseln werden in komplizierten Modellen auf Ihre Wirksamkeit und Sicherheit erprobt. Auch ein Inhalationssystem für die Nanokapseln wird entwickelt und optimiert. Innerhalb des Projektes soll die Effektivität der Nanokapseln gegenüber humanen Rhinoviren und Influenza-Viren nachgewiesen werden.

Projektleiterin

Prof. Dr. Antje Prasse

0511 5350 8151

antje.prasse@item.fraunhofer.de



THERAPEUTISCHE VERÄNDERUNGEN DER ENTZÜNDLICHEN IMMUNANTWORT

Immunerkrankungen (IE) umfassen eine Vielzahl von Krankheiten wie z.B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Multiple Sklerose und Sarkoidose, aber auch weitere Erkrankungen unterschiedlicher Organsysteme mit der wesentlichen pathophysiologischen Gemeinsamkeit der Fehlregulation des Immunsystems. Die chronischen Entzündungsvorgänge im Rahmen all dieser Erkrankungen schädigen befallene Organe, erhöhen das Herzinfarkt-, Schlaganfall- und Krebsrisiko und führen zu Leistungsminderung, Abgeschlagenheit und Erschöpfung. Daher sind IE mit erheblichen Einschränkungen für die Patienten verbunden. Ca. acht Prozent der Weltbevölkerung sind betroffen; allein im deutschsprachigen Raum leiden mehr als fünf Millionen Menschen an IE.

Durch den meist chronischen Verlauf sind IE mit einer erheblichen Einschränkung für den Patienten verbunden sowie mit der Notwendigkeit einer langfristigen medikamentösen Therapie verknüpft. IE werden bisher meist symptomatisch mit Medikamenten, die das Immunsystem des Patienten unspezifisch unterdrücken, therapiert. Eine ursächliche und im Idealfall individualisiert-kurative Therapie ist derzeit nicht möglich. Sowohl hinsichtlich der Pathophysiologie als auch möglicher therapeutischer Zielstrukturen besteht hoher Forschungsbedarf.

Naive T-Helferzellen (Th) differenzieren sich nach Antigenstimulation kontextabhängig in verschiedene Subtypen, die sehr unterschiedliche Immunantworten bedingen. Seit langem sind Th1, Th2 und regulatorische T-Zellen (Treg) bekannt, in jüngerer Zeit kamen neue Subtypen hinzu, unter anderem Th17 Zellen.

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes sollen mittels Einzelzell-RNA-Sequenzierung elementare Transkriptionsfaktoren von Th17.1 Zellen identifiziert werden, die ein Ziel therapeutischer siRNA-Moleküle (small interfering RNA) darstellen könnten. Hierzu soll eine Einzelzell-Sequenzierung von Zellen von Sarkoidosepatienten und gesunden Probanden erfolgen. Nach Identifikation geeigneter Transkriptionsfaktoren werden geeignete siRNA-Moleküle konstruiert und produziert. Die Wirksamkeit der siRNAs wird dann in einem weiteren Schritt in zellbiologischen Experimenten überprüft. siRNA-Kandidaten, die hierbei eine optimale Wirkung zeigen, werden dann zur Weiterentwicklung in Tiermodellen für die Sarkoidose und die chronisch-entzündliche Darmerkrankung getestet. Neben der Testung der therapeutischen Wirksamkeit und Wirkungsweise der siRNA-Moleküle soll in diesen Modellen auch mehr Verständnis zu Th17- und Th22- vermittelten Mechanismen der Gewebshomöostase generiert werden.

Die Behandlung chronisch entzündlicher Erkrankungen, bei denen die Th17.1 Immunantwort eine ausschlaggebende Rolle spielt, könnte durch gezielte therapeutische Modulation dieser Zellpopulation möglicherweise besser und wirksamer behandelt werden als bisher. Darüber hinaus sollen die siRNA-Moleküle über Nanopartikel-basierte Verpackungssysteme effizienter und nebenwirkungsärmer an die Zielzelle transportiert werden.

