

Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen

Strukturanalyse der Forschung in Norddeutschland

*(Bremen, Hamburg, Mecklenburg-
Vorpommern, Niedersachsen,
Schleswig-Holstein)*

Biowissenschaften und Medizin

Teil 2

Konzepte der Themenfelder



Niedersachsen



Inhalt

1. Infektion und Immunität	5
1.1 Die Situation des Bereichs „Infektion und Immunität“ in Norddeutschland	5
1.2 Perspektiven und Schwerpunkte des Bereichs „Infektion und Immunität“	10
1.3 Erforderliche Mittel	20
2. Strukturbiologie	21
2.1 Die Situation der Strukturbiologie in Norddeutschland	22
2.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Strukturbiologie	32
2.3 Erforderliche Mittel	37
3. Neurowissenschaften	39
3.1 Die Situation der Neurowissenschaften in Norddeutschland	40
3.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Neurowissenschaften	45
3.3 Erforderliche Mittel	57
4. Mikrobielle Genomforschung	59
4.1 Die Situation der Mikrobiellen Genomforschung in Norddeutschland	60
4.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Mikrobiellen Genomforschung	69
4.3 Erforderliche Mittel	76
5. Regenerative Medizin	79
5.1 Die Situation der Regenerativen Medizin in Norddeutschland	80
5.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Regenerativen Medizin	83
5.3 Erforderliche Mittel	90
6. Abkürzungen der Einrichtungen	91



1. Infektion und Immunität

Konzeptpapier zur Situation und zukünftigen Entwicklung des Bereichs „Infektion und Immunität“ in Norddeutschland (Erregerpersistenz und Immuntoleranz)

Unter Beteiligung von (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Martin Aepfelbacher, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof'in Dr. Silvia Bulfone-Paus, Forschungszentrum Borstel
Prof. Dr. Thomas Dobner, Heinrich-Pette-Institut, Hamburg
Prof. Dr. Helmut Fickenscher, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg
Prof. Dr. Joachim Hauber, Heinrich-Pette-Institut, Hamburg
Prof. Dr. R. Horstmann, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg
Prof. Dr. Dr. h. c. Thomas Mettenleiter, Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems
Prof. Dr. Volker Moenig, Stiftung Tierärztliche Hochschule, Hannover
Prof. Dr. Ulrich Schaible, Forschungszentrum Borstel
Prof. Dr. Thomas Schulz, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Werner Solbach, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Prof. Dr. Sebastian Suerbaum, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Jürgen Wehland (†), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Federführung:

Prof. Dr. Reinhold Förster, Medizinische Hochschule Hannover

1.1 *Die Situation des Bereichs „Infektion und Immunität“ in Norddeutschland*

Im Rahmen der Bestandsaufnahme wurden alle Forschungsaktivitäten in Norddeutschland berücksichtigt, die sich mit Ursachen, Verlauf, Diagnose und Therapie von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier, mit dem Immunsystem sowie mit den Krankheitserregern, ihrer Übertragung und ihrer Bekämpfung beschäftigen. Ausgenommen sind Infektionskrankheiten bei Pflanzen, die eher für den agrarwissenschaftlichen Bereich von Bedeutung sind.

1.1.1 Lokale Schwerpunkte und Vernetzungen

Die Infektions- und Immunitätsforschung ist in Norddeutschland quantitativ und qualitativ sehr gut vertreten. Dabei kristallisieren sich zwei Zentren heraus, die sich vor allem durch bereits etablierte, umfangreiche Kooperationen auszeichnen: zum einen im Raum Hamburg/ Schleswig-Holstein und zum anderen im Raum Hannover/ Braunschweig.

Im Raum **Hamburg und Schleswig-Holstein** finden vor allem am Leibniz-Zentrum für Infektionsforschung (Leibniz-Center of Infection, LCI), einem Zusammenschluss der Einrichtungen Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI), Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (HPI) sowie dem Forschungszentrum Borstel (FZB), am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein sowie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Arbeiten zur Infektionsforschung statt.

Das Bernhard-Nocht-Institut ist die größte tropenmedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Als Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger nimmt das Institut vielfältige Aufgaben in der Behandlung und Diagnostik von Tropenkrankheiten wahr. Das Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie widmet sich vor allem der Erforschung humaner Tumoviren wie Adenoviren, Hepatitis B, Retroviren und KSHV.

Die einschlägigen Abteilungen der Universitäten Lübeck und Kiel (an den jeweiligen medizinischen Fakultäten und dem gemeinsamen Universitätsklinikum Schleswig-Holstein) sowie das Forschungszentrum Borstel sind vor allem schwerpunktmäßig in der Entzündungsforschung (SFB 415, Spezifität und Pathophysiologie von Signaltransduktionswegen; Exzellenzcluster „Entzündung an Grenzflächen“) durch gemeinsame Projekte ausgewiesen. Im gemeinsam betriebenen Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) wurde ein Zentrum für Entzündungsmedizin gegründet. An der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät in Lübeck werden ebenfalls infektionsbiologisch relevante Erreger untersucht. Das Forschungszentrum Borstel weist neben der Entzündungsforschung einen Schwerpunkt zu bakteriellen Infektionen der Lunge, insbesondere Tuberkulose, und ihrer immunologischen, zellbiologischen und strukturellen Erforschung auf. Das FZB ist neben seiner Einbindung in Forschungsverbünde (SFB 470, SFB 617, SFB-TR 22) Sitz des Nationalen Referenzzentrums für Mykobakterien. Am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) zeichnet sich aufgrund von erfolgten Berufungen und Aktivitäten in der Verbundforschung ab, dass auch dort die Infektionsforschung, insbesondere die zelluläre Mikrobiologie und Infektionsimmunologie, eine größere Rolle spielen wird.

Die hohe Qualität der Forschung an den oben genannten Einrichtungen spiegelt sich im besonderen Maße im schleswig-holsteinischen Exzellenzcluster „Entzündung an Grenzflächen“ wider. Da Entzündungsreaktionen sehr oft mit Infektionskrankheiten einhergehen, haben konsequenterweise eine ganze Reihe von Mitgliedern dieses Exzellenzclusters an der Entwicklung des vorliegenden Konzeptpapiers mitgewirkt.

In Zusammenarbeit mit dem DESY (Deutsches Elektronen-Synchrotron), den dort ansässigen Abteilungen des EMBL und der Max-Planck-Gesellschaft, dem Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung und weiteren Forschungseinrichtungen in Hamburg,

Schleswig-Holstein und Niedersachsen soll ein Schwerpunkt zur Infektionsforschung mit einem struktur- und systembiologischen Ansatz aufgebaut werden. Dazu liegt ein Konzept zur Einrichtung eines „Centre for Structural Systems Biology“ (CSSB) am DESY in Hamburg vor (siehe auch unter 2. „Strukturbiologie“).

Die Leibniz Institute im LCI betreiben seit April 2009 gemeinsam mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf die Leibniz-Graduiertenschule „Modellsysteme für Infektionskrankheiten“.

In **Niedersachsen**, im Raum Hannover und Braunschweig, konzentriert sich die Infektionsforschung vor allem auf die Medizinische Hochschule Hannover (MHH), auf die Tierärztliche Hochschule Hannover (TiHo) und auf das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig. Zwischen MHH, TiHo und HZI bestehen umfangreiche Kooperationsbeziehungen, an denen teilweise auch die Leibniz-Universität Hannover beteiligt ist. Diese Kooperationen finden auch im Rahmen des 2002 gegründeten „Zentrums für Infektionsbiologie“ (ZIB) und eines vom Land Niedersachsen geförderten internationalen Promotionsstudiengangs „Infection Biology“ statt. Bei den Forschungsverbänden, die sich mit der Thematik Infektion und Immunität beschäftigen, sind hier vor allem die Sonderforschungsbereiche SFB 621 (Pathobiologie der intestinalen Mukosa), der SFB 587 (Immunreaktionen der Lunge bei Infektion und Allergie), der SFB 566 (Zytokin-Rezeptoren und Zytokin-abhängige Signalwege als therapeutische Zielstrukturen) und der SFB 900 (Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle) zu nennen. Darüber hinaus beschäftigt sich eine Klinische Forschergruppe mit der Thematik „Hepatozelluläres Karzinom“. Weiterhin wird das DFG-Schwerpunktprogramm „Mechanismus des Zelleintritts und der Persistenz von Genvektoren“ ebenso wie das EU-Programm „Infection-associated Cancer“ (INCA) an der MHH koordiniert. Neben dem internationalen PhD-Programm „Infection Biology“ tragen auch die von der DFG finanzierte internationale infektionsbiologisch/ immunologisch ausgerichtete Research Training Group (IRTG) 1273 „Strategies of human pathogens to establish acute and chronic infections“, das IRTG „Pseudomonas, Pathogenicity and Biotechnology“ sowie das Graduiertenkolleg „Regulation der allergischen Entzündung in Lunge und Haut“ zur Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Bereich der Infektionsbiologie und Immunologie bei.

In dem 2008 gegründeten und gemeinsam durch die Helmholtz-Gemeinschaft und dem Land Niedersachsen finanzierten und von MHH sowie HZI betriebenen „Twin-Core“ arbeiten Grundlagenforscher und Mediziner an gemeinsamen Projekten, um die Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung im Bereich der Infektionsmedizin und -biologie zeitnah einer praktischen Anwendung zuzuführen.

Die Universität Göttingen betreibt diverse Arbeiten auf dem Gebiet der Infektionsforschung. Ein Schwerpunkt besteht bei den spongiformen Encephalopathien an der Agrarwissenschaftlichen und Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen, bei der HIV/ AIDS-Forschung am Deutschen Primatenzentrum (DPZ) sowie bei Pilzinfektionen.

In **Mecklenburg-Vorpommern** sind einige Einrichtungen der Medizinischen Fakultäten der Universitäten Greifswald und Rostock im Bereich der Infektionsforschung tätig. In Bezug auf Verbundförderung gibt es hier das Graduiertenkolleg „Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirt bei generalisierten bakteriellen Infektionen“ am Universitätsklinikum Greifswald. An der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Greifswald wird der Sonderforschungsbereich Transregio TR 34 mit dem Titel „Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära“ koordiniert. Hier steht eine bundesweit herausragende Proteomfacility zur Verfügung (siehe auch unter 4. „Mikrobielle Genomforschung“).

Ein Zentrum für die Infektionsforschung bei landwirtschaftlichen Nutztieren und Zoonosen stellt das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit) mit Hauptsitz auf der Insel Riems bei Greifswald dar. Es ist international exzellent vernetzt, als Collaborating Centre der Weltorganisation für Tiergesundheit OIE für Zoonosen in Europa designiert und Teil mehrerer EU-Netzwerke (u. a. Epizone, NADIR). Es betreibt mehr als 50 nationale und 8 internationale Referenzlaboratorien für anzeigepflichtige Tierseuchen und Zoonosen. Dabei steht die Charakterisierung und molekulare Analyse von Tierpathogenen und Zoonoseerregern im Mittelpunkt. Ebenso wie an der Universität Göttingen werden am Friedrich-Loeffler-Institut Untersuchungen zu spongiformen Enzephalopathien durchgeführt.

Ein Schwerpunkt auf dem Gebiet der Tierseuchen und Zoonosen wird ebenfalls von der Tierärztlichen Hochschule Hannover betrieben. Hier befindet sich gegenwärtig ein neues Zoonosezentrum in Bau. In räumlicher Nähe zur TiHo ist zudem die Ansiedlung eines Forschungszentrums für Tierimpfstoffe der Boehringer Ingelheim Vetmedica geplant.

In **Bremen** spielt die Infektionsforschung nach den uns vorliegenden Informationen zurzeit keine tragende Rolle.

1.1.2 Länderübergreifende Kooperationen

Wie bereits ausgeführt, ist die Einrichtung eines „**Centre for Structural Systems Biology**“ (CSSB) am DESY in Hamburg geplant. In diesem Zentrum wollen Wissenschaftler aus Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein unter Nutzung der PETRA III Speicherring-Röntgenstrahlungsquelle und der Freie-Elektronen Laser FLASH und XFEL (Fertigstellung voraussichtlich 2013) einen system- und strukturbioologischen Ansatz in der Infektionsforschung verfolgen. Ein Konzept zur Einrichtung des CSSB liegt bereits vor.

Im Bereich der mikrobiellen Genomforschung hat sich in den letzten Jahren der **Göttingen-Greifswald Verbund** zwischen dem Göttinger Genomzentrum und dem Greifswalder Proteomzentrum etabliert, welcher nun zur funktionellen Genomforschung in Norddeutschland ausgebaut werden soll. Im Bereich der Infektionsbiologie hat dieser Verbund über einen Kooperationsvertrag bereits jetzt enge Beziehungen zum HZI. Am HZI wird ebenfalls eine Proteomplattform betrieben, in der in erster Linie infektionsbiologisch relevante Fragestellungen bearbeitet werden.

1.1.3 Infrastruktur

Die Infektionsforschung in Norddeutschland verfügt über eine gute Infrastruktur. Mit dem erwähnten **Petra III-Ring** und dem **Centre for Free-Electron Laser Science (CFEL)** in Hamburg sind gute Voraussetzungen für strukturbiochemische Untersuchungen geschaffen. Bereits jetzt stellen Strukturanalysen von Virulenzfaktoren pathogener Mikroorganismen und deren Wechselwirkungen mit der Wirtszelle einen Schwerpunkt der Strukturbiochemie am HZI dar.

In Greifswald ist eines der modernsten **Proteomzentren** in Deutschland entstanden, welches europaweit höchstes Ansehen als Referenzlabor für Proteomics der Mikroorganismen genießt. Das FZB ist weltweit ausgewiesen in der Reinigung und Darstellung von Erregerstrukturen, vor allem von Glykolipiden, anhand neuester NMR und massenspektroskopischer Methoden.

Das Bernhard-Nocht-Institut verfügt über ein **Hochsicherheitslabor** der höchsten biologischen Sicherheitsstufe S4, insbesondere für tierexperimentelle Arbeiten zu tropischen Viren. Neue Labore der Sicherheitsstufe L4 sollen in 2010 am FLI in Betrieb genommen werden. Labore der Sicherheitsstufe S3/ L3 sind an mehreren Standorten vorhanden, so an der MHH, der TiHo, am FZB, am DPZ in Göttingen und dem HPI in Hamburg. S3/ L3-Labore mit spezieller Ausrüstung für Arbeiten mit Tuberkulose sind am FZB vorhanden. Am TwinCore und dem HZI befinden sich Labore dieser Sicherheitsstufe in der Phase der Fertigstellung.

Verschiedene Standorte in Norddeutschland weisen hervorragende **Versuchstiereinrichtungen** für infektionsbiologische Fragestellungen auf. Das FLI ist mit seiner Infrastruktur, die derzeit experimentelle Infektionen im Großtier bis zur Sicherheitsstufe L3+ (MKS) erlaubt, in Deutschland einzigartig. Gegenwärtig werden auf der Insel Riems Neubauten für Labor- und Stallgebäude bis zur Sicherheitsstufe 4, auch für Experimente im Großtier, errichtet. Nach deren Fertigstellung ist das FLI neben Instituten in Australien und Canada in der Lage, experimentelle Infektionen mit hochpathogenen BSL4-Erregern auch am Großtier durchzuführen. Entsprechende Tierversuche bis zur Stufe S3/ L3+ sind auch an der TiHo möglich. Mit der Möglichkeit des DPZ in Göttingen, infektionsbiologische Fragestellungen an Primaten durchzuführen, weist die Region ebenfalls ein Alleinstellungsmerkmal in Deutschland auf. Darüber hinaus sind modernste Einrichtungen zur Durchführung von Versuchen - insbesondere bei Nagern - am HZI, dem TwinCore, der MHH, am BNI und am FZB gegeben. Hier können Versuche unter S2/ L2- und teilweise unter S3/ L3-Bedingungen (FZB, HZI, TwinCore) durchgeführt werden.

Neben der Möglichkeit, Infektionsversuche bei Tieren durchzuführen, bestehen in der Region auch ausgezeichnete Möglichkeiten, die Immunantwort des Wirtes zu untersuchen. So sind an der MHH, am FBZ und am HZI zentrale durchflusszytometrische **Zellsortiereinheiten** etabliert, in denen Zellen in höchster Reinheit und Geschwindigkeit (70.000/s) unter S2-Bedingungen sortiert werden können. Zudem ist an der MHH die Möglichkeit gegeben, unter S2-Bedingungen Infektionsvorgänge und Immunantworten des Wirtes mittels **2-Photonenmikroskopie** am lebenden Versuchstier zu untersuchen. Das FLI und das FZB verfügen über moderne

Live Imaging Systeme, bei denen am FLI unter L2/ S2-, am FZB auch unter S3/ L3-Bedingungen Untersuchungen an lebenden Zellen (FLI, FZB) und infizierten Tieren (FZB) durchgeführt werden können. Am FLI wurde darüber hinaus eine **Metagenomics**-Plattform auf der Basis des Roche 454 Sequencing Systems etabliert.

Ein weiteres Alleinstellungsmerkmal weist die Region mit den am HZI bestehenden Möglichkeiten für die **biotechnische Herstellung** von pharmazeutischen Wirkstoffen für die klinische Praxis auf. Durch die in Norddeutschland ansässigen Wirtschaftsunternehmen, die sich mit Diagnose oder Therapie von Infektionskrankheiten befassen, bestehen umfangreiche Möglichkeiten zur Kooperation und zum Transfer der Ergebnisse in die Praxis. Mit der Vakzine Projektmanagement GmbH (VPM) steht ein vom BMBF gefördertes, privates Unternehmen, bei dem die gemeinnützige „Deutsche Stiftung Impfstoffforschung“ die Mehrheit der Anteile hält, bereit, um Entwicklungen von Produkten zur Behandlung und Prävention von Infektionskrankheiten effektiv voran zu treiben. Eine Plattform für den Austausch von Wissenschaft und Wirtschaft bieten die Einrichtungen der **BioRegionen**, die in allen norddeutschen Ländern vertreten sind.

Der breite **Zugang zu Patienten** ist ein weiteres wichtiges Merkmal der Infektionsforschung in Norddeutschland. Neben den Universitätskliniken in Göttingen, Hannover und Hamburg ist hier auch das BNI mit seinem Forschungszentrum in Kumasi, Ghana, zu nennen, welches insbesondere für Erforschung und Behandlung von Infektionen der Tropen von großer Bedeutung ist.

1.2 *Perspektiven und Schwerpunkte des Bereichs „Infektion und Immunität“*

1.2.1 *Schwerpunkt „Erregerpersistenz und Immuntoleranz“*

Infektionskrankheiten sind etwa für ein Drittel aller Todesfälle weltweit verantwortlich. Neben den akuten Infektionskrankheiten, die in erster Linie den Verdauungstrakt und den Respirationstrakt betreffen und sich vor allem in der dritten Welt für hohe Mortalitätsraten verantwortlich zeichnen, stellen chronische Infektionskrankheiten sowie bekannte und neu auftretende zoonotische Erreger ein weltweites Problem dar. Malaria, verursacht durch *Plasmodium falciparum*, Tuberkulose, verursacht durch *Mycobacterium tuberculosis*, und AIDS, hervorgerufen durch das humane Immundefizienz-Virus (HIV), stellen die drei Krankheiten dar, die für die meisten Todesfälle verantwortlich sind. Bei HIV und Tuberkulose, insbesondere aber auch bei vielen Parasitosen, können die jeweils verursachenden Erreger vom Immunsystem des Wirtes nicht eliminiert werden. Folglich wird durch Persistenz und Reinfektion ein *circulus vitiosus* am Laufen gehalten, der das dauernde Überleben der Pathogene im Wirt ermöglicht. Zum Erreichen dieses Zieles haben Erreger unterschiedliche Strategien entwickelt. Mykobakterien beispielsweise unterdrücken die Aktivierung von Makrophagen, nachdem sie von diesen aufgenommen wurden und können diese somit produktiv infizieren. HIV integriert nach Infektion nicht nur in das Wirtszellgenom sondern reduziert durch kontinuierliche Infektion verschiedene Zellen des Immunsystems, insbesondere T-Helferzellen,

die jedoch für die Initiierung einer schützenden Antwort nötig wären. Mitglieder der Herpesviridae etablieren eine langfristige Latenz, in welcher nur eine minimale Expression des viralen Genoms stattfindet, gefolgt von intermittierenden Reaktivierungseignissen. Gleichzeitig verändern sie nach Infektion die Oberflächen der infizierten Zellen derart, dass sie vom Immunsystem nicht mehr als infiziert erkannt werden können. Andere Erreger - wie z.B. Herpes- und Tollwutviren - infizieren immunologisch nur schwer zugängliche Zellen, z.B. Neuronen. Diese wenigen und nur sehr oberflächlich beschriebenen Beispiele zeigen jedoch, dass die Immunevasion, d.h. das Umgehen der Immunantwort des Wirtes, eine der Hauptstrategien vieler Infektionserreger darstellt.

Die Fähigkeit des Immunsystems, eigen von fremd zu unterscheiden, ist eine Grundvoraussetzung für das Überleben von Mensch und Tier in einer belebten Umwelt. Zudem wurden komplexe Mechanismen entwickelt, die es ermöglichen, „harmloses“ von „gefährlichem“ fremden Material zu unterscheiden.

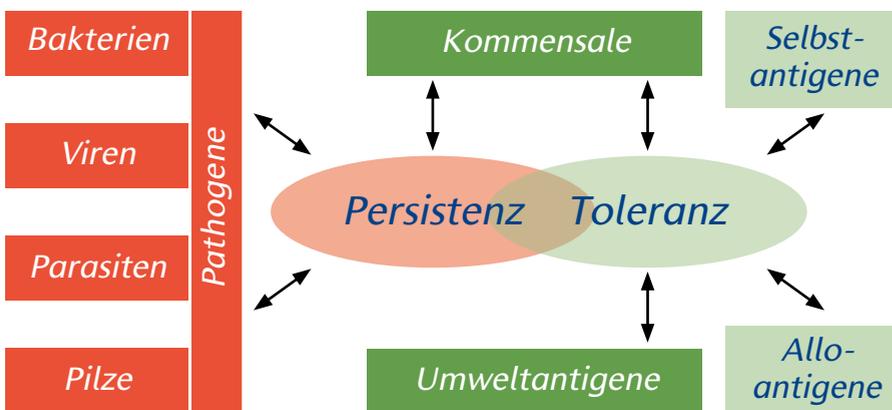


Abb. 1: Persistenz und Toleranz. Das Immunsystem hat Mechanismen entwickelt, die es ermöglichen, Selbstantigene, harmlose Umweltantigene aber auch Kommensale zu erkennen und zu tolerieren (grün). Unter therapeutischen Gesichtspunkten ist es ebenfalls erwünscht, Toleranz gegen Alloantigene, wie sie nach Organtransplantation vorhanden sind, zu induzieren. Mechanismen der Toleranzinduktion werden ebenfalls von einer Vielzahl von Erregern genutzt, um den Wirt persistent zu infizieren (rot). Mechanismen zur Induktion von Toleranz gegen Selbst- oder Alloantigene sollen im Rahmen des geplanten Verbundes nicht vertiefend untersucht werden.

Auf dieser Basis ist es nicht nur möglich, Immuntoleranz gegen harmlose Umweltantigene, wie sie in hoher Anzahl als Bestandteile der Nahrung oder Partikel in der Luft vorkommen, zu induzieren, sondern ein balanciertes Gleichgewicht herzustellen, welches es den Kommensalen des Verdauungstraktes ermöglicht, im Darm zu überleben, den Wirt mit Nährstoffen zu versorgen, ohne ihn zu schädigen.

Die Fähigkeit zur Induktion immunologischer Toleranz stellt daher ein wesentliches Kennzeichen des Immunsystems dar. In den letzten Jahren gelang es, grundlegende Prinzipien der Toleranzinduktion gegen Selbstantigene aufzuklären und Prozesse der zugrundeliegenden sogenannten negativen Selektion im Thymus auf zellulärer wie auch molekularer Ebene zu verstehen. Auch wurden grundlegende Schritte verstanden, die es Säugern erlauben, „harmlose“ Umwelt- und Nahrungsantigene

als nicht gefährlich einzustufen und einen Zustand der Toleranz in solchen Zellen des Immunsystems zu induzieren, die in der Lage sind, diese Antigene spezifisch über Oberflächenrezeptoren zu erkennen.

Im Gegensatz zu den nicht belebten Umweltantigenen wie z.B. Allergene haben sich Pathogene/ Kommensale und das Immunsystem in einem Prozess der Ko-Evolution entwickelt, der es beiden Systemen erlaubt, auf Strategien des jeweils anderen zu reagieren und diese zu umgehen. Aus der Perspektive des Immunsystems wird der Zustand der Erregerelimination (Pathogene) oder deren kontrollierte Duldung (Kommensale) angestrebt. Eine grundlegende Strategie von Pathogenen besteht jedoch darin, Mechanismen zu entwickeln, die es ihnen ermöglichen, den Wirt zu infizieren, sich zu vermehren und den Wirt wieder zu verlassen. Im Gegensatz zu den nicht belebten Umweltantigenen haben Pathogene also die Möglichkeit, auf Änderungen des Immunsystems im evolutionären System direkt zu reagieren. Opportunistisch wiederum können sich solche Erreger verhalten, die im gesunden Menschen trotz ihrer Präsenz keine Krankheit auslösen, jedoch unter bestimmten Bedingungen zum Pathogen werden, wie z.B. *Pseudomonas* in Patienten mit Cystischer Fibrose.

Ein besseres Verständnis der Vorgänge, die es Erregern ermöglicht, den Wirt auf Dauer zu infizieren, erfordert daher, die vielfältigen Interaktionen von Wirt und Erreger zu adressieren und die Strategien des Erregers zu entschlüsseln, die es ihm ermöglichen, einen Zustand der Persistenz zu erreichen. Dies ist nicht nur für die Entwicklung neuer Impfstoffe, Adjuvantien und Antiinfektiva von höchster Bedeutung, sondern ist von potentieller Relevanz zur Entwicklung neuer Therapeutika zur gezielten Immunsuppression zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen transplanterter Organe.

1.2.2 Themen des Schwerpunktes „Erregerpersistenz und Immuntoleranz“

Mit dem geplanten Schwerpunkt „Erregerpersistenz und Immuntoleranz“ sollen die in den norddeutschen Küstenländern vorhandenen Expertisen und Ressourcen im Bereich der Infektionsbiologie und Immunitätsforschung gebündelt und weiterentwickelt werden, um Mechanismen der Persistenz und Immunevasion von durch Infektionserreger induzierter Toleranz und Persistenz besser zu verstehen. Langfristig sollen neue therapeutische Zielstrukturen identifiziert und neue Konzepte entwickelt werden mit dem Ziel einer besseren Prävention und Therapie von persistierenden und latenten chronische Infektionskrankheiten.

In den norddeutschen Küstenländern besteht erhebliches Potential, diesem übergeordneten Ziel durch die Einrichtung eines Schwerpunktes „Erregerpersistenz und Immuntoleranz“ bei ausgewählten Erregern und Fragestellungen näher zu kommen. Durch die Bündelung und den Ausbau der unter 1) zusammenfassend dargestellten Kompetenzen und Kapazitäten im Bereich der an Erreger und Wirt orientierten Forschung können länderübergreifende Synergien entwickelt werden, die weit über die Möglichkeiten der einzelnen Standorte hinausgehen und helfen die Vielzahl der lokalen Forschungsverbünde, wie Sonderforschungsbereiche und Exzellenzcluster, untereinander effektiv zu verbinden.

In den nachfolgenden Ausführungen sind beispielhaft Themen und Ideen skizziert, die von hoher wissenschaftlicher und medizinischer Relevanz sind und durch ein hohes Maß an in Norddeutschland vorhandener Expertise charakterisiert sind. Diese Themen sollen im Schwerpunkt weiter ausgebaut werden.

Mechanismen der Toleranz bei Kommensalen

Im Darm eines gesunden Erwachsenen befinden sich mit bis zu 10^{14} Mikroorganismen ca. zehnmal so viele Zellen wie der Wirt an somatischen und Keimzellen zusammen aufweist. Auch andere Grenzflächen des Menschen weisen kommensale Floren auf. Unter normalen Bedingungen besiedeln diese zwar die intestinale Mukosa, durchdringen sie aber entweder gar nicht oder nur in sehr geringem Umfang. Ziel dieses Teilprojektes ist es zu verstehen, über welche Faktoren dieser Kommensalismus sowohl seitens der Mikroorganismen wie auch seitens des Wirtes reguliert wird. In diesem Zusammenhang sollte auch die Zusammensetzung der Normalflora von Gesunden und an Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) untersucht werden. Sowohl an der MHH wie auch am HZI stehen Geräte zur Pyrosequenzierung zur Verfügung. Zur Verarbeitung der bei Projekten dieser Art anfallenden Datenmengen ist umfassendes bioinformatisches Wissen unumgänglich. Dieses ist jedoch nur zum Teil an den beteiligten Institutionen vorhanden und sollte weiter ausgebaut werden.

Mechanismen der Persistenz und Latenz

Die Fähigkeit eines Erregers, langfristig im infizierten Wirt zu persistieren, stellt die Voraussetzung für viele chronische, durch Infektionserreger ausgelöste, Erkrankungen dar. Hierbei spielen spezielle Eigenschaften persistierender Erreger eine Schlüsselrolle, da sie diesen z.B. in die Lage versetzen, entweder dem angeborenen oder adaptiven Immunsystem zu entkommen oder die Möglichkeiten der Genomreplikation sich teilender Zellen für die eigene Vermehrung auszunutzen. Ein genaueres Verständnis der dabei beteiligten Grundlagen stellt die Voraussetzung dafür dar, neue therapeutische Ansatzpunkte zu identifizieren, um die chronische Infektion mit bestimmten Erregern zu unterbinden. Zu diesem Thema werden an den beteiligten norddeutschen Institutionen mehrere Ansätze bei verschiedenen Erregern verfolgt. Diese beinhalten z.B. die Arbeiten an der Integration des HIV-Genoms in das zelluläre Genom (HPI), die Paratuberkulose- und Tuberkuloseforschung (TiHo, FZB), die Arbeiten zur Infektion von Neuronen durch Herpes- und Tollwutviren (FLI), die Arbeiten an bakteriellen Biofilmen, welche u. a. bei Infektionen der Lunge und der bakteriellen Besiedlung von Implantaten eine Rolle spielen und deshalb auch für den anderen thematischen Schwerpunkt „Regenerative Medizin“ von Bedeutung sind, sowie Arbeiten zur Populationsdynamik chronischer bakterieller Infektionen und die Mechanismen der Persistenz von Viren der Herpes- und Adenofamilie (MHH, HPI).

Eine unabdingbare Voraussetzung Erregerpersistenz besser zu verstehen, setzt ein intensives Studium der Prozesse voraus, die Erreger in den infizierten Zellen des Wirtes induzieren. Neben dem Studium der zellbiologischen Prozesse, die ein Eindringen der Pathogene ermöglichen, wird es wichtig sein, infektionsinduzierte Umbauvorgänge in den Zielzellen aufzuklären. Von grundsätzlicher Bedeutung ist in diesem Zusammenhang ebenfalls ein besseres Verständnis der Mechanismen, die es Erregern erlaubt, die Induktion von Inflammasomen zu umgehen oder Prozesse wie Autophagie zu modulieren und dadurch besser replizieren zu können.

Koinfektion

Bisherige infektionsbiologische Untersuchungen beschränkten sich vor allem darauf, die Interaktionen zwischen Wirt und einem Erreger zu untersuchen. Unter natürlichen Bedingungen stellt dieses Modellszenario jedoch eher die Ausnahmen dar, da Wirte oft Träger verschiedener chronischer, latenter oder kommensal-opportunistischer Mikroben sind. So treten Malaria, Tuberkulose und andere bakterielle aber auch virale Infektionen oft gemeinsam auf. Neue Studien deuten darauf hin, dass dieses von Wirt zu Wirt unterschiedliche Repertoire an Mischinfektionen die Immunantwort gegen die jeweils individuellen Erreger differentiell beeinflussen kann und daher z.B. auch bei der Entwicklung von Impfstoffen berücksichtigt werden muss. Diese Einflüsse sind im seltensten Falle so eindeutig wie zwischen HIV und Tuberkulose und oft eher subtiler Natur wie z.B. bei der durch Grippeviren geförderten Infektion mit Pneumokokken oder bei respiratorischen Koinfektionen landwirtschaftlicher Nutztiere. Die Wechselwirkungen zwischen individuellen Krankheitserregern sind von enormer biomedizinischer und gesundheitspolitischer Bedeutung und sollen daher eingehender untersucht werden. Die unterschiedlichen infektionsbiologisch arbeitenden Institutionen in diesem hier zu etablierenden Verbund versammeln eine breite Expertise an verschiedensten Infektionsmodellen und stellen daher zusammen optimale Voraussetzungen bereit, dieses neue Forschungsgebiet zu bearbeiten. Die unterschiedlichen Infektionsmodelle sollen in diesem Verbund zusammengeführt und in institutsübergreifenden kollaborativen Projekten infektionsbiologisch, zellulär mikrobiologisch und immunologisch untersucht werden. Dieser Ansatz sollte durch klinische Studien an Patienten vervollständigt werden.

Infektion und Krebs

Ein bereits in Norddeutschland gut etablierter Forschungsbereich betrifft das Thema Infektion und Krebs. Weltweit werden ca. 20% aller malignen Erkrankungen des Menschen durch eines von 7 onkogenen Viren, dem Bakterium *Helicobacter pylori* oder eines von zwei *Schistosoma*-Spezies verursacht. Wie das Beispiel der erfolgreichen Impfstoffe gegen Hepatitis B und genitale Papillomaviren zeigt, kann die Verminderung der Infektionsrate mit onkogenen Viren zu einer Reduktion der von ihnen verursachten Tumoren (Leberzellkarzinom, HBV) oder frühen Läsionen (HPV) führen. Dieses Gebiet weist deshalb ein außerordentliches Potential für präventive Interventionsstrategien auf. Mehrere der onkogenen Infektionserreger werden an verschiedenen Standorten in Norddeutschland bearbeitet, so z.B. das Kaposi

Sarkom Herpesvirus (MHH, HPI), das Hepatitis B Virus (MHH, HPI), das Hepatitis C Virus (MHH, TwinCore), das Merkel Cell Polyoma Virus (UKE, HPI) und *Helicobacter pylori* (MHH).

Identifizierung von Immuneffektormechanismen und deren Modulation und Evasion durch Infektionserreger

Über viele Jahre hinweg wurden die zur erfolgreichen Bekämpfung von Infektionen benötigten Immuneffektormechanismen anhand weniger aufgeklärter Beispiele relativ dogmatisch in verschiedene Klassen eingeteilt (zytotoxische T-Zellen, T-Helfer1, T-Helfer2, natürliche Killerzellen, humorale Antwort). Nicht zuletzt durch die Verwendung verschiedener knock-out Mäuse zeigt sich jedoch zunehmend, dass zur erfolgreichen Bekämpfung von vielen Pathogenen wahrscheinlich ein effektives Zusammenspiel von verschiedenen angeborenen und erworbenen Immuneffektormechanismen benötigt wird. Für viele Pathogene ist jedoch nach wie vor nicht geklärt, welche Mechanismen zu welchem Zeitpunkt der Infektion benötigt werden, damit Erreger erfolgreich eliminiert werden können. Bei persistierenden und latenten Infektionen haben Pathogene offensichtlich einzelne, wahrscheinlich meist aber mehrere Strukturen strategisch moduliert mit dem Effekt, ihre Elimination zu verhindern. Ein Ziel des geplanten Forschungsverbundes soll es daher sein, diese Mechanismen für einige noch zu definierende Erreger genau aufzuklären. Ein langfristiges Ziel besteht hierbei in der Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen, deren Modulation eine Elimination der Erreger erlauben soll.

Entwicklung von in vivo-Infektionsmodellen in Versuchstieren

Ein besseres Verständnis der direkten Interaktionen von Erreger und Wirt ist von zentraler Bedeutung für die Arbeit im geplanten Schwerpunkt. Ziel ist es daher, Infektionsmodelle *in vivo* zu entwickeln, die es erlauben, eine zeitliche und räumliche Auflösung von Infektionsprozessen zu gewinnen. In den letzten Jahren sind hierzu neue Techniken wie der auf Lumineszenz oder Fluoreszenz basierte Nachweis von Infektionsvorgängen in Echtzeit in der Zelle und am lebenden Tier etabliert worden. Die hierfür benötigten Geräte (IVIS, 2-Photonenmikroskopie, etc.) sind an verschiedenen Standorten vorhanden. Die auf breiter Ebene vorhandene Expertise bei Großtier-, Nager- und Primatenmodellen wird wesentlich zur erfolgreichen Entwicklung dieser Ansätze beitragen.

Entwicklung neuer Impfstoffe und Adjuvantien

Präventive Schutzimpfungen stellen gegenüber vielen Erregern nicht nur die effektivste sondern gesamtwirtschaftlich die kostengünstigste Strategie zur Bekämpfung von Infektionserkrankungen dar. In vielen Fällen sind Vakzinierungen jedoch nicht erfolgreich, da protektive Strukturen und Epitope von Erregern nicht bekannt sind oder Erreger sich in immunologisch nicht oder nur unzureichend zugänglichen Kompartimenten vermehren oder Koinfektionen vorliegen. Durch die Charakterisierung von Erreger-Wirt-Interaktionen während des Infektionsprozesses und der Identifizierung der immunevasiven und immunmodulatorischen Mechanismen sollen erreger- und/

oder wirtkodierte Strukturen identifiziert werden, die zur Induktion einer protektiven Immunität benötigt werden. Ein weiterer Grund für oft vorhandene Limitationen der Wirksamkeit von Impfstoffen ist in der moderaten Wirksamkeit der bisher zugelassenen Adjuvantien zu sehen. Im zurückliegenden Jahr gelang es jedoch, den Wirkmechanismus einiger Adjuvantien auf molekularer Ebene aufzuklären. Auf der Basis dieses Wissens sollen im geplanten Verbund neue potentielle Adjuvantien identifiziert und im etablierten Tiermodell getestet werden.

1.2.3 Nordii© – Norddeutsches Infektions-Immunologisches Centrum

Zur weiteren Stärkung des Bereiches Infektion und Immunität empfehlen die Verfasser des vorliegenden Konzeptpapiers daher die Einrichtung eines **Norddeutschen Infektions-Immunologischen Centrums – Nordii©**. Mit Hilfe dieses Zentrums sollen Mechanismen und Strukturen aufgebaut werden, die zum einen eine bessere Vernetzung der infektionsimmunologischen Arbeitsgruppen in Norddeutschland ermöglichen und zum anderen eine standortübergreifende Nutzung der an den einzelnen Standorten im unterschiedlichen Umfang vorhandenen, experimentellen Plattformtechniken erlauben. In diesem Zusammenhang sollen auch Strukturen zur Förderung exzellenter Nachwuchswissenschaftler im Bereich der Infektions- und Immunitätsforschung etabliert werden.

Die in den letzten Jahren gemachten Erfahrungen zeigen, dass sich die infektions-immunologische Forschung insbesondere an solchen Standorten im Norden überdurchschnittlich entwickelt hat, welche über ein hohes Maß an Vernetzung verfügen. Es ist daher ein zentrales Ziel von Nordii©, eine standort- und länderübergreifende Vernetzung der Forschungsaktivitäten voranzutreiben. Nachfolgend sind daher beispielhaft eine Reihe von Mechanismen aufgelistet, die einer **effektiven Vernetzung** der infektions-immunologischen Forschung in den Norddeutschen Küstenländern dienen sollen.

■ *Projektförderung*

Über das Zentrum sollen Projekte im Rahmen des Themenspektrums „Erregerpersistenz und Immuntoleranz“ unter folgenden Voraussetzungen gefördert werden können:

- die Förderung dient als Anschubfinanzierung mit dem Ziel, eine Projektidee zu einer größeren Antragstellung bei DFG, BMBF, EU usw. reifen zu lassen;
- das geförderte Vorhaben wird von mehreren an dem Zentrum beteiligten Einrichtungen länderübergreifend beantragt und getragen.

■ *Gemeinsame Nutzung der an den beteiligten Einrichtungen etablierten Tiermodelle*

Ein herausragendes Charakteristikum der an Nordii© beteiligten Einrichtungen stellt das Vorhandensein vielfältiger Infektionsmodelle beim Tier dar. Neben Nagern werden insbesondere an der TiHo und am DPZ auch

Großtiermodelle verwendet. Es ist daher vorgesehen, eine Datenbank zu etablieren, die umfassend Informationen über Art und Umfang sowie über Stärke und Limitation der jeweiligen Modelle gibt. Zudem soll mit dieser Datenbank über das Vorhandensein von genetisch veränderten Pathogenen und Versuchstieren (v. a. Mäuse) informiert werden.

■ *Gemeinsame Nutzung der an den beteiligten Einrichtungen etablierten technologischen Plattformen*

Die an Nordii© beteiligten Institutionen verfügen über eine Vielzahl an herausragenden Plattformtechnologien, welche im besten Maße geeignet sind, neue und wesentliche Erkenntnisse zu Erregerpersistenz und Immuntoleranz zu gewinnen. Neben den oben beschriebenen Tiermodellen und Datenbanken sind hier insbesondere zu nennen: Imaging, Systembiologie, Strukturbiologie, Bioinformatik, Genomanalyse, High throughput screening, Sicherheitslabore und Sicherheitstierhaltung sowie Biobanken. Durch die Beteiligung mehrerer Universitätskliniken wird zudem der Zugang zu Patientenmaterial sichergestellt. Über das Zentrum sollen im Wesentlichen Reisemittel zur Verfügung gestellt werden, die es insbesondere Doktoranden ermöglichen, auf diese Ressourcen einen effektiveren Zugriff zu bekommen. Ebenso wie für die Infektionsmodelle beschrieben, sollen die vorhandenen Expertisen der einzelnen Plattformen den Mitgliedern über eine gemeinsame Datenbank zugänglich gemacht werden.

■ *Identitätsstiftende Maßnahmen, z. B. die Verleihung von Preisen*

Zur Etablierung des Zentrums und der gemeinsamen Nutzung sollen identitätsstiftende Maßnahmen, wie die Verleihung von Preisen für die erfolgreichsten gemeinsamen Forschungsprojekte ausgelobt werden. Zudem sollen in regelmäßigen Abständen gemeinsame Retreats durchgeführt werden. Neben der Projektbesprechung sollen diese Treffen auch zur Förderung des Zugangs naturwissenschaftlich ausgerichteter Studierender zur klinischen Forschung und des Zugangs Studierender der Medizin zur Grundlagenforschung dienen.

Der erfolgreiche Kampf um die besten Köpfe wird für den weiteren Ausbau des Wissenschaftsraums Norddeutschland von erheblicher Bedeutung sein. Hierbei wird entscheidend sein, dass die zukünftige wissenschaftliche Elite den norddeutschen Raum zu einem frühen Zeitpunkt ihrer Karriere als attraktiven Standort erkennt. Im Nordii© sollen daher auch neue Ansätze verwirklicht werden, um insbesondere zukünftige wissenschaftliche Führungskräfte in die Region zu rekrutieren mit dem Ziel, vorhandene Ressourcen besser zu nutzen und effektiver zu vernetzen. Hierzu sollen im Nordii© eine Reihe von Strukturen entwickelt werden, um dies nachhaltig zu realisieren.