Projektleiter/in

Dr. Sophia Rosencrantz

0331 568-3204

sophia.rosencrantz@iap.fraunhofer.de

Dr. Marcus Menger

marcus.menger@izi.fraunhofer.de

APTAMERE ZUR DETEKTION VON GLYKOSYLIERUNGSVERÄNDERUNGEN

Zuckerstrukturen sind allgegenwärtig im menschlichen Körper. Sie umgeben die Zellen wie ein Gerüst, um sie einerseits zu schützen und andererseits Interaktionen mit anderen Kompartimenten zu ermöglichen. Die sogenannten Glykane kommen als Glykolipide, Proteoglykane oder Glykoproteine vor. Die Glykosylierung ist eine komplexe posttranslationale Modifikation, bei der viele verschiedene Enzyme involviert sind. Die strukturelle Komplexität der Oligosaccharide erlaubt deren Funktion als Informationsträger. Viele Proteine weisen spezifische Zuckerstrukturen auf, die entscheidend zur Funktion des Proteins beitragen.

Strukturell veränderte Proteinglykosylierung kann ein wichtiger Hinweis für die Diagnose von Autoimmunerkrankungen sein. Es ist bekannt, dass die Glykosylierung von Immunglobulinen (Ig) alters- und geschlechtsabhängig ist, sich jedoch auch mit dem Krankheitsstatus ändert. Im Fall einer Autoimmunerkrankung verschiebt sich das Verhältnis hin zu kürzeren Glykanketten. Wichtige Beispiele sind Rheumatoide Arthritis und IgA-Nephropathie. Es ist bisher unklar, inwieweit sich die Glykosylierung während der Krankheitsentstehung bis zum Ausbruch verändert. Mit diesem Wissen wäre es möglich, Autoimmunerkrankungen frühzeitig zu erkennen, um betroffene Patienten schnellstmöglich und effizient behandeln zu können. Die Detektion der veränderten Glykosylierungsmuster, die eine Diagnose oder sogar Früherkennung ermöglichen würde, wird derzeit aufgrund der extrem komplexen Analytik viel zu wenig genutzt.

Das Projekt verfolgt das Ziel, relevante Zuckerstrukturen gezielt durch Nukleinsäure-basierte Erkennungsmoleküle (Aptamere)

zu identifizieren und in ein einfach messbares Signal umzuwandeln. Aptamere sind kurzkettige einzelsträngige DNA- oder RNA-Nukleinsäuren, die aufgrund ihrer sequenzabhängigen 3D-Struktur Zielstrukturen hochspezifisch binden können. In einem automatisierten Selektionsverfahren auf Basis von Magnetpartikeln werden zuckerbindende Aptamere identifiziert. Eine mit der Aptamer-Zielmolekül-Bindung einhergehende Strukturänderung der Aptamere soll für ein einfaches Fluoreszenz-basiertes Detektionssystem genutzt werden.

Dieses Projekt setzt den Grundstein für eine Technologie zur Diagnostik von Immunerkrankungen, die mit einer Änderung der Glykosylierungsmuster von Antikörpern oder anderen Proteinen einhergehen. Da die Glykosylierung bereits weit vor Ausbruch der Krankheit gestört sein kann, wird zudem eine Früherkennung dieser Krankheiten ermöglicht. Zu Beginn steht insbesondere Rheumatoide Arthritis im Vordergrund. Bei Erfolg ist sogar eine Verfolgung des Behandlungsfortschritts über diese Glykananalytik denkbar.

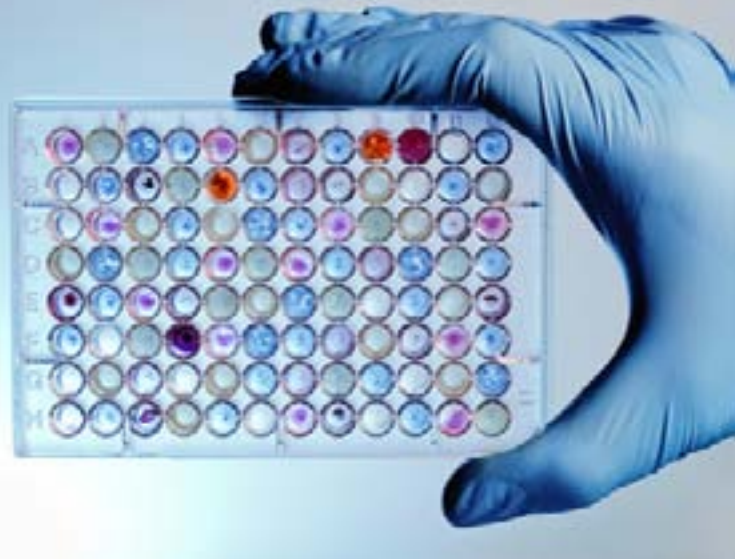
Die Entwicklung von Aptameren, die gezielt und hochaffin Zuckerstrukturen binden können, wäre ein großer Fortschritt in der Aptamerforschung. Um die Diagnostik von Immunerkrankungen deutlich zu vereinfachen, muss die Anwendbarkeit des Systems auf klinische Proben gezeigt werden. Darüber hinaus birgt die Technologie großes Anwendungspotential für die Analytik und Qualitätssicherung von glykosylierten Wirkstoffen. Dafür wird das System um andere Ziel-Zuckerstrukturen erweitert, um ein Portfolio zu erstellen, mit dem individuelle Glykanstrukturen nachgewiesen werden können.