■ *Rekrutierung herausragender „Young Investigators“*

Innerhalb der verschiedenen Fördermaßnahmen nehmen auf nationaler wie internationaler Ebene Programme zur Förderung junger Arbeitsgruppenleiter („young investigators“) eine herausragende Stellung ein. Diese Programme

ermöglichen es jungen Wissenschaftlern, eingebettet in organisierte Strukturen von Hochschulen und Forschungsinstituten, früh ein hohes Maß an wissenschaftlicher Selbständigkeit zu erreichen. Jedoch stehen für diese Programme zum einen nicht ausreichend Mittel zur Verfügung, zum anderen stehen oft rigide Voraussetzungskriterien (wie Bewerbung spätestens vier Jahre nach der Promotion) einer Aufnahme von hoch talentierten Wissenschaftlern entgegen. Zur Förderung dieser herausragenden „young investigators“, die nach der Promotion und einer Postdoc-Tätigkeit (die vielfach in den USA absolviert wird) erstmals die Hauptverantwortung für wissenschaftliche Projekte übernehmen, werden folgende Maßnahmen vorgeschlagen:

- **Rückkehrstipendien**
Rückkehrstipendien an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nach ihrem Auslandsaufenthalt, die trotz herausragender Qualifikation nicht anderweitig gefördert werden können.
- **Anschubförderung für Projekte**
Anschubförderung für Projekte im Rahmen des Themenspektrums „Erregerpersistenz und Immuntoleranz“ mit dem Ziel, Vorarbeiten für innovative Projektideen soweit mit Daten zu belegen, damit eine erfolgreiche Antragstellung bei DFG, BMBF, EU etc. mit hoher Wahrscheinlichkeit realisierbar wird.
- **Vermittlung von Soft Skills / Scientific Mentoring**
Eine entscheidende Hürde zur Etablierung eigener Arbeitsgruppen stellt das erfolgreiche Einwerben von Drittmitteln dar. Hierbei kommt es oft zu vermeidbaren Fehlern, die nicht in der wissenschaftlichen Qualität des Antrags, sondern oft eher in Formalien oder strukturellen Belangen begründet sind. Es ist daher vorgesehen, ein Mentoring Programm von erfahrenen Wissenschaftlern im Nordii© aufzubauen, welches jungen Wissenschaftlern beratend zur Seite steht.
- **Überbrückungsfinanzierung vor Berufungen**
Sie dient der zeitlich eng befristeten finanziellen Absicherung von Wissenschaftlern, deren Stelle vor Ort nicht verlängert werden kann. Eine derartige Finanzierung ist ausschließlich für hoch qualifizierte Wissenschaftler vorgesehen, welche kurz vor der Berufung stehen, bzw. bereits auf Berufungslisten geführt werden.
- **Einrichtung weiterer Graduiertenschulen**
Das Nordii© unterstützt die Einrichtung von Graduiertenschulen an den Standorten, die bislang noch über keine strukturierten PhD-Programme im Bereich der Infektionsforschung verfügen. Dabei soll auf die Expertise der bereits bestehenden Promotionsprogramme an der Hannover Biomedical Research School der MHH, dem PhD-Programm „Infection Biology“ des Zentrums für Infektionsbiologie Hannover/ Braunschweig sowie der Graduiertenschulen für Infektionsforschung des Leibniz Zentrums für Medizin und Biowissenschaften in Hamburg/ Borstel zurückgegriffen werden.

■ *Maßnahmen zur Unterstützung der Mobilität BA/ MA-Studierender*

Durch die Bereitstellung eines Pools von Praktikumsplätzen an den am Nordii© beteiligten Einrichtungen, sollen insbesondere fortgeschrittene MA-Studierende die Möglichkeit bekommen, eine Ausbildung über die Fächergrenzen am jeweiligen Studienort hinaus während ihres Studiums zu erwerben. Zudem sollen Verfahren etabliert werden, die gegenseitige Anerkennung solcher Leistungen vom Einzelfall unabhängig zu ermöglichen.

■ *Fortbildung Technischer Assistenten*

Den vielfach sehr qualifizierten Technischen Assistenten und Assistentinnen sollte eine wissenschaftlich orientierte Weiterbildungsmöglichkeit angeboten werden, die durch ein Zertifikat dokumentiert werden kann.

1.2.4 *Stellung zu den anderen geplanten Schwerpunkten des Programms*

Vielfältige Anknüpfungspunkte ergeben sich aufgrund der thematischen Nähe zu dem Schwerpunkt „**Mikrobielle Genomforschung**“. Insbesondere werden Proteomanalysen von Erregern, die aus dem Wirt während der Infektion isoliert wurden, helfen, Genprodukte zu identifizieren, die nicht nur zur Persistenz der Erreger beitragen sondern auch potentielle Zielstrukturen für die Entwicklung von Impfstoffen darstellen. Zudem werden sich umfassende Anknüpfungen zur Bioinformatik ergeben.

Ähnlich ist die Situation beim Schwerpunkt „**Strukturbiologie**“. Ziel dieses Schwerpunktes ist u.a. die Strukturanalyse von Virulenzfaktoren aus pathogenen Mikroorganismen im Komplex mit ihren Rezeptoren/ Bindungsstrukturen auf der Wirtszelle. Diese Informationen werden es nicht nur ermöglichen, Moleküle zu designen, welche die Interaktionen von Virulenzfaktoren mit der Zielzelle modulieren können sondern stellen auch die Basis für die Identifizierung potentiell protektiver Epitope für die Vakzineentwicklung dar.

Anknüpfungspunkte zum Schwerpunkt „**Regenerative Medizin**“ ergeben sich im Wesentlichen an zwei Stellen. Zum einen stellen Biofilme ein erhebliches Problem bei nicht-biologischen Implantaten dar. Hier können gemeinsame Strategien entwickelt werden, wie dies unterbunden werden kann. Zudem ergeben sich umfassende Anknüpfungspunkte im Bereich der Immuntoleranz. Im Gegensatz zu dem hier beantragten Schwerpunkt ist die Induktion eines immuntoleranten Zustandes ein zentrales Ziel bei der Transplantation allogenen oder xenogenen Gewebes. Neben der diesbezüglich bereits jetzt im Konsortium vorhandenen Expertise können unsere von den Pathogenen gewonnenen Erkenntnisse dazu beitragen, neue Protokolle zur therapeutisch gewünschten Toleranzinduktion zu erstellen.

Je nach Ausrichtung des geplanten Schwerpunktes „**Neurowissenschaften**“ können sich Anknüpfungen zu den Themen „Infektiöse Erkrankungen des (zentralen) Nervensystems“ oder zu „Autoimmunerkrankungen des Nervensystems“ ergeben.

Denkbar scheint auch eine Kooperation bei der Entwicklung und Anwendung von Imagingtechniken. Hierfür könnte die Kooperation mit den Betreibern der neuen Strahlenquellen und Laser- installationen am DESY besonders hilfreich sein.

1.3 Erforderliche Mittel

Zur Durchführung der oben beschriebenen Maßnahmen und zur Einrichtung von Nordii© werden für einen initialen **Förderzeitraum von 5 Jahren** (2011–2015) folgende Mittel benötigt:

Vernetzung	
50 x Vernetzungsprojekte (a 40.000 €)	2.000.000 €
Gemeinsame Nutzung von Tiermodellen/ Plattformen Aufbau und Administration einer Datenbank 100 x Reisemittel zur Nutzung von auswärtiger Infrastruktur	50.000 € 50.000 €
Auslobung von Nordii© Vernetzungspreisen (zweckgebunden) 10 x für Doktoranden 5 x für Nachwuchsgruppenleiter 10 x für Projektvernetzung	10.000 € 25.000 € 20.000 €
Förderung von „Young Investigators“ 10 x Stipendien à 2 Jahre für Rückkehrer (60.000 €/ p.a) 10 x Anschubförderung für Projekte (je 50.000 €) Vermittlung von Soft Skills/ Scientific Mentoring (1 Treffen/ Jahr) 5 x Überbrückungsfinanzierung vor Berufungen (max. 1Jahr)	1.200.000 € 500.000 € 60.000 € 300.000 €
Maßnahmen zur Unterstützung der Mobilität von BA/ MA-Studierenden 100 x Reisekostenzuschuss (à 1.000)	100.000 €
Fortbildung Technische Assistenten	80.000 €
Koordinationsbüro	
Zur Organisation und Durchführung der umfassenden Arbeiten im Nordii© wird die Einrichtung eines Koordinationsbüros benötigt.	
Koordinationsstellen (50% E13; 50% E9) allgemeine Bürokosten Einrichten und Pflege einer Homepage Erstellen und Verteilen einer Nordii© Broschüre Mittel zur Durchführung jährlicher Retreats Mittel für die Bewerbung von Nordii© in den Medien	260.000 € 15.000 € 15.000 € 40.000 € 200.000 € 25.000 €
Gesamt	4.950.000 €

2. Strukturbiologie

Konzeptpapier zur Situation und zukünftigen Entwicklung der Strukturbiologie in Norddeutschland



Unter Beteiligung von (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Marina Bennati, Max-Planck Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
 Prof. Dr. Christian Betzel, Universität Hamburg
 Prof. Dr. Ralf Ficner, Georg-August-Universität Göttingen
 Prof. Dr. Christian Griesinger, Max-Planck Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
 Prof. Dr. Rolf Hilgenfeld, Universität zu Lübeck
 Prof. Dr. Winfried Hinrichs, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
 Prof. Dr. Heinrich Hohenberg, Leibniz-Zentrum für Infektionsforschung
 Prof. Dr. Markus Kalesse, Leibniz-Universität Hannover
 Dr. Adam Lange, Max-Planck Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
 Prof. Dr. Dietmar Manstein, Medizinische Hochschule Hannover
 Prof. Dr. Axel Scheidig, Christian-Albrechts Universität zu Kiel
 Prof. Dr. Holger Stark, Max-Planck Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
 Prof. Dr. Edgar Weckert, Deutsches Elektronen-Synchrotron (DESY) Hamburg
 PD Dr. Matthias Wilmanns, European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Hamburg
 Prof. Dr. An-Ping Zeng, Technische Universität Hamburg-Harburg

Federführung:

Prof. Dr. Dirk Heinz, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig

2.1 Die Situation der Strukturbiologie in Norddeutschland

Die Strukturbiologie ist in Norddeutschland fest verankert mit größeren Zentren in der Großregion Hamburg/ Lübeck, dem Dreieck Göttingen/ Hannover/ Braunschweig, sowie weiteren Gruppen in Kiel und Greifswald. Mit den Schwerpunktthemen Infektionsforschung und Neurowissenschaften bestehen bereits zahlreiche Kooperationen und Vernetzungen. In der folgenden Bestandsaufnahme sind die bestehenden und zukünftig geplanten Infrastrukturen sowie die Forschungsaktivitäten strukturbioologischer Arbeitsgruppen in Norddeutschland kurz zusammengefasst.

2.1.1 Lokale Schwerpunkte, Infrastrukturen und Vernetzung

Hamburg

Im Raum Hamburg ist die Strukturbiologie an verschiedenen Standorten gut etabliert. Zentraler Standort ist das **Deutsche Elektronen-Synchrotron (DESY)**, welches Synchrotronanlagen und Laser für die Forschung mit Photonen und die Teilchenphysik entwickelt, baut und bereit stellt. Aufgaben im Bereich von biologischen Forschungen werden seit mehreren Jahrzehnten von externen Forschungseinheiten des EMBL (seit 1974) und der Max-Planck-Gesellschaft (seit 1985), ergänzt durch Aktivitäten des DESY-eigenen HASYLAB (seit 1981), wahrgenommen. Der Speicherring DORIS III, mit einem Umfang von knapp 300 Metern, ist seit 1974 in Betrieb und dient seit 1993 ausschließlich zur Erzeugung von Synchrotronstrahlung. Für Experimente im Bereich der Strukturbiologie standen über viele Jahre insgesamt sieben von EMBL betriebene Strahlführungen für Kristallographie und Kleinwinkelstreuung biologischer Proben und eine von der MPG betriebene Strahlführung für Kristallographie zur Verfügung. Ein Teil dieser Messstationen bleibt noch bis Ende 2012 erhalten, dem Zeitpunkt der geplanten Abschaltung von DORIS III. Ab 2011 steht den Forschern bei DESY eine der weltweit besten Speicherring-Röntgenstrahlungsquellen, PETRA III, zur Verfügung. Sie liefert kurzweiliges Röntgenlicht besonders hoher Brillanz. Von den zunächst 14 geplanten Strahlführungen werden vier ausschließlich für strukturbioologische Projekte zur Verfügung stehen. Drei dieser Messstationen werden von EMBL betrieben werden und für Experimente in der Proteinkristallographie und Kleinwinkelstreuung biologischer Proben zur Verfügung stehen. Die vierte Messstation wird gemeinsam von der Max-Planck-Gesellschaft und Helmholtz-Gemeinschaft betrieben und sowohl für kristallographische Experimente als auch abbildende Verfahren biologischer Proben zur Verfügung stehen. Damit sind sowohl Untersuchungen an Makromolekülen im kristallinen Zustand sowie in Lösung, aber auch Abbildungen größerer z.B. zellulärer Proben möglich. Seit 2005 existiert mit FLASH ein Freier-Elektronen-Laser für den Bereich der weichen Röntgenstrahlung. Für die Lebenswissenschaften ist die Verfügbarkeit des Wellenlängenbereiches zwischen 2.3 nm und 4.4 nm, der als „Wasserfenster“ bezeichnet wird, besonders interessant. Dadurch werden bisher undurchführbare Untersuchungen zugänglich, etwa holographische Aufnahmen von Zellsystemen mit Hilfe eines einzigen

Lichtpulses aus der FLASH-Anlage. Ein großer Vorteil von Freie-Elektronen-Lasern sind die sehr kurzen Photonenpulse, die Untersuchungen der Dynamik von Proben auf extrem kurzen Zeitskalen (10–30 fs) ermöglichen. Der z. Z. im Bau befindliche europäische Röntgenlaser XFEL ergänzt das Spektrum von Lichtquellen in Hamburg. Der Röntgenlaser verbindet extrem kurze und intensive Röntgenpulse mit Wellenlängen im Bereich von atomaren Abständen (0.1–0.2 nm). Die rund drei Kilometer lange Anlage reicht vom DESY in Hamburg bis nach Schenefeld in Schleswig-Holstein. Für weitere Informationen s. <http://xfel.desy.de>.

Am DESY sind z. Z. bereits strukturbiochemische Arbeitsgruppen des EMBL Hamburg, der Max-Planck-Gesellschaft und der Universitäten Hamburg und Lübeck angesiedelt (s. u.), welche die hervorragenden Infrastrukturen des DESY nutzen.

Um die neuen bzw. im Aufbau befindlichen Infrastrukturen am DESY in Zukunft der Strukturbiologie noch besser zugänglich zu machen, ist die Etablierung eines **Centre for Structural Systems Biology (CSSB)** auf dem DESY-Campus geplant. Das CSSB ist als institutionenübergreifendes Allianzinstitut konzipiert, in dem Forschungsabteilungen von Universitäten und außeruniversitären Institutionen gemeinsam mit dem DESY komplexe zelluläre Prozesse von biomedizinischer Relevanz im Rahmen eines auflösungsskalenübergreifenden, systembiologischen Konzepts untersucht werden sollen. Mögliche biomedizinische Schwerpunktthemen am CSSB könnten die Infektionsforschung oder auch Neurobiologie sein. Die Kosten für die Errichtung des CSSB-Gebäudes sollen gemeinsam vom BMBF und den drei beteiligten Bundesländern Hamburg, Niedersachsen und Schleswig-Holstein getragen werden.

Im Forschungs- und Ausbildungsschwerpunkt Strukturbiochemie der **Universität Hamburg** kooperieren Arbeitsgruppen der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften (MIN) und des Universitätsklinikums mit der Universität Lübeck und dem Forschungszentrum Borstel in Schleswig-Holstein sowie weiteren einschlägigen außeruniversitären Forschungseinrichtungen in Hamburg. Gemeinsam mit der Universität Lübeck und dem EMBL wurde z. B. seit 2001 die Konsortiumsbeamline X13 am Speicherring DORIS III finanziert und betrieben. Im Jahre 2007 wurde gemeinsam mit der Universität zu Lübeck das Laboratorium für Strukturbiologie von Infektion und Entzündung (siehe auch 1. „Infektion und Immunität“) gegründet, das sich u. a. mit Virusinfektionen und der Analyse der molekularen Detoxifikationsmechanismen als Ansatzpunkt zur Bekämpfung der tropischen Infektionskrankheiten Flussblindheit und Malaria befasst. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt im Bereich der strukturellen Infektionsbiologie ist die Analyse von Proteinfaltungs- und Missfaltungsmechanismen sowie Proteinaggregationen. Diese molekularen Vorgänge sind das zentrale pathogene Ereignis bei den übertragbaren spongiformen Enzephalopathien, aber auch anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Parkinson und Huntington, von denen derzeit ca. 100 Mio. Menschen weltweit betroffen sind.

Am Department Chemie der Universität Hamburg ist die NMR Technologie über ein 700 MHz und ein 500 MHz Spektrometer etabliert. In Kombination mit Massenspektrometrie und der Surface Plasmon Resonance Methode werden auch mit

Partnerinstituten der Universität Lübeck ausgewählte und pharmazeutisch relevante Glykostrukturen, Rezeptor-Ligand und Protein-Protein Wechselwirkungen über die sogenannte STD Differenz NMR Methode untersucht.

Das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)** befasst sich im Zusammenhang mit der Therapieforschung und Schwerpunktausrichtung in der Mikrobiologie und Virologie mit makromolekularen Struktur- Funktionsanalysen von Host-Pathogen Wechselwirkungen im Forschungsschwerpunkt Infektionsbiologie.

In der Lehre betreibt die Universität Hamburg seit 2006 den interdisziplinären Bachelor-/ Master-Studiengang „Molecular Life Sciences“, mit den Schwerpunktmodulen Strukturbiochemie und Strukturbiologie. Desweiteren ist im Struktur- und Entwicklungsplan der Universität Hamburg (STEP 2012) die fakultäre Potential- und Schwerpunktbildung in Bereichen der Strukturbiochemie als auch der Infektions- und Entzündungsforschung in der medizinischen und der MIN-Fakultät als priorisierte Maßnahme erklärt. In diesem Kontext konnten Wissenschaftler der beiden Fakultäten im Rahmen der Hamburger Landesexzellenzinitiative in 2009 Mittel zur Einrichtung der Graduiertenschule „Hamburg School for Structure and Dynamics in Infection“ (www.lexi-sdi.de) einwerben.

Die Aufklärung von Strukturen und Wirkmechanismen komplexer Biomoleküle (Enzyme) und die Systembiologie sind wichtige Bestandteile der Forschungsschwerpunktbildung der **TU Hamburg-Harburg** im Bereich „Biotechnologie und Life Science“. Auf dem Gebiet der Strukturellen Systembiologie ist das Institut für Bioprozess- und Biosystemtechnik aktiv, insbesondere bei der Methodenentwicklung für die strukturelle und dynamische Modellierung komplexer Biomoleküle und intramolekularer Signaltransduktionsnetzwerke und bei der Technologieentwicklung zur Untersuchung zellulärer Dynamik durch Einsatz von Microfluidics und Nanotechnologien.

Das **European Molecular Biology Laboratory (EMBL)** Hamburg, welches sich auf dem Gelände des DESY mit einer eigenen Forschungseinheit befindet, stellt seit Jahren erfolgreich Synchrotronmesszeit für eine große internationale Nutzergemeinschaft zur Verfügung. Von den derzeitig acht Arbeitsgruppen befassen sich zwei mit der Instrumentierung von Synchrotronmessstationen, weitere drei mit methodischen Entwicklungen und die restlichen drei mit biologisch orientierten Themen. Das EMBL ist führend in der Entwicklung neuer und innovativer Technologien in der Strukturbiologie, wie z. B. der Konzipierung der neuen Strahlführungen an PETRA III, Hardwareentwicklungen im Bereich der Röntgenoptik und Robotik sowie Software-Paketen für die automatische Röntgenstrukturanalyse oder Kleinwinkelstreuung. Darüber hinaus unterhält das EMBL ein Forschungsprogramm, das sich in Kooperation mit anderen EMBL-Standorten und weiteren Institutionen mit der Strukturanalyse von multifunktionalen Proteinen und Proteinkomplexen befasst. Ein weiteres Schwerpunktthema ist die Strukturanalyse von potentiellen Wirkstoffzielproteinen des Tuberkuloseerregers *M. tuberculosis*. Schließlich stellt das EMBL Hamburg eine moderne Hochdurchsatz-Proteinkristallisationsanlage für die allgemeine Nutzung zur Verfügung.

Ebenfalls auf dem DESY-Campus befindet sich die **Max-Planck-Arbeitsgruppe für Strukturelle Molekularbiologie Hamburg**, die sich neben der Unterhaltung einer Strahlführung an DORIS III seit Jahren mit der Struktur und Dynamik von Biomakromolekülen befasst. Schwerpunkt sind Untersuchungen an Mikrotubuli und den assoziierten Motorproteinen unter Nutzung von Proteinkristallographie, Elektronenmikroskopie und computergestützter Lichtmikroskopie. Diese Gruppen haben eine starke neurobiologische Ausrichtung mit einem translationalen Programm zur Erforschung der Alzheimer-Erkrankung. Bis 2004 befand sich die MPG-Arbeitsgruppe von Prof. A. Yonath, im Rahmen eines Joint Appointments mit dem Weizmann Institute in Rehovot (Israel), ebenfalls auf dem DESY-Campus. Diese Gruppe hat in bahnbrechenden Arbeiten verschiedene 3D-Strukturen des Ribosoms aufgeklärt. Für diese Ergebnisse, die zu einem wesentlichen Teil in Hamburg erzielt wurden, wurde Prof. Yonath, zusammen mit zwei weiteren Kollegen aus den USA und Großbritannien, der Nobelpreis für Chemie des Jahres 2009 verliehen.

Die **Leibniz-Gemeinschaft** ist im Großraum Hamburg prominent mit drei Infektionsforschungsinstituten vertreten, dem **Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI)**, dem **Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (HPI)** sowie dem **Forschungszentrum Borstel für Medizin und Biowissenschaften (FZB)**, welche sich zum Leibniz-Zentrum für Infektionsforschung (LCI) zusammengeschlossen haben. Das LCI hat sich u. a. das Ziel gesetzt, Fragestellungen der Infektionsforschung mittels struktur- und systembiologischer Ansätze zu bearbeiten, unter Anwendung auf ein breites Spektrum weltweit auftretender humanpathogener Erreger (Viren, Bakterien, Parasiten).

So werden am HPI strukturbiochemische Analysen virusinfizierter Zellen und Gewebe bis in die makromolekulare Größenskala mittels „Systemischer Kryo-Elektronenmikroskopie (EM)“ durchgeführt. Neben verschiedenen EM-Technologien (Kryo-EM-Tomographie, Hochauflösungs-Raster-EM, Environmental Raster-EM) werden unterschiedlichste lichtmikroskopische Methoden (CLSM, Intravital-, Live-Cell- und TIRF-Mikroskopie) eingesetzt, um ergänzend zur ultrastrukturellen EM-Analyse, auch die Dynamik von Infektionsverläufen und die einzelnen Schritte der intrazellulären Viruspathogenese zu erfassen. Die strukturbiochemische Forschergruppe des HPI entwickelt hierfür im programmatischen Rahmen der „Systemischen Kryo-Elektronenmikroskopie“ gezielt geeignete Methoden und Mikro-Techniken sowohl zur mikrobiologischen Entnahme und zur 3D-Kultivierung von Biopsaten für die LM und EM, als auch zur Erhaltung der Dynamik und Vitalität dieser Zell-Systeme für die nachfolgende Ultrastrukturanalyse mittels adäquater Kryoprozessierung. Methoden- und Geräteentwicklung bzw. Modifikation erfolgen zum Teil in enger Zusammenarbeit mit universitären (UKE), außeruniversitären (DESY) und industriellen Kooperationspartnern. Der Forschungsgruppe assoziiert -mit entsprechender Geräteausstattung- ist das „NIKON Lichtmikroskopie-Applikationszentrum“ und das „LEICA Applikationszentrum Kryo-Mikrotomie“ Norddeutschland.

Das BNI gilt als deutsches Kompetenzzentrum für Forschung, Lehre und Versorgung auf dem Gebiet tropentypischer und neu auftretender Infektionen. Definiertes Ziel der Forschungsarbeiten des Instituts ist es, Mittel und Verfahren zur Bekämpfung

dieser Infektionen zu entwickeln und zu verbessern. Die Untersuchungen konzentrieren sich dabei auf molekulare Wechselwirkungen, die Übertragung und Pathogenität der Infektionserreger beeinflussen. Die gezielte Entwicklung neuer Mittel zur Prävention und Therapie wird dabei durch eine detaillierte Aufklärung der beteiligten Strukturen und eine Analyse der Regulation der betroffenen Zell- und Organsysteme beschleunigt oder erst ermöglicht. Mitarbeiter des BNI arbeiten z. B. derzeit mit großem Aufwand an der Identifizierung und Charakterisierung der an der Malariainfektion beteiligten Moleküle, um strukturelle Untersuchungen vorzubereiten und die Wirkung der Parasitenanlagerung auf die Organdurchblutung systembiologisch analysieren zu können.

Angaben zum FZB s. Abschnitt „Schleswig-Holstein“

Niedersachsen

Die Abteilung für Molekulare Strukturbiologie am Institut für Mikrobiologie und Genetik an der **Georg-August Universität Göttingen** befasst sich mit der strukturellen Untersuchung von Wechselwirkungen zwischen Proteinen und Nukleinsäuren (RNA, DNA) sowie der Struktur von Ribonukleoproteinpartikeln (snRNPs) und deren Transport durch die Zellkernmembran. Ein Schwerpunkt der Untersuchungen liegt auf der Röntgenstrukturanalyse von Komponenten des Spleißosoms, einem hochdynamischen makromolekularen Komplex, der aus snRNPs und nicht -RNP-Proteinen besteht. Hier bestehen erfolgreiche Kooperationen mit Arbeitsgruppen am MPI in Göttingen (s. folgender Abschnitt). Weitere Arbeiten befassen sich mit RNA-modifizierenden Enzymen.

Das **Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie** in **Göttingen** widmet sich der Untersuchung von Biomakromolekülen mittels hochaufgelöster spektroskopischer und mikroskopischer Verfahren, auch in Kombination mit der Röntgenstrukturanalyse im Rahmen sogenannter Hybridverfahren.

Die Abteilung NMR-basierte Strukturbiologie befasst sich mit der Methodenentwicklung und -anwendung im Bereich der NMR-Spektroskopie von Biomakromolekülen und deren Komplexe (wie z. B. Protein-DNA oder Protein-RNA) in flüssiger oder fester Phase, insbesondere auch mit Methoden der Signalverstärkung. Darüber hinaus wird die strukturelle Dynamik von Biomolekülen auf verschiedensten Zeitskalen untersucht. Weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen Wirkstoff und Zielmolekül. Untersucht werden Systeme aus den Bereichen Signaltransduktion, Apoptose, Infektion und Neurodegeneration, auch mittels Röntgenstrukturanalyse, mit dem Ziel, strukturbasiert Modulatoren biologischer Aktivität und darüber neue Wirkstoffe zu finden. Darüber hinaus wird die NMR-Spektroskopie für die de novo-Strukturbestimmung von Proteinen, die Charakterisierung der Signaltransduktion in Bakterien, die Erforschung molekularer Mechanismen des Typ III-Proteinsekretionssystems sowie die Entwicklung neuer Methoden zur Strukturbestimmung von Protein-Protein-Komplexen genutzt.

In der Abteilung NanoBiophotonik arbeiten Physiker, Biologen und Chemiker an der Erforschung neuer ultrahochauflösender Laser-Mikroskopieverfahren. Das Hauptziel

ist, Detailschärfen weit unterhalb der bisher als Grenze betrachteten Lichtwellenlänge zu erreichen. Insbesondere wird der Frage nachgegangen, wie sich mit fokussiertem Licht Auflösungen von einigen Nanometern erzielen lassen. Im gleichen Zuge werden diese Verfahren auf ihre Anwendbarkeit hin erprobt und in der biologischen Grundlagenforschung eingesetzt.

In der Forschungsgruppe Dreidimensionale Kryo-Elektronenmikroskopie wird die 3D-Struktur biologischer Komplexe mithilfe der Kryo-Einzelpartikel-Elektronenmikroskopie ermittelt. Thematischen Schwerpunkt bilden dabei RNA-Protein-Komplexe wie beispielsweise snRNPs, Spleißosomen und Ribosomen. Zur Strukturbestimmung großer pleomorpher Objekte, wie Viren oder Zellschnitte, wird die automatische Elektronentomographie verwendet. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Verbesserung der Einzelpartikel-Methode durch die Entwicklung neuer Algorithmen zur Beschleunigung der digitalen Bildverarbeitung und zur Verbesserung der Auflösungsgrenze der Methode.

In der Forschungsgruppe Elektronenparamagnetische Resonanz werden moderne Methoden der Elektronenspin-Resonanz – insbesondere bei hohen Mikrowellenfrequenzen – entwickelt und angewendet, um die Struktur und Funktion biomolekularer Systeme zu untersuchen. Über Elektron-Kern- und Elektron-Elektron-Doppelresonanz ist es möglich, die Struktur von Biomolekülen auf atomarer bzw. Nanometer-Skala zu bestimmen. Die letztere Methode erlaubt die Studie von Protein-Protein Wechselwirkungen, wenn geeignete paramagnetische Spinmarkierungen in das Protein eingeführt werden können. Darüber hinaus werden Hardwareentwicklungen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit der Instrumentierung durchgeführt (DNP und Hochfeld-EPR).

Weitere Gruppen befassen sich mit der Erforschung von strukturellen, kinetischen, thermodynamischen und phylogenetischen Parametern von Protein-Protein-Interaktionen bei der Vesikelfusion.

Das **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)** in **Braunschweig** befasst sich insbesondere mit Fragen zur mikrobiellen Pathogenität, Wirtsresistenz bzw. Suszeptibilität gegenüber Infektionskrankheiten sowie Entzündung und Immunität des Wirtsorganismus. Ziel ist die Entwicklung neuer Strategien zur Prävention und Therapie von Infektionskrankheiten und eine möglichst rasche Translation der Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung. Das HZI baut dabei neben seinen Stärken in den traditionell gut etablierten Disziplinen Mikrobiologie, Zellbiologie und Immunbiologie zunehmend auch auf die chemische Biologie, Strukturbiologie, Vakzinologie und die Translationsforschung. Neben bakteriellen Pathogenen wie Streptokokken, Listerien, Pseudomonaden, Shigellen und enteropathogenen Coli-Bakterien rücken zunehmend auch virale Erreger, wie z. B. Influenza und Hepatitis, in den Fokus des Interesses.

Die Abteilung Strukturbiologie am HZI befasst sich mit der strukturellen Analyse von Wirt-Pathogen-Interaktionen unter Nutzung proteinkristallographischer Methoden. Von besonderem Interesse sind bakterielle Virulenzfaktoren, welche Wirtszellprozesse gezielt beeinflussen, um den Infektionsprozess in Gang zu setzen.

Da Virulenzfaktoren dabei zumeist spezifisch mit bestimmten Wirtszellrezeptoren wechselwirken, steht die Isolation und Strukturanalyse dieser Proteinkomplexe im Vordergrund. Auf diese Weise werden z. B. grundlegende Erkenntnisse gewonnen, wie human-pathogene Bakterien über den menschlichen Darm aufgenommen werden und sich nachfolgend im Organismus ausbreiten. Neben der Röntgenstrukturanalyse stehen am Zentrum zahlreiche biochemische und biophysikalische Methoden zur Untersuchung der Proteinkomplexe, wie z. B. Massenspektrometrie, Stopped-flow, Asymmetrische Flußfraktionierung und Biacore zur Verfügung. Die eng mit der Strukturbiologie assoziierte Abteilung Proteomics untersucht, wie bakterielle Erreger in die zellulären Prozesse in der Wirtszelle eingreifen und erschließt damit zahlreiche neue Wirt-Pathogen-Interaktionen, die anschließend strukturbioologisch untersucht werden können. Zusammen mit der auf Naturstoffe spezialisierten Abteilung Chemische Biologie werden in einem eigens dafür konzipierten Wirkstoffzentrum neue Zielmoleküle für die Entwicklung von Therapeutika und Impfstoffen identifiziert und weiterentwickelt. Weitere strukturbioologische Aktivitäten bestehen im Bereich der Prionen- und Amyloid-forschung, wo mittels NMR-Spektroskopie pathogenitätsrelevante Strukturumwandlungen in Proteinen untersucht werden.

Das HZI ist darüber hinaus zusammen mit dem Max-Delbrück Centrum (MDC) in Berlin-Buch Standort der „Helmholtz Protein Sample Production Platform“ (PSPF), wo gezielt Proteine und Proteinkomplexe für strukturbioologisch tätige akademische Arbeitsgruppen in Deutschland hergestellt werden. Der PSPF-Standort Braunschweig, der sich auf die Proteinproduktion in höheren Eukaryontenzellen spezialisiert hat, wurde kürzlich als „Associate Centre“ in der Europäischen Infrastrukturmaßnahme (ESFRI) INSTRUCT (Integrated Structural Biology Infrastructure for Europe) ausgewählt. In Kooperation mit der Technischen Universität Braunschweig ist außerdem ein Systembiologiezentrum (BRICS, Braunschweig Integrated Centre for Systems Biology) in Planung, um künftig u.a. Wirt-Pathogen-Interaktionen über sämtliche Auflösungsskalen modellieren zu können.

Das Institut für Biophysikalische Chemie und die Forschungseinrichtung für Strukturanalyse im Zentrum Biochemie der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)** befassen sich mit der strukturellen Untersuchung von molekularen Motoren und der zellulären Regulation motiler Prozesse unter Nutzung der Röntgenkristallographie, um ein besseres Verständnis der Funktion und Regulation von Motorproteinen und ihren Bindungspartnern zu gewinnen. Aus medizinischer Sicht ist die Rolle, die aktive Bewegungsvorgänge während der Krebsentstehung und im Rahmen entzündlicher Prozesse spielen, von besonderer Bedeutung. Aktuelle Projekte beschäftigen sich unter anderem mit der Aufklärung des Mechanismus der chemomechanischen Kopplung in Mitgliedern der Dynaminfamilie, der Entwicklung allosterischer Modulatoren der Myosinmotoraktivität, der Rolle von atypischen MAP-Kinasen bei der Regulation motiler Prozesse sowie Untersuchungen zur Dynamik von Cdk/ Cyclin/ p27-Komplexen. Strukturbioologische, biochemische, molekularbiologische und zellbiologische Methoden werden hierbei eingesetzt, um die mechanistischen Grundlagen zu verstehen, neue Arbeitshypothesen zu entwickeln und schließlich wechselseitig zu testen. Röntgenkristallstrukturanalyse, QM/ MM-Computermodellierung von Proteinen, hydrodynamische Methoden,

Lebendzellmikroskopie, Einzelmolekülfluoreszenzmikroskopie und verschiedene schnelle kinetische Meßmethoden wie Stopped-flow, Quench-Flow, Temperatur-Sprung und Blitzlichtphotolyse sind am Institut etablierte Methoden.

Das Institut für Organische Chemie der **Leibniz-Universität Hannover (LUH)** befasst sich mit der Synthese und Strukturaufklärung von komplexen Naturstoffen mit dem Ziel, zum einen Zugang zu pharmakologisch wichtigen Verbindungen und ihren Derivaten zu bekommen und zum anderen Aussagen über die Verknüpfung von Struktur und Funktion zu erhalten. Kürzlich wurde vom Präsidium der LUH das „Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe“ (BMWZ) eingerichtet, welches derzeit von neun Arbeitsgruppen aus der Chemie und Biologie getragen wird. Durch eine interdisziplinäre Grundlagenforschung gemeinsam mit externen Partnern aus dem Bereich der klinischen und anwendungsorientierten Forschung (Arbeitsgruppen aus der MHH, der TiHo und dem HZI in Braunschweig) soll ein ganzheitliches Konzept der Wirkstoffforschung in Niedersachsen verwirklicht werden. Für die Strukturbiochemie relevant sind in diesem Zusammenhang die Strukturaufklärung der Naturstoffe im Komplex mit ihren Zielproteinen sowie die Strukturanalyse komplexer Naturstoffsynthetasen (Polyketid- und nicht-ribosomale Peptid-synthetasen).

Schleswig-Holstein

Das Zentrum für medizinische Struktur- und Zellbiologie an der **Universität zu Lübeck** engagiert sich seit etwa sieben Jahren in der strukturellen Virologie. Den Schwerpunkt der Untersuchungen stellen RNA-Viren, vor allem Coronaviren (einschließlich des SARS-Virus), Enteroviren, Flaviviren, Influenzaviren, Lassavirus und HIV dar. Gegen diese Viren werden neue Hemmstoffe auf der Basis der Kristallstrukturen von viralen Proteinen oder mit ihnen wechselwirkenden Wirtsproteinen entworfen und synthetisiert. Kürzlich wurde „Fragment-based drug design“ mittels Saturation Transfer Difference (STD)-NMR-Spektroskopie und Kristallographie an viralen Enzymen etabliert (Der STD-NMR-Effekt wurde an den Universitäten Lübeck und Hamburg entdeckt). Erste Arzneimittelkandidaten zur Behandlung von Infektionen mit Coxsackieviren und Influenzaviren befinden sich im Tierversuch. Damit ist ein großer Teil des für die Arzneimittelentdeckung benötigten Methodenrepertoirs, von der Proteomik (inkl. Massenspektrometrie und 2D-Chromatographie) bis zur chemischen Synthese, an der Universität zu Lübeck unter einem Dach vertreten. Neben der Strukturaufklärung von viralen Zielproteinen für antivirale Wirkstoffe werden auch die Wechselwirkungen ganzer Viren mit ihren zellulären Rezeptoren sowie die Funktion und Struktur von Virulenzproteinen aus Bakterien (vor allem Legionellen und Chlamydien) sowie aus dem Malariaerreger *Plasmodium falciparum* untersucht. In der Lehre betreibt die Universität seit 2001 den Bachelor-/ Master-Studiengang „Molecular Life Science“, in welchem seit jeher das Schwergewicht auf der Vermittlung struktur- und infektionsbiologischer Lehrinhalte liegt. Dieser belegte 2009 im CHE-Ranking Platz 2 unter 55 Biologie-Studiengängen an deutschsprachigen Hochschulen. Außerdem ist das Lübecker Zentrum entscheidend an der „Lübeck Graduate School for Computing in Medicine and Life Sciences“ und am Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“ beteiligt, die beide im Rahmen der DFG-Exzellenzinitiative eingeworben

wurden. Im Auftrag des Exzellenzclusters wird sich das Zentrum am Betrieb einer Proteinkristallographie-Beamline am Speicherring PETRA III des DESY beteiligen. Außerdem betreibt es zusammen mit der Universität Hamburg das "Laboratorium für Strukturbiologie von Infektion und Entzündung" auf dem DESY-Gelände.

In der Abteilung Strukturbiologie am Zentrum für Biochemie und Molekularbiologie der **Universität Kiel** werden Proteine strukturell charakterisiert, die an unterschiedlichen Signal-transduktionsprozessen in der Zelle beteiligt sind. Zusätzlich werden Regulatoren des vesikulären Transportes, insbesondere der Endocytose, untersucht, über welche z. B. Pathogene in die Zelle eindringen können. Des Weiteren werden Proteine strukturell bearbeitet, die als mögliche Ziele für neuartige Antibiotika diskutiert werden. Im Rahmen des Studiengangs „Biochemie und Molekularbiologie“ gibt es regelmäßige Exkursionen der Studierenden zum EMBL Hamburg. Es ist geplant, derartige Ausbildungsformen auszudehnen und die Studierenden noch besser an Spitzentechnologien für die Strukturaufklärung heranzuführen. Schwerpunkt der Abteilung Strukturbiologie des Biochemischen Institutes der Medizinischen Fakultät ist die Strukturaufklärung von antimikrobiellen Peptiden und Proteinen, von Zytokinen und deren Rezeptoren mit Hilfe der NMR-Spektroskopie. Methodisch ergibt sich dadurch eine starke Kooperation mit der Spektroskopischen Abteilung des Otto Diels Institutes für Organische Chemie, deren Fokus auf der Strukturaufklärung von Proteinen, insbesondere von Membranproteinen, liegt. In der Abteilung Festkörperphysik am Institut für experimentelle und angewandte Physik der Universität Kiel werden mittels Neutronen- und Röntgenkleinwinkelstreuung insbesondere die Struktur, Morphologie und mechanischen Eigenschaften von Seidenfasern und natürlichen Zellulosefasern untersucht.

Ein Schwerpunkt der Forschung am **Forschungszentrum Borstel (FZB)** ist die Erforschung der Struktur bakterieller Virulenz- und Pathogenitätsfaktoren und der Struktur-Funktionsanalyse dieser Faktoren sowie ihrer Wechselwirkungen mit der Wirtszelle. Dabei steht der darstellende Aspekt anhand von bildgebenden Verfahren im Mittelpunkt, d.h. der visuellen Erfassung der Erreger-Wirt-Interaktionen in der Infektion, von der submolekularen (NMR) und molekularen Auflösung (Massenspektroskopie, Mikrokalorimetrie, Rasterkraftmikroskopie), bis zum „real-time-monitoring“ des Infektionsprozesses in Zelle und Tier. Der enge Anschluss an die forschungsorientierte Lungenklinik am FZB ermöglicht eine translationale Weiterführung der strukturbiologischen Grundlagenforschung im Hinblick auf Therapie und Prophylaxe. Weitere Schwerpunkte liegen in der strukturellen und funktionellen Analyse bakterieller Naturstoffe, der Strukturanalyse bakterieller Glycolipide und ihrer Rezeptoren, der Untersuchung der molekularen Mechanismen der Initiierung und Regulation der Immunantwort sowie der Erforschung von Wirts-Erreger-Interaktionen in der Tuberkulose und anderen bakteriellen Lungeninfektionen.

Darüber hinaus sollen die an der Zelloberfläche liegenden Rezeptoren für Erregerbestandteile in ihrer nativen Membranumgebung und die vor und nach Zellaktivierung auftretenden Konformationsänderungen analysiert werden. Schon in den vergangenen Jahren war es ein wichtiges Ziel, die Aggregatstrukturen von bakteriellen Pathogenitätsfaktoren wie Lipopolysaccharide und Lipopeptide zu

studieren sowie in zunehmendem Maße auch von Abwehrstoffen wie körpereigene Abwehrproteine und antimikrobielle Peptide und ihrer molekularen Interaktionen mit oben genannten Pathogenitätsfaktoren. Diese Untersuchungen müssen gemäß den physiologischen Bedingungen bei hohem Wassergehalt durchgeführt werden und erfordern daher den Einsatz von Synchrotronstrahlung, in erster Linie die Anwendung der Röntgenkleinwinkelstreuung (SAXS). Ebenfalls von Bedeutung sind die Bestimmung der Sekundärstrukturen der Proteine bei hohem Wassergehalt sowie die Analyse in der nativen Membranumgebung; diese Analysen würden ebenfalls unter Anwendung der SAXS-Methode erfolgen. Ein weiteres Interesse besteht an der Charakterisierung von kristallisierten Substanzen, insbesondere die Ko-Kristallisation von Erregermolekülen mit Bindestrukturen des Wirtes. Ideal wäre es, diese Ansätze mit hochauflösenden mikroskopischen und tomographischen Verfahren zu kombinieren, um so die Voraussetzungen zu schaffen, die Erreger-Wirtsinteraktionen im Infektionsgeschehen auf systembiologischer Ebene vollständig zu erfassen.

Mecklenburg-Vorpommern

Die Abteilung Molekulare Strukturbiologie (Institut für Biochemie der Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät) der **Universität Greifswald** befasst sich mit der Röntgenstrukturanalyse von medizinisch relevanten Proteinen. So liegt das Interesse z. B. auf Proteinen, welche spezifisch mit dem Antibiotikum Tetracyclin interagieren. Dazu gehören Vorgänge bei unterschiedlichen Resistenzmechanismen (Regulation und Abbau) und nicht-antibiotische Eigenschaften der Tetracycline. Ein weiteres Projekt bearbeitet eine bakterielle Metallopeptidase, die weltweit bei atypischer Furunkulose von Fischen eine Rolle spielt. Außerdem finden Untersuchungen zur Struktur und Funktion eines Transkriptionsfaktors statt, der eine Rolle bei lymphoblastischer Leukämie spielt. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt in der strukturellen und spektroskopischen Charakterisierung von Enzymen für biotechnologische Anwendungen.