Projektleiterin

Dr. Gundula Piechotta

048 2117-4510

gundula.piechotta@isit.fraunhofer.de



ENTWICKLUNG EINES SCHNELLTEST-SYSTEMS ZUR FRÜHEN UND VERSORGUNGS-RELEVANTEN DETEKTION IMMUN-VERMITTELTEN MUSKULOSKELETALER ERKRANKUNGEN

Chronische Entzündungsvorgänge des Bewegungsapparates im Rahmen immunvermittelter Erkrankungen können schwere Schädigungen an Gelenken, Muskeln und/oder Sehnen herbeiführen. Ca. acht Prozent der Weltbevölkerung sind betroffen; allein im deutschsprachigen Raum leiden mehr als fünf Millionen Menschen an immunvermittelten Erkrankungen.

Exemplarisch tritt die Rheumatoide Arthritis (RA) als eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen mit einer Häufigkeit von etwa einem Prozent in Nordeuropa auf. Die Bildung von sogenannten Autoantikörpern, z. B. gegen das Protein CCP, ist mit deren Auftreten assoziiert. Diese Antikörper können schon Jahre vor Krankheitsbeginn nachweisbar sein.

Der Frühdiagnostik von Immunerkrankungen wird ein hoher Stellenwert beigemessen, da diese zu einer früheren Therapie und somit zur Vermeidung von Spätfolgen führt. Leider ist die Diagnosestellung meist verzögert, da die Erstvorstellung des Patienten in der Regel beim Hausarzt oder Allgemeinmediziner, bzw. beim Orthopäden, und nicht beim Rheumatologen erfolgt, wo eine spezifische Diagnostik durchgeführt würde. Daher ist der Bedarf an Frühdiagnostik-Systemen groß, um betroffene Patienten früh zu identifizieren und der spezialisierten Versorgung beim Facharzt zuweisen zu können. Ein Schnelltestverfahren, z. B. auf Basis verschiedener Antikörpertests, existiert zurzeit jedoch noch nicht.

Die Zielgruppe umfasst Patienten mit unspezifischen Beschwerden des Bewegungsapparates, die durch eine schnelle

Abklärung des Antikörperstatus schneller in die diagnostische Abklärung gebracht werden können. Zudem soll dieses Testsystem Hinweise auf eine systemische Entzündungsreaktion geben, um die direkte ambulante Versorgung beim Hausarzt oder Allgemeinmediziner zu verbessern. Somit wird das Abwarten auf Laborergebnisse aus dem Zentrallabor vermieden und Entscheidungen zur Weiterbehandlung könnten bereits bei initialer Vorstellung getroffen werden.

Der frühe sensitive und spezifische Nachweis der benannten Antikörperprofile könnte die Diagnosestellung vereinfachen und die Zuweisung des Patienten zum Spezialisten beschleunigen, aber auch Patienten identifizieren, bei denen eine derartige Diagnose ausgeschlossen werden kann.

Vor allem im Bereich der niedergelassenen Ärzte könnte hier ein Markt erschlossen werden, da der Point-of-Care-Test schnell und unkompliziert durchgeführt werden kann und die Ergebnisse sofort noch während der Vorstellung des Patienten vorliegen. Zudem ist es auch direkt möglich die humorale Entzündungsaktivität abzufragen, für die sonst eine weitere teure Laboruntersuchung mit verzögertem Ergebnis nötig wäre.

In diesem Projekt wird ein innovativer ELISA-Test mittels eines vollautomatischen Biochip-Detektionssystems entwickelt, der auch auf herkömmlichen Mikrotiter-Plattformen verwendet werden kann. Der Charme an dem CAMPTON-System ist, dass dieser ELISA innerhalb weniger Minuten abläuft, was mit der bisherigen Praxis eines ELISA-Tests im Labor nicht gelingt.