Regionale und überregionale Vernetzung

Die moderne Strukturbiologie ist heute als methodisch und inhaltlich breit gefächertes Forschungsgebiet in hohem Maße von technischen und methodischen Innovationen abhängig. Insbesondere kleinere Arbeitsgruppen sind häufig nicht in der Lage, mit den rasanten Entwicklungen in diesem Bereich Schritt zu halten. Daher ist der Zugang zu exzellenten Infrastrukturen, wie z. B. Synchrotron-Strahlenquellen, Hochfeld-NMR-Spektrometern, Elektronenmikroskopen, Hochdurchsatz-Kristallisationsanlagen und Einrichtungen zur Expression und Reinigung von Proteinen häufig essentiell. Da die Küstenländer insgesamt über nahezu alle relevanten Infrastrukturen verfügen, sollte ein länderübergreifendes Konzept erstellt werden, wie die regionalen Strukturbiologen künftig noch besser von diesem großen Potential profitieren könnten.

Länderübergreifende Aktivitäten findet man bereits insbesondere in Hamburg und Schleswig-Holstein, wo mit dem „**Laboratorium für Strukturbiologie von Infektion und Entzündung**“ (Universitäten Hamburg und Lübeck) und dem „**Norddeutschen Verbund Strukturbiochemie**“ (Universitäten Hamburg und Lübeck sowie Forschungszentrum Borstel) erste regionale Netzwerke aufgebaut worden

sind. In Kiel wurden in den letzten Jahren mehrere strukturbiologische Arbeitsgruppen etabliert, die sich zu einem strukturbiologischen Netzwerk zusammengefasst haben und in die ortsansässigen Exzellenzcluster integriert sind. Im Rahmen dieses Verbundes wurde bereits 2004 mit DESY ein universitärer Kofinanzierungsbeitrag an einer PETRA III Beamline vereinbart. Weiterhin wurde kürzlich die Nachwuchsgruppe „Strukturbiologie von Infektion und Entzündung unter Anwendung neuer Strahlungsquellen“, eingebettet in die vorhandenen Infrastrukturen der Universitäten Hamburg und zu Lübeck, auf den Weg gebracht, um das Potential der bei DESY neu vorhandenen Strahlungsquellen auf universitärer Ebene für Forschung und Lehre zu nutzen. Auch in Niedersachsen wurde mit dem **„Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe (BMWZ)“** (Universitäten in Hannover (LUH, MHH, TiHo) und Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig) eine Initiative gestartet, um Wirkstoffe für eine möglichst rasche klinische Anwendung u. a. auch über strukturbasiertes Design zu entwickeln. Im Rahmen der seit 2009 von der Stadt Hamburg geförderten Landesexzellenzinitiative sind zwei biologisch orientierte Verbünde mit starken Aktivitäten auf dem DESY-Gelände vertreten, u.a. die „Hamburg School for Structure and Dynamics in Infection“ und die „SYNBIO“-Initiative, die von der TU Hamburg-Harburg koordiniert wird. Nicht zuletzt wird mit dem geplanten **CSSB am DESY** (s. oben) ein Strukturbiologiezentrum mit stark regionaler und überregionaler Vernetzung etabliert.

2.1.2. Weitere Aspekte

Die Strukturbiologie ist längst zu einer der Schlüsseltechnologien in der pharmazeutischen Industrie geworden. Computergestützte Chemie und Strukturbiologie arbeiten heute Hand in Hand beim Struktur- und Ligandenbasierten Wirkstoffdesign. Auch in den Küstenländern finden sich Unternehmen der Biotechnologie, welche diese modernen Technologien nutzen. Als Beispiel sei das in Hamburg ansässige Unternehmen Evotec AG genannt, welches Wirkstoffe u.a. zur Behandlung der Alzheimer-Erkrankung entwickelt. In diesem Zusammenhang ist insbesondere der im Jahre 2007 gegründete **„European Screening Port Hamburg“** zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Wirkstoffe von hoher Relevanz.

2.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Strukturbiologie

Der folgende Abschnitt fasst die wesentlichen Ergebnisse und Beschlüsse aus der Klausurtagung zum Themenschwerpunkt „Strukturbiologie“ vom 21. und 22.12.09 in Hamburg zusammen.

2.2.1 Etablierung von länderübergreifenden Strukturbiologiezentren

Ohne Zweifel würden länderübergreifende Forschungsverbünde, in denen die vorhandenen technologischen Expertisen auf z. B. vor Ort stark sichtbare biomedizinische

Themen gebündelt würden, Synergien generieren, von denen die Strukturbiologie in Norddeutschland insgesamt sehr profitieren könnte. Als Beispiel sei hier das geplante CSSB in Hamburg (s. nächster Abschnitt) genannt, wo unterschiedliche Expertisen in einem länderübergreifenden Allianzinstitut zusammenkommen sollen, um biomedizinisch relevante Fragestellungen zu bearbeiten. Dies wäre auch eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Akquise „strategischer“ Forschungsmittel größeren Ausmaßes (z. B. im Rahmen von Landes- und Bundes-Exzellenzinitiativen, Sonderforschungsbereichen, Transregios oder EU-Konsortien). In diesem Zusammenhang ist auch eine angemessene Beteiligung ausgewählter Einrichtungen in Norddeutschland an der „Integrated Structural Biology Infrastructure“ Maßnahme INSTRUMENT im Rahmen der „European Roadmap for Research Infrastructures“ (ESFRI) von Bedeutung. Z. Z. zählt das EMBL zu den gesetzten INSTRUMENT-Partnern. Die Proteinproduktionsplattform PSPF am HZI in Braunschweig ist inzwischen ein „Associate Centre“ von INSTRUMENT.

Strukturelle Systembiologie am Beispiel des CSSB

Das geplante Centre for Structural Systems Biology (CSSB) am DESY bietet die einmalige Möglichkeit, drei führende Forschungsfelder in Norddeutschland – Neue Strahlungsquellen am DESY, Struktur- und Systembiologie sowie Infektionsbiologie – zusammenzubringen. Im Zentrum soll die Erforschung komplexer biologischer Systeme im Rahmen multidisziplinärer Projekte stehen. Die Technologien, die letztendlich vor Ort am CSSB vorhanden sein sollten, gliedern sich auf wie folgt:

- Nutzung von Synchrotronstrahlung (Röntgenstrukturanalyse und Röntgenkleinwinkelstreuung (PETRA III) sowie Imagingverfahren mit Synchrotron- und/ oder Freie-Elektronen-Laser-Strahlung (FLASH, X-FEL)
- Mikroskopische Verfahren (Licht- und Fluoreszenz-Mikroskopie-Verfahren, Single Particle Analysen, Kryoelektronenmikroskopie und Hybridverfahren, Systemische Elektronenmikroskopie sowie Korrelative und selektive EM-Technologie)
- Tomographische Verfahren (Kryo-Elektronen-Tomographie, Tomographische Verfahren für Versuchstieranalyse sowie Computertomographie auf der Basis superparamagnetischer Nanomarker)
- Proteomics und Zellbiologie (Hochauflösende Massenspektrometrie, Polychromatische Durchflusszytometrie/ FACS sowie Kryobiologie und Kryomedizin).

Mit den Partnern des CSSB, welche in verschiedenen Universitäten und außeruniversitären Instituten beheimatet sind, entsteht am DESY ein neuartiger und richtungsweisender Forschungscampus im norddeutschen Raum mit einem in Europa einzigartigen Forschungsschwerpunkt im Bereich der strukturellen Systembiologie von Infektionserkrankungen. Das Zentrum wäre auch für andere medizinisch relevante Themen, z.B. Neurodegeneration und Krebs, offen. Zudem ergibt sich die einmalige Chance, außeruniversitäre und universitäre Forschung zu einer kritischen Masse zu bündeln, welche in der interdisziplinär angelegten Systembiologie neue Maßstäbe setzen könnte. Das CSSB ist von vornherein so konzipiert, dass weitere Partner in das

Zentrum integriert werden können. Eine enge Kooperation mit dem Centre for Free Electron Lasers (CFEL) auf dem DESY-Campus wird eine weitere forschungsunterstützende Brücke zwischen der Biologie und der Physik schlagen.

2.2.2 Infrastrukturen für die Strukturbiologie

Die moderne Strukturbiologie hängt in hohem Maße von aufwändigen Infrastrukturen ab, die in der Regel nicht von einzelnen Abteilungen oder Instituten angeschafft und vorgehalten werden können. Hierzu zählen insbesondere Synchrotron-Messstationen, Höchstfeld-NMR-Spektrometer, Kryo-Elektronenmikroskope und -tomographen, Hochdurchsatzkristallisationseinrichtungen und Proteinproduktionsplattformen. Nicht zu unterschätzen ist auch der weiterhin hohe Bedarf an Methodenentwicklung und -optimierung. Nur über gut koordinierte Forschungsverbände wird es daher zukünftig gelingen, das erforderliche hohe Niveau an kompetitiver Infrastruktur aufrechtzuerhalten. Die Voraussetzung dazu ist gegeben, da insbesondere in der Strukturbiologie die norddeutschen Küstenländer bereits hervorragend aufgestellt sind. Eine hohe Dichte an international herausragenden Infrastrukturen befindet sich bereits im Großraum Hamburg (HH, HL, Borstel) mit einem Schwerpunkt auf synchrotronbasierenden Strukturbiologiemethoden sowie im Raum Südniedersachsen (H/ BS/ GÖ) mit den Schwerpunkten Elektronenmikroskopie, Imaging, NMR, Probenherstellung und Chemische Biologie, so dass insgesamt bereits eine sehr gute Ausgangssituation vorliegt.

Weitere Synergieeffekte für gemeinsame Aktivitäten könnten erzielt werden über:

- a) Eine regionale Beteiligung an nationalen und europäischen Plattformen für integrierte Strukturbiologie (inkl. ESFRI INSTRUCT), verbunden mit der Ambition, die regionalen Institutionen vermehrt in international führende Positionen zu bringen.
- b) Gemeinsame Workshops/ Meetings etc. um das Potential der vorhandenen Methoden und Technologien den Partnerorganisationen zu vermitteln.
- c) Das geplante CSSB am DESY als zentrenübergreifende, überregionale Exzellenzinstitution könnte als Katalysator für diese Aktivitäten dienen. Wichtig ist dabei, dass das CSSB ausreichende Möglichkeiten für Kooperationslabors, Kursprogramme etc. zur Verfügung stellt, um das vorhandene Methodenspektrum den beteiligten Partnern und auch Studierenden und Doktoranden zu vermitteln.
- d) Ein wichtiges Ziel gemeinsamer Aktivitäten sollte sein, Maßnahmen zu unterstützen, die sicherstellen, dass der zur Verfügung stehende Gerätepark laufend Upgrades erfährt oder erneuert wird, um den State-of-Art Level in Bezug auf die Qualität der vorhandenen Infrastrukturen auch zukünftig zu sichern bzw. weiter auszubauen. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass Mittel in erheblichem Maße auch für IT-Infrastrukturen und Personal zur Verfügung gestellt werden sollten.

2.2.3 Regionale und überregionale Vernetzung

Obwohl die Strukturbiologie in Norddeutschland über einzigartige Forschungsinfrastrukturen und damit ein Alleinstellungsmerkmal verfügt und dazu hervorragend in die regionale und überregionale Forschungslandschaft eingebettet ist, ist die Vernetzung unter den Strukturbiologen nur sporadisch vorhanden (z. B. Norddeutscher Verbund Strukturbiochemie) und damit ausbaufähig. Ein Mangel an Vernetzung führt dazu, dass gerade im Bereich der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses die vorhandene Vielfalt an Methoden und Expertisen noch zu wenig genutzt werden und steht außerdem der erfolgreichen Einwerbung gemeinsamer Drittmittel (z. B. Transregio-SFB, EU-Maßnahmen) im Wege.

Um die Vernetzung zwischen den Strukturbiologen zu stärken, wird die Ergreifung der folgenden „Sofortmaßnahmen“ angeregt:

- a) Schaffung einer für alle Strukturbiologen zugänglichen Informationplattform/ Datenbank, in der folgendes erfasst wird:
 - vorhandene Infrastrukturen der Institutionen in den beteiligten Bundesländern
 - vorhandene Methoden und Expertisen
 - vorhandene Master-/ PhD Programme auf dem Gebiet der Strukturbiologie
- b) Regionen- und methodenübergreifende Ausbildung von Doktoranden, um den Standort Norddeutschland für den wissenschaftlichen Nachwuchs noch attraktiver zu gestalten: Über Lab-Visits und/ oder Methoden-Kurse (auch im Rahmen bestehender Graduate Schools) sollen Möglichkeiten zum Erlernen spezieller Techniken geschaffen werden. Über ein Doktoranden/ Postdoc-Symposium, das z. B. alle 2 Jahre an wechselnden Orten stattfinden soll, wird der Austausch zwischen den jüngeren Wissenschaftlern gefördert.
- c) Eine signifikante Erhöhung der Sichtbarkeit und Steigerung der Exzellenz der norddeutschen Strukturbiologie könnte durch gemeinsame Drittmittelinitiativen, wie z. B. einen strukturbiologisch geprägten Transregio-SFB oder größere EU-Projekte mit dem Konsortium als Antragsteller, erreicht werden. Dies sollte eines der erklärten Ziele dieser Strukturbiologieinitiative werden.
- d) Ausbau der Kontakte zwischen Norddeutschland und dem angrenzenden Skandinavien, der eine synergistische und ggf. privilegierte Nutzung teurer Forschungs Großgeräte, wie z.B. der neuen Synchrotrons PETRA III und MAXlab IV, des European X-FEL und der European Spallation Source ESS, vorsieht.
- e) Gemeinsame Anstrengungen, die vorhandenen Infrastrukturen weiter zu unterstützen und auszubauen.

Für die o. g. Aktivitäten sind moderate finanzielle Mittel erforderlich. Für den zielgerichteten Einsatz der Mittel sollte eine Organisationsform der Strukturbiologen in Norddeutschland definiert werden, welche die Aktivitäten steuert und koordiniert. Die Etablierung eines „Vereins“ (z. B. **StrucBio-North (SBN) – Structural Biology in Northern Germany**, mit Logo, Homepage und „Sitz“) erscheint zum jetzigen Zeitpunkt als geeignete und einfachste Lösung.

2.2.4 Gemeinsame Forschungsaktivitäten

Das vorhandene weite Methodenspektrum der Strukturbiologie in Norddeutschland bietet einzigartige Möglichkeiten, Synergien für gemeinsame Aktivitäten in der Grundlagenforschung und Anwendungsforschung zu schaffen. Ein methodenübergreifendes Forschungsthema wäre z. B. die Systemische Strukturbiologie multimolekularer Komplexe (Proteine, Nukleinsäuren, Glykolipide, niedermolekulare Verbindungen). Hochgradig innovativ wäre in diesem Zusammenhang insbesondere die Einbeziehung der Analyse bisher vernachlässigter dynamischer Prozesse der unterschiedlichen molekularen Wechselwirkungen in der Zelle. Ein weiterer wichtiger Aspekt wäre die Entwicklung und das Design potentieller Wirkstoffmoleküle basierend auf den Strukturinformationen gesundheitsrelevanter Biomakromoleküle. Auch die molekulare Modellierung von supramolekularen Komplexen unter Verwendung strukturbasierter bioinformatischer Verfahren könnte zum Alleinstellungsmerkmal des Strukturbiologieverbundes beitragen.

2.2.5 Stellung zu den anderen geplanten Schwerpunkten des Programms

Die stärkste Überschneidung mit der Strukturbiologie besteht ohne Zweifel mit den Schwerpunkten „**Infektion und Immunität**“ und „**Mikrobielle Genomforschung**“, welche in den Küstenländern ebenfalls hervorragend vertreten sind. Mit diesen Bereichen bestehen bereits zahlreiche Kooperationen und Forschungsprojekte. Über eine weitere Intensivierung von Kooperationen sowie die Einbindung von industriellen Partnern könnte der norddeutsche Raum seine Spitzenposition im Bereich der modernen Infektionsforschung sowie der Vakzin- und Antibiotikaentwicklung festigen. Da Infektionen häufig an weiteren Erkrankungen wie z. B. Krebs und Neurodegeneration ursächlich beteiligt sind, böten sich für die Strukturbiologie zusätzlich interessante Anknüpfungspunkte zu anderen medizinisch bedeutsamen Themen. In diesem Zusammenhang wäre sicherlich auch der Schwerpunkt „**Neurowissenschaften**“ hochinteressant für die Strukturbiologie.

2.3 Erforderliche Mittel

Zur Durchführung der beschriebenen Maßnahmen werden für einen initialen **Förderzeitraum von 5 Jahren** (2011–2015) folgende Mittel benötigt:

Projektkoordination	
Zur Organisation und Durchführung der Arbeiten wird die Gründung eines Vereins (StrucBio-North (SBN)) mit entsprechender Koordinationsstelle beantragt.	
Personalkosten (50% E13, 50% E9)	260.000 €
allgemeine Bürokosten	15.000 €
Einrichtung und Pflege einer Homepage	15.000 €
Erstellung und Verteilung einer Info-Broschüre, Bewerbung in den Medien	50.000 €
Vernetzung	
Erstellung und Pflege einer Informationsplattform/ Datenbank	30.000 €
Unterstützung des Vernetzungsausbaus/ Einwerbung von Drittmitteln	50.000 €
Reisemittel zur Nutzung auswärtiger Infrastrukturen (100 x 1000 €)	100.000 €
Ausbildung/ Karriereförderung	
Unterstützung regions- und methodenbezogener Ausbildung von Doktoranden mit 15 jährlichen Stipendien à 2 Wochen mit 50 €/ Tag (600 €)	45.000 € €
Maßnahmen zur Unterstützung der Mobilität (100 x 500 €)	50.000 €
2-jährlich stattfindendes Symposium zum Informationsaustausch für Doktoranden und Postdocs (für 5 Jahre: 2,5 x 50.000 €)	125.000 €
Investitionen	
Unterstützung des zur Verfügung stehenden Geräteparks durch laufende Upgrades, Reparaturen und Erneuerungen, um die Qualität der Infrastruktur zu gewährleisten	2.000.000 €
Gesamt	2.740.000 €



3. Neurowissenschaften

Konzeptpapier zur Situation und zukünftigen Entwicklung der Neurowissenschaften in Norddeutschland

Unter Beteiligung von (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Eckart Altenmüller, Hochschule für Musik, Theater und Medien Hannover
Prof. Dr. Ralf Baron, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Kiel)
Prof. Dr. Nils Brose, Max-Planck Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen
Prof. Dr. Christian Büchel, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. Gregor Eichele, Max-Planck Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen
Prof. Dr. Manfred Fahlke, Universität Bremen
Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Alfons Hamm, Universität Greifswald
PD Dr. Mircea Ariel Schoenfeld, Universität Magdeburg
Prof. Dr. Claus C. Hilgetag, Jacobs Universität Bremen
Prof. Dr. Pawel Kermer, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. Georg Klump, Universität Oldenburg
Prof. Dr. Rüdiger Köhling, Universität Rostock
Prof. Dr. Detlef Kömpf, Universität zu Lübeck
Prof. Dr. Peter König, Universität Osnabrück
Prof. Dr. med. Arndt Rolfs, Universität Rostock
Prof. Dr. Hansjörg Scherberger, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
Prof. Dr. Reto Weiler, Hanse Wissenschaftskolleg, Delmenhorst
Prof. Dr. Fred Wouters, Universitätsmedizin Göttingen
Prof. Dr. Elke Zimmermann, Tierärztliche Hochschule Hannover

Federführung:

Prof. Dr. Dr. Gerhard Roth

Die Neurowissenschaften haben sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten weltweit zu einer führenden Wissenschaftsdisziplin mit Ausstrahlung in viele andere Disziplinen, einschließlich der Geistes- und Sozialwissenschaften, entwickelt. Große Fortschritte gab es in der molekularen und zellulären Neurobiologie und im Verständnis der größeren strukturellen und funktionalen Zusammenhänge tierischer und menschlicher Gehirne. Dagegen ist das Geschehen auf der dazwischen liegenden Ebene, nämlich die Dynamik und Funktion größerer Nervenzellverbände, noch unzureichend verstanden. Hier liegt deshalb eine der großen zukünftigen Aufgaben für die Neurowissenschaften. Die bisherigen neurowissenschaftlichen Erkenntnisse haben aber schon jetzt zu umwälzenden Veränderungen im klinisch neurologischen, neurochirurgischen und neuropharmakologischen Bereich geführt und sind dabei, Psychiatrie und Psychotherapie auf eine empirische Basis zu stellen. Ebenso groß ist die Bedeutung für den neurotechnischen Bereich. Nicht zuletzt haben diese Erkenntnisse große Auswirkungen auf das herrschende Menschenbild.

Daraus folgt, dass die Neurowissenschaften nicht nur eine wissenschaftliche Disziplin von hoher Bedeutung für Forschung und Praxis darstellen, sondern auch eine große gesellschaftliche Relevanz beinhalten. Schließlich stellen neuere Entwicklungen z. B. auf dem Gebiet der Prothetik auch ein großes Potential für die wirtschaftliche Anwendung dar. Wie im folgenden aufgeführt, sind die norddeutschen Küstenländern in der neurowissenschaftlichen Forschung bereits erstaunlich gut und mit einem sehr vielfältigen und interessanten Profil aufgestellt. Sie müssen jedoch alles tun, um im nationalen und internationalen Wettbewerb auch weiterhin konkurrenzfähig bleiben zu können und zumindest teilweise eine führende Position einnehmen bzw. einhalten zu können.

3.1 Die Situation der Neurowissenschaften in Norddeutschland

3.1.1 *Neurowissenschaftlich wichtige Standorte Norddeutschlands (in alphabetischer Reihenfolge)*

Hochkarätige neurowissenschaftliche Forschung wird im Bereich der „Norddeutschen Küstenländer“ an mindestens 10 Standorten mit z. T. mehreren Hochschulen bzw. außeruniversitären Forschungseinrichtungen betrieben. Die Forschungsprofile der Einrichtungen sind im Teil 3 dieses Berichts dargestellt. Zusammengefasst ergibt sich für die neurowissenschaftliche Forschung Norddeutschlands das folgende Bild:

Bremen

In Bremen wird neurowissenschaftliche Forschung an der (staatlichen) **Universität Bremen (UB)** und an der (privaten) **Jacobs University Bremen (JUB)** getrieben. Angehörige beider Hochschulen arbeiten im **Zentrum für Kognitionswissenschaften**

(**ZKW**) zusammen. Die Stärken der Neurowissenschaften in Bremen liegen im Bereich der kognitiv emotionalen Neurowissenschaften einschließlich der Neuropsychologie und im Brückenschlag zur technisch industriellen Anwendung neurowissenschaftlicher Erkenntnisse in Robotik und Neuroprothetik. Die funktionelle Bildgebung ist in Bremen mit funktioneller Kernspintomographie an Tieren (3,7-Tesla-MRT) und Menschen (3-Tesla-Kopfscanner) gut entwickelt. UB und JUB verfügen über eine mehrjährige Erfahrung in Bachelor-, Master- und Promotionsprogrammen in den Neurowissenschaften bzw. mit neurowissenschaftlichen Anteilen.

Göttingen

Die Neurowissenschaften sind in Göttingen in großer Breite und Qualität vertreten. Hochkarätige neurowissenschaftliche Forschung in Göttingen findet statt an der **Universität Göttingen**, am **Max-Planck-Institut für Biophysikalische Chemie (MPIBC)**, am **Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin (MPIEM)** und am **Deutschen Primatenzentrum (DPZ)**. Göttingen ist mit diesen Standorten in den Neurowissenschaften erstklassig vertreten. Es dominiert die molekulare und zelluläre Neurobiologie mit einer leistungsfähigen Methodik (u. a. Nanomikroskopie), die insbesondere durch das DFG-Forschungszentrum „Molekularphysiologie des Gehirns“ (**CMPB**) und das Exzellenzcluster „Mikroskopie im Nanometerbereich“ vertreten wird. Auch die systemische und kognitive Neurobiologie ist durch das Deutsche Primatenzentrum in Zusammenarbeit mit der Universität sehr gut vertreten. Über das **Bernstein-Center for Computational Neuroscience** sind die theoretischen Neurowissenschaften ebenfalls exzellent vertreten. Hervorzuheben sind auch das Lehrangebot in den Neurowissenschaften (inklusive eines sehr renommierten Promotionsprogramms) und die insgesamt zur Verfügung stehenden methodischen Ressourcen.

Greifswald

Die Neurowissenschaften sind an der **Universität Greifswald** mit einem molekularen und einem systemisch-kognitiven Schwerpunkt sehr gut vertreten. Die unterschiedlichen Arbeitsgruppen sind in einem Department für Neurowissenschaften gebündelt. Das Profil wird dabei von klinisch (neurologisch psychiatrisch) ausgerichteten Fragestellungen sehr positiv geprägt. Angesichts der guten Ausstattung im Bereich der Bildgebung (7-Tesla-MRT für Tiere und 3-Tesla-MRT für den Menschen in einer Core-Facility „Funktionelle Bildgebung“) erscheint es wünschenswert und möglich, auch die reine Grundlagenforschung noch weiter zu stärken.

Hamburg

Die neurowissenschaftliche Forschung am **Hamburger Universitätsklinikum Eppendorf (UKE)** ist mit 12 Instituten und Kliniken im **Hamburg Center of NeuroScience (HCNS)** zusammengefasst. Hinzu kommt das Institut für biologische Psychologie und Neuropsychologie der **Universität Hamburg**. Hamburg besitzt mit dem Hamburg Center of NeuroScience ein eindrucksvolles Neurozentrum von hoher Qualität mit einer großen Vielfalt an Fragestellungen, die vorwiegend klinisch

ausgerichtet sind. Allerdings wird im Bereich der kognitiven und emotionalen Neurowissenschaften auch eine hervorragende Grundlagenforschung betrieben. Dabei steht der Forschung eine eindrucksvolle methodische Vielfalt zur Verfügung.

Hannover

Hannover verfügt über eine vielfältig ausgerichtete und hochkarätige neurowissenschaftliche Forschung mit einem kognitiv systemischen Schwerpunkt. Ein großer Teil der neurowissenschaftlichen Forschung ist im universitätsübergreifenden „**Zentrum für Systemische Neurowissenschaften**“ (**ZNS**) gebündelt. Neben einer thematischen Schwerpunktsetzung in den Bereichen „Hören und Kommunikation“, „Epilepsien“ und „Störungen motorischer Systeme“ übernimmt das ZNS die Koordination der Nachwuchsförderung in den Neurowissenschaften. Die Neurowissenschaften an der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)** haben einen klinischen Schwerpunkt. An der **Tierärztlichen Hochschule (TiHo)** und an der **Hochschule für Musik, Theater und Medien (HMTMH)** wird eine sehr gute Grundlagenforschung im Bereich der kognitiv systemischen Neurowissenschaften geleistet. Die molekulare biophysikalische Forschung ist an der MHH und an der TiHo ebenfalls, wenn auch in nicht so großer Breite, gut vertreten. In der Nachwuchsförderung ist der Promotionsstudiengang „Systems Neuroscience“ hervorzuheben.

Kiel

Die klinische neurowissenschaftliche Forschung ist in der **Universität Kiel** insbesondere an der medizinischen Fakultät mit den Schwerpunkten Neurodegeneration und Bewegungsstörungen einschließlich tiefer Hirnstimulation, Gedächtnisstörungen und Neurobiologie der Schmerzerkrankungen stark vertreten. Dabei stehen eine gute apparative Ausstattung und ein vielfältiges Methodenspektrum zur Verfügung.

Lübeck

Innerhalb des Schwerpunktes „Gehirn, Hormone, Verhalten“ der klinisch neurowissenschaftliche Forschung an der **Universität Lübeck** werden u. a. Themen zu Bewegungsstörungen und Schlaf (SFB „Plastizität und Schlaf“) bearbeitet. Inzwischen ist eine erhebliche Verstärkung der kognitiv systemischen Neurowissenschaften erfolgt. Es besteht eine engere Kooperation mit Hamburg (SFB „Plastizität und Schlaf“, „Neuroimage Nord“). Die drohende Schließung des Medizinstudiums in Lübeck konnte abgewendet werden – dies wäre ein schwerer Schlag gegen die Exzellenz der neurowissenschaftlichen Forschung in Norddeutschland gewesen.

Oldenburg

Die neurowissenschaftliche Forschung an der **Universität Oldenburg** ist wegen des Fehlens einer medizinischen Fakultät zurzeit noch überwiegend grundlagenorientiert. Allerdings bestehen im Bereich des Schwerpunktes Hörforschung in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover und der Universität Magdeburg (Transregio SFB „Das aktive Gehör“) auch wichtige klinische Bezüge. Durch die

Anbindung der Hörforschung an das **Kompetenzzentrum für Medizintechnik** (HörTech) kann hier auch der Transfer in die Anwendung geleistet werden. Neben der tierexperimentellen und klinischen Hörforschung bildet die Retinaforschung einen weiteren sehr guten Schwerpunkt der Oldenburger Neurowissenschaften. Darüber hinaus befindet sich eine vielversprechende neuropsychologische Forschung im Aufbau. In der Nachwuchsförderung sind vier thematisch ausgerichtete Promotionsprogramme zu einem Promotionsstudiengang „Neurosensory Science and Systems“ gebündelt.

Osnabrück

Die neurowissenschaftliche Forschung der **Universität Osnabrück** konzentriert sich auf den Bereich der kognitiven und theoretischen Neurowissenschaften. Dieses Profil wird von neurowissenschaftlichen Arbeitsgruppen der Institute für Biologie, für Kognitionswissenschaft und für Psychologie mit Anknüpfungspunkten an die Informatik und an das „Institut für Frühkindliche Entwicklung und Bildung“ (nifbe) durchgeführt. Die zumeist noch sehr jungen Arbeitsgruppen erreichen bereits eine hohe Anerkennung. In Lehre und Nachwuchsförderung sind der Bachelor- und Masterstudiengang sowie das Promotionsprogramm „Kognitionswissenschaft“ hervorzuheben.

Rostock

Die neurowissenschaftliche Forschung der **Universität Rostock** wird im wesentlichen durch die Medizinische Fakultät getragen und weist eine klinische Ausrichtung auf (z. B. Bewegungsstörungen, Schlaganfall, Demenzforschung). Hier finden sich auch Brücken zu dem fakultätsübergreifenden Schwerpunkt in der Regenerativen Medizin. In der Grundlagenforschung unter Beteiligung der Mathematisch Naturwissenschaftlichen Fakultät liegt ein Schwerpunkt bei den kognitiv systemischen Neurowissenschaften. Während die klinisch ausgerichtete Forschung im norddeutschen Raum bereits gut vernetzt erscheint, könnten sich für die Aspekte der Grundlagenforschung noch interessante Anknüpfungspunkte mit anderen norddeutschen Standorten ergeben.

Magdeburg

Das Bundesland Sachsen-Anhalt gehört zwar nicht zu den im Rahmen der Strukturanalyse betrachteten norddeutschen Küstenländern, dennoch sollte die Universität Magdeburg in den „Nordverbund Neurowissenschaften“ aufgenommen werden. Magdeburg stellt mit dem **Leibniz-Institut für Neurobiologie**, der **Universitätsklinik für Neurologie** und dem Standort des neu gegründeten **Deutschen Zentrums für neurodegenerative Erkrankungen** und zahlreichen anderen Einrichtungen national und international einen führenden neurowissenschaftlichen Standort dar. Eine Kooperation der norddeutschen Standorte mit Magdeburg würde sehr nützlich sein, zumal schon jetzt einige Kooperationen bestehen (s. nächsten Absatz).

3.1.2 Länderübergreifende Kooperationen

Neben den zahlreich vorhandenen Kooperationen einzelner Wissenschaftler im norddeutschen Raum fallen u. a. die folgenden Kooperationsverbände auf:

- Es besteht in den Neurowissenschaften eine engere Kooperation zwischen den Universitäten **Bremen** und **Magdeburg** über das „Center for Advanced Imaging“ und das „Center for Clinical, Cognitive and Emotional Neuroscience – CCEN“.
- Die Neuro- und Kognitionswissenschaften der Universitäten **Oldenburg** und **Magdeburg** tragen den Transregio SFB 31 „Das aktive Gehör“. Intensive Kooperationen im Bereich der Hörforschung bestehen auch zwischen der MHH, der TiHo und der HMTMH in **Hannover** und der Universität **Oldenburg**.
- Die Universität **Hamburg** und die Universität **Lübeck** arbeiten im gemeinsamen Bildgebungszentrum „**NeuroImage Nord**“ zusammen. Inhaltlich besteht eine Kooperation im Bereich der Lern- und Gedächtnisforschung sowie der Schlafforschung.

3.1.3 Gesamtbeurteilung

Die norddeutschen Länder weisen unter Berücksichtigung internationaler Standards bereits eine exzellente bis sehr gute neurowissenschaftliche Forschung auf. Dabei fällt auf, dass alle wichtigen Richtungen der Neurowissenschaften (klinische Neurobiologie, molekulare und zelluläre Neurobiologie, systemische und kognitive Neurobiologie sowie zum Teil auch die theoretische Neurobiologie) vorhanden sind. Damit ist eine hervorragende Ausgangslage für eine skalenübergreifende, interdisziplinäre Bearbeitung wichtiger neurowissenschaftlicher Themen geben.

Die **klinisch neurobiologische Forschung** mit den Schwerpunkten Neurodegeneration (z.B. Altersdemenz, Parkinson), Bewegungsstörungen, Epilepsien, Gedächtnisfunktionen, Schlaganfall und chronischer Schmerz ist vor allem an den Standorten Hannover, Lübeck und Hamburg sowie in Greifswald und Rostock vertreten.

Die **molekulare und zelluläre Neurobiologie** ist fast an allen Standorten vertreten, in Göttingen und Hamburg nimmt dieser Bereich eine führende Stellung ein. In beiden Bereichen kommen Norddeutschland insgesamt internationale Spitzenplätze zu.

Die **systemischen und kognitiven Neurowissenschaften** sind ein dritter großer Forschungsschwerpunkt, der an den Standorten Bremen, Göttingen (DPZ), Hannover (TiHo und HMTMH), Hamburg, Oldenburg und Osnabrück, Rostock und inzwischen auch Lübeck exzellent bis sehr gut vertreten ist.

Einen vierten und vielversprechenden Schwerpunkt bilden die **Theoretische Neurobiologie** und die **Neurotechnologie** (Robotik, Prothetik), die in Bremen, Göttingen, Oldenburg und Osnabrück exzellent bis sehr gut vertreten sind.

Dem entspricht eine große Vielfalt der Methoden und technologischen Ansätze. Hier sind die hervorragende Ausstattung an Geräten für die **strukturelle und funktionelle Bildgebung (fMRI, MEG, PET)** bei Tieren und Mensch, die **hochauflösende**

Elektroenzephalographie und die **Transkranielle Magnetstimulation (TMS)** zu nennen. Norddeutschland ist auch führend bei der „**tiefen Hirnstimulation**“. Dies wird ergänzt durch ein großes Angebot moderner **mikroskopischer Verfahren** (etwa Laserscan- und Multiphotonenmikroskopie) und Spektroskopie (Fluoreszenzspektroskopie, Massenspektrometrie usw.). Ebenso vielfältig vorhanden sind **Tiermodelle** (Ratte, Maus, Makaken usw.) und **Gewebekulturansätze** in der Grundlagenforschung und zur Aufklärung und Therapie von Hirnerkrankungen. Hinzu kommen entsprechende Verhaltensplattformen, Methoden zur Neurogenetik und zur Herstellung transgener Tiermodelle mit einem umfangreichen Angebot in der Tierhaltung.

In den norddeutschen Ländern findet sich ein gutes und vielfältiges Lehrangebot in den Neuro- und Kognitionswissenschaften. Einen Bachelorstudiengang in Medizin, Biologie oder Kognitionswissenschaften mit deutlichen neurowissenschaftlichen Anteilen gibt es u. a. in Bremen (Universität Bremen und Jacobs Universität Bremen), Hannover (MHH, TiHO, HMTMH), Oldenburg und Osnabrück. Einen Masterstudiengang in den Neurowissenschaften oder mit neurowissenschaftlichen Anteilen gibt es an der Universität Bremen, in Göttingen in Kooperation der Universität mit den Max-Planck-Instituten und dem DPZ, in Hannover in Zusammenarbeit der MHH, TiHO, HMTMH sowie in Lübeck, Oldenburg und Osnabrück.

Promotionsprogramme in den Neuro- und Kognitionswissenschaften gibt es in Bremen an der Jacobs Universität, in Göttingen in Kooperation der Universität mit den Max-Planck-Instituten und dem DPZ, in Hannover in Zusammenarbeit der MHH, TiHO, HMTMH, in Lübeck, Oldenburg, Osnabrück und Rostock. Insbesondere die neurowissenschaftlichen Promotionsprogramme könnten von einer Kooperation und vom gegenseitigen Austausch der Lehrenden und Promovierenden maßgeblich profitieren. Dieser Austausch findet zurzeit noch kaum statt und sollte unbedingt ausgebaut werden (siehe unten).

3.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Neurowissenschaften

3.2.1 Stärkung der Kooperation zwischen den Standorten und Hochschulen

In Anbetracht des in Norddeutschland vorhandenen vielfältigen Spektrums erstklassiger Forschungsansätze, Methoden und Angebote für die Nachwuchsförderung stellt die Intensivierung der Zusammenarbeit einen großen Mehrwert für die weitere Entwicklung der Neurowissenschaften dar. Die Kooperation findet auf lokaler Ebene zum Teil bereits in sehr erfolgreicher Weise statt (z. B. in Göttingen und Hannover), muss aber überregional unbedingt noch ausgebaut werden. Durch diese Zusammenarbeit mit der gegenseitigen Ergänzung vielfältiger Methoden können in Norddeutschland erstmals ganz neue Forschungsansätze für bisher ungelöste Fragestellungen angegangen werden.

Auf einer Klausurtagung im Januar 2010 im Hanse-Wissenschaftskolleg Delmenhorst wurde auf der Grundlage des soeben geschilderten Ist-Zustandes ein Konzept für eine intensivere Kooperation zwischen den norddeutschen neurowissenschaftlichen Standorten und Instituten entwickelt. Es sieht vor (1) eine engere thematische Zusammenarbeit in zwei Themenfeldern, (2) eine bessere methodische Kooperation und (3) eine engere Zusammenarbeit bei der neurowissenschaftlichen Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses.

3.2.2 Inhaltlich thematische Zusammenarbeit

Auf der genannten Klausurtagung wurden für die beiden Forschungsthemen „**Vom Gen zur Bewegung**“ und „**Von der Synapse zur Kognition**“ besonders lohnende Perspektiven gesehen. Es wurde beschlossen, diese zwei Themen sowohl hinsichtlich der o. g. Forschungsgebiete, d. h. der klinischen, molekular zellulären, systemisch kognitiven und theoretischen Neurowissenschaften, als auch der unterschiedlichen Systemebenen, d. h. der molekularen, zellulären, organbezogenen und systemischen Ebene übergreifend zu behandeln. Dabei soll durch Nutzung des Synergieeffektes versucht werden, wichtige neuronale Vorgänge in ganzer Breite möglichst vollständig zu verstehen. Diese Vorgehensweise stellt einen innovativen Ansatz der neurowissenschaftlichen Forschung dar, der nur im Zusammenspiel unterschiedlicher konzeptioneller und methodischer Expertise denkbar ist.

Den zwei Forschungsthemen entsprechen dann zwei Forschungsverbünde zwischen den o. g. norddeutschen Standorten und Instituten. Die Verbundarbeit würde zunächst eine Anschubfinanzierung für Koordination und verbundfördernde Maßnahmen wie den Doktorandenaustausch benötigen (siehe unten). Das mittelfristige Ziel wäre, erfolgreich eine überregionale Verbundförderung zu beantragen.

A) „Vom Gen zur Bewegung“

Forschungsziele des Schwerpunktes sind:

- ein grundlagenwissenschaftliches Verständnis der genetisch molekularen, zellulären und systemischen Steuerung von Bewegungen,
- die Übertragung dieser Erkenntnisse in die Neuroprothetik und Neurorobotik,
- die weitere Aufklärung der Phänotyp-Genotyp-Beziehungen von Bewegungsstörungen, und
- die Identifikation krankheitsverursachender und -modifizierender Gene und Mutationen und die Charakterisierung von deren funktionelle Rolle in vitro und in vivo, im Tiermodell und am Menschen.

Hierzu ist ein multimodaler Ansatz vorgesehen, der verschiedene molekulare Ebenen (Genom, Transkriptom, Proteom), phänotypische Ebenen (Klinik und strukturelle Bildgebung) sowie funktionelle Ebenen (experimentelle Elektrophysiologie, funktionelle Bildgebung, Untersuchung der Proteinfunktion) umfasst. Aus der Kombination dieser Daten werden mit Hilfe moderner biometrischer Verfahren Modelle entworfen, um die Pathophysiologie der genannten komplexen Erkrankungen besser zu verstehen, sowie diagnostische und prognostische Marker und auf dieser Grundlage neue Therapieoptionen zu entwickeln. Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Erkenntnisse ist die Neuroprothetik.

Mögliche Beiträge der Standorte:

- **Bremen Universität:** Grundlagen visuell gesteuerter Arm- und Handbewegungen bei Makaken und Menschen und ihre Übertragung auf die Neuroprothetik und Neurorobotik.
- **Bremen JUB:** Interaktionen zwischen motorischer und kognitiver Leistungsfähigkeit, „embodied cognition“ in biologischen und künstlichen Systemen.
- **Hamburg-Kiel:** Untersuchungen genetisch bedingter Bewegungsstörung mit bildgebenden Verfahren und Tiefenhirnstimulation.
- **Göttingen Universität CMPB:** Unterstützung durch Bildgebung (EXC 171 „Mikroskopie im Nanometerbereich“),
- **Göttingen DPZ:** Sensomotorische Transformationen zur Planung und Steuerung von Arm- und Handbewegungen, Entscheidungsprozesse zur Bewegungsplanung, Entwicklung von Neuroprothesen zur kortikalen Steuerung von Handfunktionen, Rolle von Aufmerksamkeit bei motorischen Entscheidungsprozessen.
- **Göttingen MPIBPC:** Molekulargenetische Untersuchung von Muskeldystrophien.
- **Greifswald:** Neurale Stammzellen und Morbus Parkinson, zellbiologische Grundlagen der motorischen Erholung nach Schlaganfall, neuronale Grundlagen der motorischen Rehabilitation nach Schlaganfall beim Menschen.
- **Hannover TiHo:** Virusinduzierte entzündliche Rückenmarksveränderungen, traumatisch bedingte Rückenmarksschäden, genetische Ursachen der Variation inter- und intraspezifischer Aktivitätsmuster.
- **Hannover MHH:** Zentrale Bewegungsstörungen (Morbus Parkinson und Varianten, dystone Syndrome und Tourette-Syndrom), Motoneuronenerkrankungen.
- **Hannover HMTMH:** Fokale Dystonie bei Musikern, neurogenetische Aspekte.
- **Kiel:** Zelluläre und molekulare Ursachen der Parkinsonerkrankung, tiefe Hirnstimulation und ihre Wirkmechanismen, funktionelle Untersuchungen bei Parkinsonpatienten und essentiellen Tremor.
- **Lübeck:** Untersuchungen genetisch bedingter Bewegungsstörungen auf klinischer, molekularer (Genom, Transkriptom, Proteom), endophänotypischer

(strukturelle Bildgebung) und funktioneller Ebene, Tiefenhirnstimulation bei genetisch determinierten Dystonien.