**Projektleiter**

Dr. Tilo Knappe

069 8700 25072

tilo.knappe@ime.fraunhofer.de

„OMICS“-BASIERTE IMMUNOMANALYSE ZUR PRÄDIKTION DES AKUTEN COVID-19 KRANKHEITSVERLAUFS UND FRÜHERKENNUNG VON LANGZEITFOLGEN

Die sich pandemisch ausbreitende COVID-19-Erkrankung, die durch SARS-CoV-2 verursacht wird, stellt aktuell die Gesundheitssysteme vor ungeahnte Herausforderungen. Die sehr hohe Anzahl an schweren und tödlichen Krankheitsverläufen verlangt schnelle detaillierte wissenschaftliche Untersuchungen. Diese sind für eine erfolgreiche Therapie und die Erforschung und Prävention von Langzeitfolgen unverzichtbar.

Aufgrund der Kürze des COVID-19-Beobachtungszeitraums kann derzeit über die akuten und chronischen Folgen auf das Immunsystem und die betroffenen Organsysteme in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsverlaufs nur spekuliert werden.

Viele Methoden zur Bestimmung des Immunsystems jenseits der in der Routine erfolgenden Messungen, die den aktuellen Status des Immunsystems abbilden können, werden oft nur im Forschungskontext eingesetzt, da sie ein hohes Maß an inter- und transdisziplinärer Expertise und eine aufwendige technische Ausstattung erfordern. Entscheidend ist die Verknüpfung der klinischen Daten mit den Ergebnissen der Immunsystem-Analyse und die Interpretation vor dem Hintergrund der Therapie und des Verlaufs.

Unter Berücksichtigung der individuellen Immunreaktion auf eine SARS-CoV-2-Infektion werden akute und chronische Dysregulationen gemessen und ausgewertet, die im Kontext mit dem klinischen Bild des Patienten und unter Einbeziehung der erhobenen Befunde eine Vorhersage für das Auftreten eines akuten Verlaufs und das Risiko für eine fehlende komplette Ausheilung oder das Auftreten von Folgeerkrankungen

ermöglichen.

Auf diese Weise wird den behandelnden Ärzten ein Abbild der aktuellen Immunreaktion des Patienten zur Verfügung gestellt, sodass eine angepasste Therapie erfolgen und deren Erfolg überprüft werden kann.

Perspektivisch ermöglicht dieses Projekt die Immunreaktion durch Bestimmung des patientenindividuellen „Omics“-Immunoms abzubilden und Biomarker zur Früherkennung schwerer Krankheitsverläufe zu etablieren, um schon vor der Beatmungspflicht therapeutisch eingreifen zu können oder diese sogar zu verhindern. Neue therapeutische Ansatzpunkte können identifiziert und ggf. mit bekannten Medikamenten günstig beeinflusst werden. Patienten mit fehlerhafter Immunsystem-Rekonstitution werden frühzeitig erfasst, um mit gezielten Therapien eine Wiederherstellung des Immunsystems nach einer SARS-CoV-2-Infektion zu erreichen und Folgeerkrankungen zu verhindern oder abzuschwächen.

Durch das valide Monitoring einer dysregulierten Immunreaktion und dem Nachweis der Bedeutung für den klinischen Erfolg stehen erstmals Biomarker zur Prognose und Therapiesteuerung zur Verfügung. Da eine Patientenauswahl mittels Biomarker die Erfolgswahrscheinlichkeit einer klinischen Studie mit einem Arzneimittel um bis zu 30% erhöht, greifen Unternehmen mit schon zugelassenen Substanzen bereits auf das Fraunhofer IME als Partner zurück, um Studien bei schweren Infektionen durchführen zu lassen.

Projektleiterinnen

Dr. Michaela Köhm

069 6301 5926

michaela.koehm@ime.fraunhofer.de

Hannah Tian

069 6301 80207

hannah.tian@ime.fraunhofer.de



ENTWICKLUNG EINES KI-BASIERTEN DEMONSTRATORS ZUR IDENTIFIKATION VON KRANKHEITSMERKMALEN ZUR ENTSCHEIDUNGSUNTERSTÜTZUNG IN DER DIAGNOSESTELLUNG BEI VERDACHT AUF DAS VORLIEGEN VON PSORIASIS ARTHRITIS UND AXIALER SPONDYLOARTHRTIS

Gerade in der Zuweisung von Patienten mit Verdacht auf immunologische Erkrankungen wie die der Psoriasis Arthritis oder die der axialen Spondylarthritis über den Erstversorger (Hausarzt/Allgemeinmediziner/Orthopäden) kommt es häufig zu Verzögerungen, aber auch zu hohem Arbeitsaufwand bei Fehlzuweisung, da das differentialdiagnostische Spektrum mannigfaltig ist und bei fehlendem Diagnosealgorithmus (ausschließlich Klassifikationskriterien) Entscheidungshilfen zur diagnostischen Abklärung dieser Erkrankungen nicht zur Verfügung stehen.