- **Rostock:** Mechanismen der Dystonie, Grundlagen der Hirnstimulation sowie klinische Verbundforschung zur Stimulationsbehandlung der Dystonien und des M. Parkinson, Genetik von Basalganglienerkrankungen, Stammzelltransplantation bei neurodegenerativen Prozessen, Funktionsanalyse bei Tourette-Syndrom und anderen Erkrankungen.

Fazit: Es liegt eine Vielzahl sehr guter grundlagenwissenschaftlicher, klinischer und technikorientierter Ansätze vor. Dieser Forschungsverbund verspricht neben wichtiger grundlagenorientierter Erkenntnisse vor allem auch wichtige Impulse für die Klinik und letztendlich auch ein interessantes Potential für die wirtschaftliche Umsetzung in Robotik und Prothetik.

B) „Von der Synapse zur Kognition“

Eine zentrale Fragestellung der Neurowissenschaften ist, wie das Gehirn komplexe Objekte oder Musik wahrnimmt, Lernerfahrungen behält und auch später wieder erinnert oder Schlussfolgerungen zieht. Forscher fragen, welche Kommunikationsprozesse zwischen den Nervenzellen ablaufen, um diese Funktionen zu realisieren und welche molekularen und zellulären Veränderungen stattfinden, damit diese Kommunikation verbessert wird oder auch wieder eingestellt werden kann, wenn sie nicht mehr benötigt wird. In den letzten Jahrzehnten sind bedeutende Fortschritte erzielt worden, und zwar sowohl bei der Beschreibung der Hirnprozesse, welche bei der Ausführung verschiedener kognitiver Funktionen (z.B. die Wahrnehmung von Objekten, deren Bewegung oder Lage im Raum, das Lernen von Reizrelationen) beteiligt sind, als auch bei der Beschreibung der zugrunde liegenden Prozesse auf molekularer und zellulärer Ebene, etwa der beim Sehen beteiligten Transduktionsprozesse oder der Veränderungen synaptischer Übertragungseigenschaften bei wiederholt miteinander assoziierten Reizen. Der Themenkomplex beinhaltet schließlich mit unterschiedlichen Störungen von kognitiver Wahrnehmung und Emotion auch eine wichtige klinische Dimension.

Mögliche Beiträge der Standorte:

- **Bremen Universität:** Visuelle Objektwahrnehmung und visuelle Aufmerksamkeit sowie ihre erfahrungsbedingte und emotionale Modulation von der Einzelzelle zur Kognition bei Amphibien, Makaken und Mensch.
- **Bremen JUB:** Aufmerksamkeit, kognitive Kontrolle und Plastizität, Entscheidungsprozesse, komplexe neurokognitive Netzwerke und Emotionen, Neuromodellierung und -visualisierung.
- **Greifswald:** Neurobiologische Grundlagen der Furchtkonditionierung, Lernen und Vergessen, Emotionales Gedächtnis und Psychopathologie, Emotion und Aufmerksamkeit, Veränderung der neuronalen Plastizität von Lernen und Gedächtnis bei Psychopathologie (Depression).

- **Göttingen DPZ:** Aufmerksamkeit bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von sensorischen Informationen, Neurobiologie von psychiatrischen Erkrankungen und deren Modellierung an Tiermodellen, neuronale Plastizität in sensomotorischen Vorgängen und Gehirn-Maschine Schnittstellen.
- **Göttingen Universität CMPB:** Unterstützung durch Bildgebung (EXC 171 „Mikroskopie im Nanometerbereich“) und CMPB-Schwerpunkt „Neurodegenerative Erkrankungen“.
- **Göttingen MPIBC:** u. a. Regulation synaptischer Funktionen durch Kalzium, Kurzzeit-Plastizität und die Auswirkung von Mutationen in synaptischen Proteinen auf Verhalten und Kognition, mausgenetische Untersuchungen zur Wirkweise von Neuromodulatoren auf kognitive Fähigkeiten.
- **Göttingen MPIEM:** Molekulare Mechanismen der Synaptogenese, Transmitterfreisetzung, synaptische Plastizität, Mausmodell der synaptischen Dysfunktion in psychiatrischen Erkrankungen, Mausmodelle mit kognitiven Defiziten.
- **Hamburg:** Lernen, Gedächtnis und Plastizität auf molekular zellulärer und kognitiver Ebene, Mechanismen des Lernens, der Gedächtnisbildung und assoziierter Erkrankungen.
- **Hannover HMTMH:** Musikwahrnehmung, musikalischen Gedächtnis, Verarbeitung von Emotionen.
- **Hannover TiHo:** Vergleichende Psychoakustik und Kognition bei Säugetieren, Störungen der Kognition durch Hirnerkrankungen wie Epilepsie, pharmakologische Intervention nach Hirninsulten zur Verhinderung kognitiver Defekte.
- **Hannover MHH:** Molekulare Analysen zur glutamatergen und dopaminergen Übertragung bei kognitiven Störungen sowie Störungen der expressiven und rezeptiven Kommunikation (z. B. bei Morbus Parkinson und Dystonie).
- **Kiel:** Vulnerabilitätsfaktoren und Plastizität bei Entstehung und Verlauf von akuten und progredienten Gedächtnisstörungen, genetische Modulation des parkinsonassoziierten Schmerzes
- **Lübeck:** Sensomotorische und kognitive Funktionen mittels Verhaltensanalyse, funktioneller Bildgebung, Konnektivitätsuntersuchungen, kognitive Elektrophysiologie (auch invasiv bei/ nach Operationen zur Tiefenhirnstimulation), Veränderung kognitiver Funktionen mittels transkranieller Magnet- und DC-Stimulation, Polymorphismen in Transmittersystemen, Synapsenproteinen, Strukturproteinen.
- **Oldenburg:** Neurogenetik der auditorischen Verarbeitung, Retinaforschung, systemische Neurobiologie des Hörsystems, Neuropsychologie, Psychophysik.
- **Osnabrück:** sensomotorische Kopplung, Embodiment, synaptische Plastizität und kognitive Leistungen, „Live cell imaging“ synaptischer Verbindungen, Rolle zeitlicher Struktur in der neuronalen Informationsverarbeitung.

- **Rostock:** Epidemiologie und Demographie demenzieller Erkrankungen und funktionell experimentelle Modelle in genetischen Modellen des M. Alzheimer, experimentelle zelluläre und in-vivo Untersuchungen synaptischer Plastizität und Metaplastizität, sowie neuronaler Netzwerk-Oszillationen und Netzwerk-Synchronisation unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen.

Fazit: Auch hier ist das grundlagenwissenschaftliche, klinische und technikorientierte Potenzial beeindruckend und ein hohes Maß an zusätzlichem Erkenntnisgewinn, auch für die Klinik, zu erwarten.

3.2.3 Schwerpunkte der methodisch apparativen Zusammenarbeit

Die Neurowissenschaften sind auf aufwendige und in Anschaffung und Unterhalt zum Teil sehr teure Methoden angewiesen. Es ist wichtig, auf diesem Gebiet das bisherige Leistungsniveau zu halten. Da neue Methoden in den Neurowissenschaften häufig auch der Schlüssel zu neuartigen Erkenntnissen waren, sollte zumindest teilweise auch an der innovativen Weiterentwicklung mitgearbeitet werden. Dabei geht es zum einen um die apparative Ausstattung (z. B. in der Bildgebung) und zum anderen um die geeigneten Tiermodelle.

Die Teilnehmer der Klausurtagung waren sich einig, dass eine Verstärkung der gegenseitigen Nutzung und des gegenseitigen Austauschs der Methodik unbedingt anzustreben ist. Dadurch kann die aufwendige Ausstattung nicht nur effektiver genutzt werden, sondern es können sich für die eigenen Fragestellungen durch Nutzung ergänzender Methoden neue Perspektiven ergeben.

A) Multimodale Bildgebung und Mikroskopie in Norddeutschland Gemeinsame Nutzung der multimodalen Bildgebung

Multimodale Bildgebung beabsichtigt die nichtinvasive Darstellung biologischer Materie unter Einsatz von sich ergänzenden und überlappenden Techniken und/oder physikalischen Parametern, um die unterschiedlichen biologisch relevanten Längenskalen – vom Organismus bis hin zur molekularen Ebene – abzudecken. Die multimodale Bildgebung strebt nach hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung und versucht, neben einer anatomisch morphologischen Darstellung, auch möglichst detaillierte funktionelle molekulare Informationen zu erfassen.

Neben der Technologieentwicklung sind die Entwicklung neuer analytischer Verfahren zur Visualisierung (Reduzierung der Datendimensionalität, Datenclustering) und Verarbeitung (Segmentierungs- und Klassifizierungsverfahren, Automatisierung, Modeling) und die Bereitstellung neuer Biosonden von herausragender Bedeutung. Diese Biosonden sollten in den unterschiedlichen Bildgebungsverfahren einsetzbar sein, oder, jedenfalls mit einer definierten Funktion, für unterschiedliche Techniken hergestellt werden. Von diesen Technologien profitiert der gesamte Bereich von der Grundlagenforschung über die Untersuchung von Krankheitsmechanismen und die Erarbeitung neuer therapeutischer Ansätze bis hin zur klinischen Anwendung.

Die Techniken beinhalten sowohl optische Verfahren wie z. B. Fluoreszenzmikroskopie, -endoskopie und -spektroskopie, 2PE-Mikroskopie¹, SHG, CARS, DOT, NIRS, EROS und OCT, als auch nichtoptische Verfahren wie z. B. isotopbasierte (PET/ SPECT) und magnetresonanzbasierte (MRI, fMRI, MRS) Verfahren.

Die Herausforderung und Chance liegt in der sinnvollen Kopplung bei den zurzeit noch weitgehend getrennt eingesetzten Techniken und in zweckbestimmte Forschungsvorhaben, die über mehrere Längenskalen und mit unterschiedlichen Auflösungen arbeiten.

Skizzierung des in Norddeutschland bereits vorhandenen Potentials:

- In **Göttingen** gibt es eine enge Verbindung zwischen der Neurobiologie und Laser-technologien (MPIBC), FRET/ FLIM Mikroskopie (MPIBC und UMG), Biosensor/ Farbstoff-basierter optischer Mikroskopie (MPIBC, MPIEM, UMG) sowie ultrahoch auflösender Mikroskopie (MPIBC). Das CMPB bearbeitet neurobiologische Themen in enger Verknüpfung mit der Mikroskopie und wurde mit dem Exzellenzcluster "Mikroskopie auf der Nanometerskala" vervollständigt. Eine vom Land Niedersachsen geförderte strukturelle Nachfolmaßnahme in Form des „Theodor Förster Instituts für multimodale medizinische Bildgebung“ an der Universität Göttingen wird versuchen, die oben beschriebene Forschungskette vom "Experiment zum Patient" zu verwirklichen. Die Inbetriebnahme ist in 2013 vorgesehen. Im Bernsteinzentrum und dem Max-Planck-Institut für Dynamik und Selbstorganisation (MPIIDS) werden optische Verfahren zur Untersuchung von neuronaler Netzwerkaktivität eingesetzt, diese weisen eine enge Verknüpfung zum Modellierungsverfahren auf. Göttingen ist auch führend in der fMRI-Methodik; diese wurde hier entwickelt.
- Das UKE in **Hamburg** und das UKSH in **Kiel** und **Lübeck** betreiben gemeinsam das "Neuroimaging-Nord" Zentrum für Bildgebung in den klinischen Neurowissenschaften. Dieses gehört zu den führenden Zentren in den unterschiedlichen Magnetresonanstechniken. In **Hamburg** wird außerdem am Zentrum für Neurobiologie an fundamentalen Fragestellungen gearbeitet, die hier zum Teil auf einer modernen Mikroskopie aufbauen.
- Das Leibniz-Institut für Neurobiologie in **Magdeburg** verfügt über Kompetenz in sowohl nichtoptischen Gehirnimaging (fMRI, MRI, MRS) als auch in optischer Bildgebung von neuronalen Prozessen mit dem Speziallabor für Elektronen- und Laserscanningmikroskopie (Fluoreszenzmikroskopie, FRET/ FLIM, MPE).
- Auch in **Hannover** besteht viel Erfahrung in der Messung von Hirnaktivität (fMRI in der Klinik für Psychiatrie und im Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie der MHH) und optisch mikroskopischen Untersuchungen (Institut für Neurophysiologie der MHH) an Neuronen.
- Weitere Standorte mit gut ausgestatteter struktureller und funktionaler Bildgebung bei Tieren und beim Menschen sind **Bremen** (Universität), **Greifswald** und **Oldenburg**.

Weiterentwicklungen in der Mikroskopie

In den letzten Jahren hat es wichtige Weiterentwicklungen in Bildgebung und Mikroskopie gegeben, die von entscheidender Bedeutung für die Neurowissenschaften sind. So ermöglicht die **Superauflösungsmikroskopie** (STED-Mikroskopie, SI-Mikroskopie) optische Analysen im Nanometerbereich (~20 nm). Dies ist für die Neurowissenschaften von enormer Bedeutung, liegen doch z. B. synaptische Strukturen (dendritische Spines, axonale Boutons) unterhalb der Auflösungsgrenze konventioneller Lichtmikroskopie. Gleiches gilt für makromolekulare Interaktionen oder biochemische Prozesse, die mit Hilfe der Superauflösungsmikroskopie jetzt erstmals in lebendem Gewebe sichtbar gemacht werden können. So wurde z. B. kürzlich die Bewegung von synaptischen Vesikeln im lebenden Gewebe gezeigt (Westphal et al., 2008).

Eine weitere wichtige Entwicklung ist die **Zwei-Photonen-Mikroskopie**. Streueffekte, die umso größer sind, desto tiefer man in das Gewebe eindringt, begrenzten bislang die Eindringtiefe von lichtmikroskopischen Untersuchungen. Die Entwicklung der Zwei-Photonen-Mikroskopie hat es in den letzten Jahren ermöglicht, bis millimetertief ins Gewebe einzudringen. Zusammen mit der Entwicklung verbesserter Faseroptik-Techniken wurden so sogar Untersuchungen an tiefen neokortikalen Schichten von sich bewegenden Nagern möglich.

Durch die Weiterentwicklungen von Mikroskopen, Faseroptiken, Lasertechniken und Detektoren hat die Neurowissenschaft nun ein deutlich verbessertes Werkzeugarsenal zur Verfügung, um einzelne Zellen mit hoher Genauigkeit zu studieren, Populationen von Neuronen zu untersuchen oder Live-Aufnahmen von der Entwicklung ganzer Zellnetzwerke zu machen.

An den Entwicklungen dieser neuen Techniken hat insbesondere der Standort **Göttingen** einen erheblichen Anteil, deutlich sichtbar durch die Einrichtung des Exzellenzclusters „Mikroskopie im Nanometerbereich“ im Rahmen der Exzellenzinitiative. Damit verfügt Niedersachsen über ein Alleinstellungsmerkmal im Bereich einer für die Neurowissenschaften zentralen Technik. Es wäre wünschenswert, das damit verbundene Potential einer größeren Gruppe von Wissenschaftlern zugänglich zu machen, beispielsweise durch die Einrichtung einer direkten Servicestelle.

Weitere wichtige Neuentwicklungen finden auf dem Gebiet der **Magnetresonanztomographie** statt. Mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) ist es möglich, die Aktivität des menschlichen Gehirns darzustellen. Initial hat sich die fMRT-Forschung auf Grundlagen der einfachen Signalverarbeitung im Gehirn konzentriert. Mittlerweile können jedoch auch grundlegende Erkenntnisse z. B. im Bereich der Gedächtnis-, Lern- und Schmerzforschung verzeichnet werden. Die norddeutschen Neurowissenschaften sind seit einigen Jahren sehr stark in diesem Bereich engagiert. Dies wird unter anderem dadurch dokumentiert, dass gleich zwei Verbände mit norddeutscher Beteiligung bei einer kompetitiven Ausschreibung für Kernspintomographen mit einer Feldstärke von 3 Tesla (DFG) und formalen Neurobildgebungszentren (BMBF) erfolgreich waren: von insgesamt fünf geförderten Verbänden haben zum einen der Verbund **NeuroImage Nord** aus **Hamburg, Kiel** und **Lübeck** und zum anderen der Verbund **CAI** aus **Magdeburg** und **Bremen** den

Zuschlag bekommen. Im Rahmen dieser Förderung wurde in Hamburg auch ein 3-Tesla Forschungs-MRT etabliert. Durch dieses Gerät war das Bildgebungszentrum Neurolmage Nord in der Lage, herausragende Studien durchzuführen und damit die norddeutsche Neurobildgebung auch international an der Spitze zu positionieren.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie hat in den letzten Jahren sehr stark durch den technologischen Fortschritt im Bereich der MR-Tomographen profitiert. In der letzten Dekade wurde der Übergang von einer mittleren Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla hin zu stärkeren Geräten mit 3 Tesla eingeläutet. Diese Erhöhung hat insbesondere eine feinere Auflösung erbracht und die Messzeit verkürzt. Derzeit sind neue Geräte mit einer Magnetfeldstärke von 7 Tesla verfügbar und werden bereits an einigen Standorten getestet (Essen, Leipzig, Magdeburg). Durch diese neue Geräteklasse kann die Auflösung in Bereiche unter einem Millimeter gebracht werden, so dass man bereits von „MR-Mikroskopie“ sprechen kann.

Um den technologischen Anschluss nicht zu verlieren und auch weiterhin international in der Spitzengruppe agieren zu können, sollte die norddeutsche Bildgebung ihr methodisches Spektrum ebenfalls um einen **7-Tesla Magnetresonanztomograph** ergänzen, der idealerweise im Zentrum Neurolmage Nord angesiedelt werden könnte.

B) Ressourcendatenbanken (z. B. Datenbank Mausgenetik)

Zur Steigerung der Synergien der neurowissenschaftlichen Forschung in Norddeutschland müssen die methodischen Ressourcen für die beteiligten Institute sichtbar, informativ und aktuell im Rahmen einer intern für alle Forschungseinrichtungen nutzbaren Datenbank dargestellt werden. Die wesentlichen Informationen, die hierbei zur Verfügung gestellt werden sollten, sind detaillierte Schilderungen über Methodik, Standort, Verfügbarkeit, eventuelle Einschränkungen bzw. Bedingungen, Verfügungszeiten (so anwendbar), Kosten (sofern sie anfallen) und Ansprechpartner.

Eine wesentliche methodische Ressource sind genetische Mauslinien, die an verschiedenen Standorten vorhanden und z. T. einzigartig sind (u. a. conplastische mitochondriale Mutationen, Alzheimer-Modelle, Speicherkrankheits-Modelle ...), bisher aber häufig nur von einzelnen Gruppen genutzt werden. Andere Ressourcen sind Hochdurchsatzverfahren, Imaging-Plattformen und Mikroskopiertechniken, die ebenfalls als weitere Rubriken einer Ressourcendatenbank aufgenommen werden können.

Voraussetzung dafür ist die Etablierung einer Internetplattform und Webseite, die als geschützter Bereich (passwortgesichert) allen Forschungseinrichtungen zugänglich ist, die sich einmalig jeweils anmelden und so Mitgliedsstatus erlangen, wobei auch einzelne Arbeitsgruppen (aufgeführt u. a. in den Kurzdarstellungen der Forschungseinrichtungen im Teil 3 des Berichts) als Mitglieder fungieren. Die Eingabe der Daten erfolgt freiwillig; ebenso die Zur-Verfügungstellung der Ressourcen und die Vorgabe der Rahmenbedingungen. Da die Plattform stets aktuell sein muss, muss diese durch einen Administrator regelmäßig und auf Dauer gepflegt werden. Aufgabe dieses Administrators soll neben der technischen Wartung vor allem die regelmäßige Rückfrage bei den beteiligten Mitgliedern nach Aktualisierungen sein, zu denen sich die Mitglieder verpflichten müssten.

C) Weiterentwicklung der Einrichtungen zur Primatenhaltung und der neurowissenschaftlichen Primatenforschung

Bildgebung für nicht-humane Primaten (NHP): Während die strukturelle und funktionelle Bildgebung in den klinischen Neurowissenschaften eine nicht mehr wegzudenkende Stütze bilden, ist die Bildgebung für NHP in Norddeutschland noch wenig entwickelt. Am Standort Göttingen bestehen bereits Möglichkeiten zur Bildgebung von kleinen Labortieren (z.B. Nagern), wie etwa NMR, SPECT oder PET. Für grössere Labortiere und insbesondere für NHP sind solche Möglichkeiten zur Bildgebung leider nicht oder nur sehr eingeschränkt vorhanden. Methoden wie MR Spektroskopie, Diffusion Tensor Imaging (DTI), und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) wären aber wichtige und notwendige methodische Erweiterungen sowohl für die Grundlagenforschung als auch für die klinische Neurobiologie, wie etwa für die Altersforschung und für neurodegenerative oder entzündliche Erkrankungen des Nervensystems. Es wäre extrem hilfreich, etablierte Tiermodelle solcher Erkrankungen mittels nichtinvasiver Langzeitstudien erforschen zu können, um so zu einem tieferen Verständnis der jeweiligen Erkrankung zu gelangen. Die nichtinvasive Bildgebung an NHP bietet darüber hinaus auch sehr gute Möglichkeiten für die Grundlagenforschung, z. B. in der Frage nach der funktionellen Lokalisation von komplexen Hirnfunktionen, wie etwa zur Kontrolle von Aufmerksamkeit oder der Planung von Bewegungen.

Aus diesen Gründen wurde die Finanzierung für ein solches Bildgebungszentrum auf dem Gelände des **DPZ in Göttingen** beantragt und ein Baubeginn für 2011 vorgesehen. Damit bieten sich grundlegend neue Möglichkeiten zur nicht-invasiven Untersuchung von NHP, welche auch externen Forschergruppen zur Verfügung gestellt werden sollen.