Um es im Detail zu beschreiben, fehlt eine Strategie, unstrukturierte Befunde gezielt zu bewerten und die Wahrscheinlichkeit der richtigen Zuweisung durch Erkennung spezifischer Befundmuster zu erhöhen. Methoden des Maschinellen Lernens und der Data Sciences in enger Kooperation mit der medizinischen Expertise der Fachärzte bieten hier neuartige Möglichkeiten verschiedene Aspekte zur Lösung des Problems zu adressieren: (1) unstrukturierte Datenpakete können durch Methoden wie Textmining strukturiert werden, (2) Befunde können nach Digitalisierung erkannt und verknüpft werden, (3) ein Indikations-spezifischer Algorithmus kann entwickelt werden, der die Charakterisierung von Krankheitsphänotypen aus verschiedenen Befundquellen (Text, Labor und Bildgebung) bewertet und als entscheidungsunterstützendes Tool die

Wahrscheinlichkeit des Vorliegens der verdächtigen Erkrankung unterstützt.

Hier setzt das Projekt an, um dies in den Indikationsbereichen Psoriasis Arthritis und axiale Spondylarthritis zu überprüfen. Hierzu soll ein Demonstrator des Algorithmus anhand von historischen Datenpaketen entwickelt werden, um diesen in einer prospektiven Studie an verschiedenen Standorten zu evaluieren und anzupassen. Zudem erfolgt die Entwicklung einer automatisierten Evaluation von Bilddaten (MRT, CT) sowie die gesundheitsökonomische Bewertung dieser Maßnahmen.

Im weiteren Verlauf soll somit ermöglicht werden ggf. auch Daten der elektronischen Patientenakte zu nutzen, um den Algorithmus anzuwenden und so die Zuweisung zu bewerten und die Fehlzuweisungsrate zu reduzieren.

KONTAKT

Geschäftsstelle

Fraunhofer IME
Geschäftsstelle Fraunhofer CIMD
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main

Telefon 069 6301 80205
info@cimd.fraunhofer.de

www.cimd.fraunhofer.de

Direktorium

Prof. Dr. Dr. Gerd Geißlinger (Sprecher)
Institutsleiter Fraunhofer IME

Prof. Dr. Norbert Krug
Institutsleiter Fraunhofer ITEM

Prof. Dr. Dr. Ulrike Köhl
Institutsleiterin Fraunhofer IZI

Prof. Dr. Stefan Wrobel
Institutsleiter Fraunhofer IAIS

Prof. Dr. Dieter Fellner
Institutsleiter Fraunhofer IGD

PD Dr. Frank Behrens
Wissenschaftlicher Koordinator, Fraunhofer IME



Bildnachweis

Titelbild: © Fotolia / Nobiestsofierce

Seite 2 (Foto): © Bernd Müller

Seite 2 (Grafiken): © iStock / DrAfter123

Seite 3 (Grafiken): © iStock / zerbor

Seite 4 (Foto): © Uli Planz

Seite 5 (Foto): © iStock / busracavus

Seite 6 (Foto): © Uli Planz

Seite 7 (Foto): © iStock.com / wilpunt

Seite 8 (Grafiken): © iStock.com / imaginima

Seite 9 (Grafiken): © iStock.com / pixologicstudio

Seite 10 (Grafiken): © iStock.com / alenaohneva

Seite 11 (Grafiken): © iStock.com / tussik13

Seite 12 (Foto): © iStock.com / toeytoey2530

Seite 13 (Foto): © Fraunhofer IZI-BB

Seite 14 (Foto): iStock.com / angelp

Seite 15 (Foto): Stock.com / Motortion

Seite 16 (Foto): Stock.com / Tinpixels

Seite 17 (Foto): © Uli Planz

Seite 18 (Foto): © Bernd Müller