Primatengenetik: Eine weitere wichtige methodische Erweiterung ist die Primatengenetik. Genetische Methoden spielen in der Erforschung humaner Krankheiten eine bedeutende und zunehmend wichtige Rolle. Mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms und dessen Variation können pathophysiologische und pathogenetische Mechanismen von spezifischen humanen Erkrankungen nun viel besser verstanden werden. Entsprechende Fortschritte in der Genomanalyse von NHP (z.B. Rhesus- und Weißbüschelaffen; weitere in Bearbeitung) erlauben nun auch eine systematische genetische Analyse von vorhandenen Tierpopulationen und einen Vergleich der dort vorkommenden Gene und Genkombinationen mit dem Genom des Menschen.

Beispielsweise ließen sich durch die Identifizierung von Risikogenen oder -genkombinationen die Präponderanz bestimmter Erkrankungen in einer Primatenpopulation ermitteln (z. B. für neurologische, psychiatrische und metabolische Erkrankungen). Hiermit könnte man die am besten geeigneten Tiere für eine bestimmte Fragestellung herausfinden und eine wesentlich bessere Anpassung des Tiermodells auf die zu untersuchende humane Erkrankung bewirken. Diese neuen Möglichkeiten in der Primatengenetik könnten zu wesentlichen Fortschritten im Verständnis verschiedenster Erkrankungen führen und entscheidend zur Entwicklung neuer Therapieansätze beitragen.

Fazit: Das **DPZ Göttingen** möchte für diese methodischen Erweiterungen in der Primatenforschung eine Vorreiterrolle einnehmen, nicht zuletzt, um sie entsprechend seines Serviceauftrags anderen Laboratorien zur Verfügung zu stellen. Keineswegs ist es aber wünschenswert oder sinnvoll, die norddeutsche Primatenforschung in Göttingen zu konzentrieren. Vielmehr wäre es von großem Vorteil, die neurobiologische Primatenforschung in Norddeutschland auch an anderen Standorten als Bremen und Göttingen durchzuführen, um die an den entsprechenden Laboren vorhandenen Möglichkeiten zu nutzen. Hierdurch könnten an verschiedenen Standorten wichtige Synergiemöglichkeiten genutzt werden, was durch eine zentralisierte Forschung an NHP nur sehr unvollkommen möglich wäre.

3.2.4 Unterstützung in der Nachwuchsförderung und der wissenschaftlichen Zusammenarbeit

Die neurowissenschaftliche Nachwuchsförderung ist in Norddeutschland zum Teil bereits sehr gut, so gibt es viele gut strukturierte neurowissenschaftlich ausgerichtete Promotionsprogramme und sehr attraktive Einrichtungen für junge Nachwuchsforschergruppen. Durch die gegenseitige Nutzung des Angebots soll erreicht werden, dass der norddeutsche Raum für besonders qualifizierte und talentierte Studierende, Doktoranden und Postdocs an Attraktivität gewinnt.

Im Rahmen des Verbundes soll ein gemeinsamer Internetauftritt daher umfassend über das neurowissenschaftliche Studienangebot in Norddeutschland informieren (z. B. „Neurowissenschaften in Norddeutschland: Studieren und Forschen“). Ggf. können auch gemeinsam zu nutzende Module vor allem im Rahmen der Masterprogramme entwickelt werden. Schließlich soll ein Dozentenaustausch in den Master- und Promotionsprogrammen angestrebt werden.

Darüber hinaus steht für die Teilnehmer der Klausurtagung außer Zweifel, dass die gemeinsame Nachwuchsförderung ein wichtiger Schlüssel für eine erfolgreiche Zusammenarbeit ist. Promovenden und Postdocs sind vielfach besonders motiviert, im Austausch ihren wissenschaftlichen Horizont zu erweitern. Dabei stehen jedoch für die Betroffenen wichtige, aber im Grunde genommen mit nur geringem Aufwand zu beseitigende Hindernisse im Wege. Im Rahmen der norddeutschen Zusammenarbeit soll versucht werden, durch eine geeignete Unterstützung den wissenschaftlichen Austausch des Nachwuchses zu befördern.

So sollen die beiden oben genannten Forschungsverbünde durch folgende Maßnahmen der Nachwuchsförderung unterstützt werden:

- Bereitstellung von „Austauschstipendien“, die dreimonatige Aufenthalte von Doktoranden in kooperierenden Labors ermöglichen. Diese Kurzzeitstipendien sollen Reise- und Unterbringungskosten beinhalten und in unbürokratischer Weise zur Verfügung gestellt werden können. Vorgeschlagen wird die Bereitstellung von jährlich bis zu 30 Stipendien für Doktoranden für dreimonatige Aufenthalte in kooperierenden Labors in Höhe von bis zu 2.000 €, insgesamt 60.000 € p. a.

- Die Durchführung von themenbezogenen standortübergreifenden Tagungen mit 1–2 Tagungen pro Themengebiet und Jahr à 20.000 € p. a., insgesamt 80.000 € p. a.
- Die Durchführung von ca. zwei jährlichen Workshops und Kursen zu spezifischen Fragestellungen und Methoden („Summer Schools“) für Doktoranden und Postdocs, die nicht nur den Nachwuchswissenschaftlern der beteiligten Einrichtungen, sondern auch weiteren Doktoranden aus dem In- und Ausland offen stehen sollten. Damit könnten sich die norddeutschen Neurowissenschaften darstellen und eine überregionale Wirkung erreichen (Kosten für Räumlichkeiten, Dozenten, Reisekosten usw. ca. 80.000 € je Kurs, 160.000 € p. a.). Für die auch öffentlichkeitswirksamen Kursangebote könnte ggf. versucht werden, geeignete Sponsoren aus der Wirtschaft zu gewinnen.

3.2.5 Koordinationsarbeit

Die Verbundarbeit benötigt eine Koordinationsstelle zur Bewältigung der folgenden Aufgaben:

- Koordination der Erarbeitung einer gemeinsamen Zielsetzung, eines gemeinsamen wissenschaftlichen Konzeptes und der strukturellen Grundlagen (Beirat usw.),
- Koordination der gemeinsamen Antragstellung auf Verbundforschungsförderung (DFG, BMBF, EU, andere),
- Öffentlichkeitsarbeit (Internetauftritte, Flyer, Jahresberichte usw.),
- Planung und organisatorische Durchführung von Tagungen, Workshops, Summer Schools, usw.,
- Koordination des Austausches des wissenschaftlichen Nachwuchses,
- Koordination der Datenbankpflege,
- Mittelverwaltung.

Vorgeschlagen wird die Einrichtung von zwei Koordinationsstellen (eine pro o. g. Themengebiet) für die genannten Maßnahmen. Die Koordinationsstellen sollen mit je einer wiss. Mitarbeiterstelle (TVL 13/ 14), Büro- und sonstigen Kosten in Höhe von ca. 90.000 €/ Jahr, zusammen ca. 180.000 € ausgestattet werden.

3.3 Erforderliche Mittel

Zur Durchführung der oben beschriebenen Maßnahmen und zur Einrichtung der beiden vorgeschlagenen Verbünde werden für einen initialen **Förderzeitraum von 5 Jahren** (2011–2015) folgende Mittel benötigt:

Nachwuchsförderung	
30 jährliche Austauschstipendien à 2.000 € für Doktoranden zur Finanzierung (Reise und Unterkunft) von ca. dreimonatigen Aufenthalten in kooperierenden Laboren (60.000 € p. a.)	300.000 €
1–2 themenbezogene und standortübergreifende Tagungen pro Themengebiet und Jahr à 20.000 € (80.000 € p. a.)	400.000 €
1 Kurs oder Workshop pro Themengebiet und Jahr à 80.000 € (160.000 € p. a.)	800.000 €
Koordinationsbüro	
Zur Organisation und Durchführung der umfassenden Arbeiten in den beiden Themenverbänden wird die Einrichtung je eines Koordinationsbüros benötigt.	
Je 1 Koordinationsstelle (E13/ E14, ca. 150.000 € p. a.)	750.000 €
Bürokosten (ca. 2 x 5.000 € p. a.)	50.000 €
Einrichten und Pflege einer Homepage (ca. 2.000 € p. a.)	10.000 €
Einrichten und Pflege der Datenbanken (ca. 6.000 € p. a.)	30.000 €
Mittel für die Öffentlichkeitsarbeit (ca. 6.000 € p. a.)	30.000 €
Reisekosten (z. B. für Beiratstreffen usw. ca. 6.000 € p. a.)	30.000 €
Gesamt	2.400.000 €



4. Mikrobielle Genomforschung

Konzeptpapier zur Situation und zukünftigen Entwicklung der Mikrobiellen Genomforschung in Norddeutschland

Am Konzept Beteiligte:

Prof. Dr. Karlheinz Altendorf, Universität Osnabrück
Prof. Dr. Rudolf Amann, Max-Planck-Institut für Marine Mikrobiologie, Bremen
Prof. Dr. Garabed Antranikian, Technische Universität Hamburg-Harburg
Prof. Dr. Gerhard Gottschalk, Universität Göttingen
Prof. Dr. Dieter Jahn, Technische Universität Braunschweig
Prof. Dr. Jörg Overmann, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH Braunschweig
Prof. Dr. Burkhard Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Jürgen Wehland†, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Federführung:

Prof. Dr. Michael Hecker, Universität Greifswald

Mit der Vorlage der ersten Genomsequenz eines Organismus (*Haemophilus influenzae*) im Jahr 1995 wurde eine neue Etappe in den Naturwissenschaften eingeleitet. Wissenschaftler sind nunmehr in der Lage, die Erbinformation eines Organismus in seiner Vollständigkeit zu analysieren und so komplette genetische Baupläne zu erhalten. Seither sind die Genomsequenzen vieler Organismen entschlüsselt worden (von weiteren Mikroorganismen über Pflanzen bis zum Menschen).

In der Folge ist die funktionelle Genomforschung gefragt, „diesen Bauplan des Lebens in das Leben selbst“ umzuschreiben. Das Terminalereignis der Genexpression ist in der Regel die Synthese aktiver Proteine, die in ihrer Gesamtheit nur mit der Proteomanalyse zu erfassen sind. Daher muss der Genomanalyse nun eine entsprechende Transcriptom- sowie Proteomanalyse folgen. Das Proteom liefert neben Aussagen zur Expression der Gene auch Aussagen zum Schicksal eines jeden Proteins von der „Geburt am Ribosom bis zum Tod“, d. h. zur Aktivität der Proteine, zu posttranslationalen Modifikationen, zur Schädigung bzw. zum Abbau von Proteinen sowie zum „Targeting“. Von der Entwicklung der funktionellen Genomforschung wird in Zukunft kaum ein Bereich der Lebenswissenschaften unberührt bleiben. Viele Fragen in der Biologie und Medizin sind nunmehr aus dem Blickwinkel der funktionellen Genomanalyse zu betrachten, beispielsweise die Frühdiagnostik und Therapie von Krankheiten und vieles mehr.

4.1 Die Situation der Mikrobiellen Genomforschung in Norddeutschland

4.1.1. Lokale Schwerpunkte/ Stärken und Vernetzungen

In der deutschen Wissenschaftslandschaft sind die strukturbestimmenden Zentren der mikrobiellen Genomforschung im Norden Deutschland lokalisiert, neben leistungsstarken Institutionen in Bielefeld (Schwerpunkt Genomsequenzierung und Bioinformatik), Berlin (RKI, MPI), Heidelberg, München und Tübingen. Für Norddeutschland sind insbesondere die Standorte Göttingen, Greifswald, Braunschweig und Bremen zu nennen.

Der Göttingen-Greifswald-Verbund im Zentrum norddeutscher Genomics der Mikroorganismen:

Der Göttingen-Greifswald-Verbund hat sich auf dem Gebiet der funktionellen Genomforschung der Mikroorganismen in den vergangenen Jahren sichtbar etabliert. Dank der Initiativen der Professoren Gottschalk und Fritz ist Ende 1997 das **Göttingen Genomics Laboratory (GGL)** gegründet und vom Land Niedersachsen finanziert worden. Gründe für diese Neugründung waren internationale Entwicklungen auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung, die im Jahre 1995 mit der Publikation der ersten vollständigen Genomsequenz eines lebenden Organismus durch Craig Venter und Mitarbeiter ihren Ausgang nahmen. Auch hat Gerhard Gottschalk gemeinsam mit den Professoren Goebel, Pühler, Koller und Laplace vor nahezu zehn Jahren das vom BMBF-geförderte Netzwerk der mikrobiellen Genomforschung begründet. Der enorme Erfolg des Göttinger Genomzentrums, das sich sehr bald über eine höchst erfolgreiche Netzwerkbildung zu einem national und international anerkannten Zentrum entwickelte, ist darin begründet, dass einige Wissenschaftler mit Gerhard Gottschalk an der Spitze schon sehr früh die „Zeichen der Zeit“ erkannten. Darin liegt sicherlich auch begründet, dass Deutschland heute im internationalen Ensemble auf dem Gebiet der funktionellen Genomforschung der Bakterien hervorragend platziert ist. Durch hochrangige Publikationen in Science, Nature und PNAS gehören seitdem die Göttinger Genomforscher zu den erfolgreichsten Mikrobiologen in Deutschland und Europa.

Der nächste Schritt war die von Gutachtern eines großen BMBF-Netzwerkes zur Genomforschung an Mikroorganismen (GenoMik) angeregte Gründung der Technologieplattformen „Göttingen“ (Genomics und Bioinformatik), „Greifswald“ (Proteomics) und „Bielefeld“ (Bioinformatik), um kostenaufwändige Techniken der funktionellen Genomanalyse den Teilnehmern des BMBF-Netzwerkes – verteilt über ganz Deutschland – zur Verfügung zu stellen. Hier entwickelte sich in den vergangenen fünf Jahren eine enge und fruchtbare Zusammenarbeit zwischen Göttingen und Greifswald, die sich in mehr als zehn gemeinsamen Publikationen niederschlug (u. a. in Proteomics, Nature Biotechnology) und z. B. mit dem Research Invention Award der Firma Henkel im Februar 2007 geehrt wurde. Damit war der Grundstein für ein Norddeutsches Zentrum für Mikrobielle Genomics gelegt.

Das im Göttinger Institut für Mikrobiologie und Genetik angesiedelte Laboratorium für Genomanalyse (G2L) hat sich zu einem Zentrum für Kooperationen auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomsequenzierung und -annotation entwickelt. Neben der Zusammenarbeit mit dem Greifswalder Proteomikzentrum waren Mitglieder der Pathogenomik- und BiotechGenoMik-Netzwerke wichtige Partner. So gehen vom G2L aus Sequenzinformationen über zahlreiche pathogene *E. coli*-, *Listerien*- und *Staphylococcus*-Stämme nach Berlin, Münster, Würzburg, München, Gießen, Wernigerode, Tübingen, Bonn, Tel Aviv und Lund. Entsprechend werden für die Biotechnologie wichtige Bakterienstämme im Rahmen von Verbundprojekten bearbeitet, zusammen mit Partnern in Braunschweig, Oldenburg, Bremen, Ulm, München, Hamburg und Kiel. Bilaterale Vorhaben verbinden die Göttinger Wissenschaftler mit Arbeitsgruppen in Kiel, Rostock, Marburg, Frankfurt/ M. und Jerusalem. So nimmt das G2L auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung in Deutschland einen Platz ein, der von keiner anderen vergleichbaren Institution erreicht wird. In Göttingen selbst arbeitet das Genomzentrum auf vielfältige Weise mit dem Göttinger Zentrum für Molekulare Biowissenschaften sowie mit dem Courant-Zentrum für Geobiologie im Rahmen der Exzellenzinitiative zusammen (Abb. 1).

In einer jüngeren Evaluierung norddeutscher Universitäten hat die Biologie in **Greifswald** bei der Einwerbung von Drittmitteln, bezogen auf die Grundausrüstung, den ersten Platz eingenommen. Diese Bilanz geht zu deutlichen Teilen auf die in der Mikrobiologie angesiedelte Proteomics zurück. Dank dieser Drittmittel ist im Mikrobiologischen Institut eines der modernsten und best ausgestatteten Proteomzentren in Deutschland entstanden, das allein auf mehr als ein Dutzend moderne Massenspektrometer zurückgreifen kann.

Insbesondere durch die gezielte Förderung im eben erwähnten BMBF-Projekt GenoMik/ GenoMik-PLUS hat sich ein überregionaler Forschungsverbund zwischen Göttingen und Greifswald herausgebildet, der sich durch die Kombination von Genomics, Bioinformatik und Postgenomics, insbesondere Proteomics, auf dem Gebiet der mikrobiellen Genomforschung international sichtbar etabliert hat.

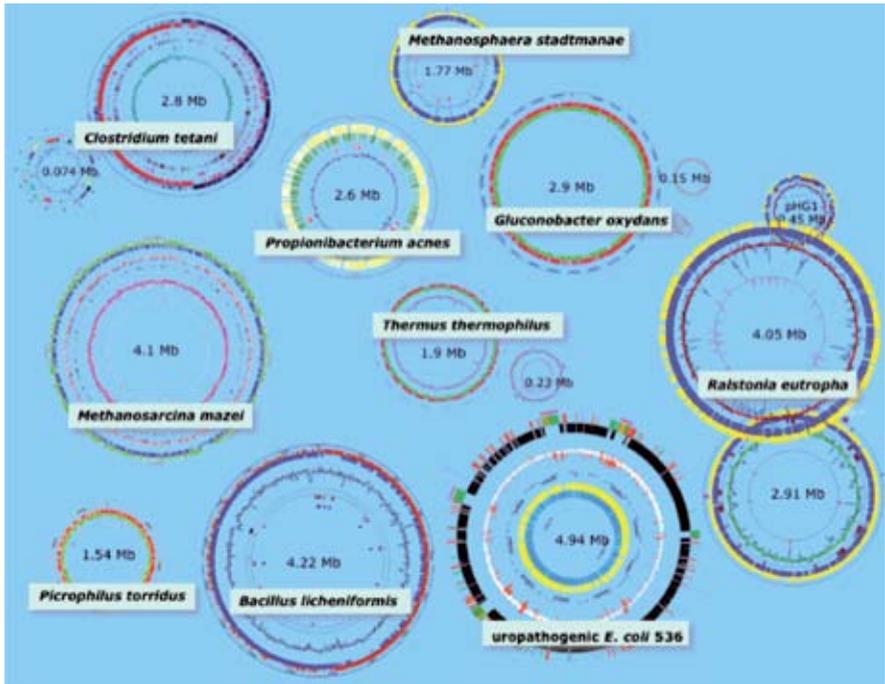
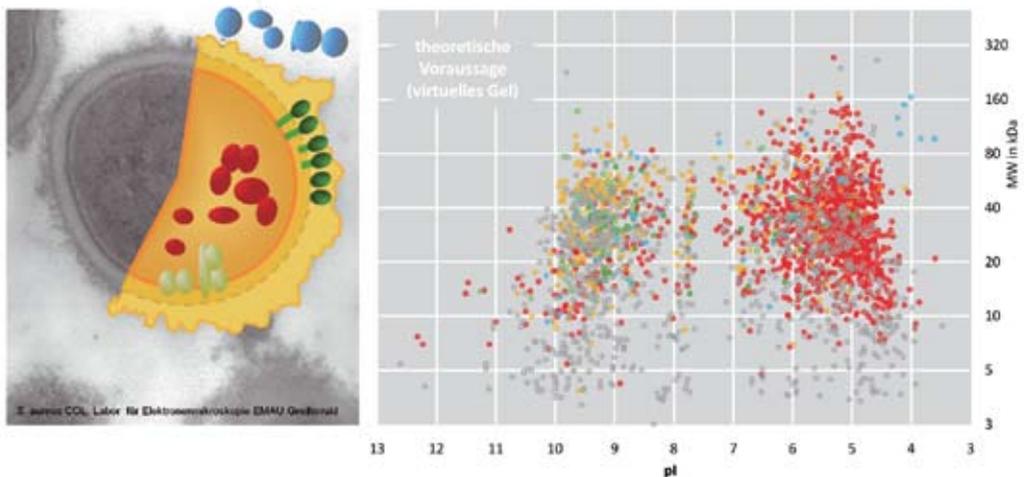


Abb. 1: Bakterielle Genome – sequenziert in Göttingen (Auswahl)

Eine strategische Zielrichtung des **Proteomzentrums in Greifswald**, initiiert und gefördert durch das BMBF-Programm „Zentren für Innovationskompetenz“, besteht darin, mikrobiologische und medizinische Fragestellungen zusammenzuführen, um fakultätsübergreifende Strukturen an der Universität Greifswald zu schaffen. Mit der Pathogenomics ist solch ein Feld mit dem Erreger auf der einen und dem menschlichen Wirt auf der anderen Seite gefunden worden, das das Proteomzentrum in der Mikrobiologie mit der Medizinischen Fakultät verbindet. Das Greifswalder Zentrum fungiert hier als Proteomplattform für mehrere nationale und internationale Verbünde zur Genomics pathogener Bakterien (u. a. BMBF-Zentrum für Innovationskompetenz „FunGene“, Koordinierung des SFB/ TRR34 „Pathophysiology of Staphylococci in the Post-Genomic Era“, Leitung der Proteomplattform im BMBF-Netzwerk „GenoMik-PLUS – GenoMik-Transfer“, Teilnahme an mehr als 10 EU-Projekten). Innerhalb der letzten fünf Jahre sind von den Greifswalder Mikrobiologen in enger Zusammenarbeit mit Partnern in Europa und der ganzen Welt nahezu 150 Arbeiten publiziert worden, womit sie zu den meist zitierten Mikrobiologen und Proteomforschern zählen (Abb. 2).

Der Göttingen-Greifswald-Verbund als ein Ausgangspunkt für die Entwicklung der Funktionellen Genomforschung im norddeutschen Raum

Bereits im BMBF-finanzierten GenoMik-Netzwerk, aber auch im Rahmen weiterer, gemeinsamer Projekte hat sich schon heute ein norddeutscher Verbund der Genomics und Proteomics entwickelt. Vielleicht sollte an dieser Stelle erwähnt werden, dass die Greifswalder Proteomics Anfang der 90er Jahre mit signifikanter Hilfe aus Osnabrück (AG Altendorf) etabliert wurde, in dem die Gruppe auf die Osnabrücker Expertise in der N-terminalen Sequenzierung von Proteinen zurückgreifen konnte. Heute ist die Proteomics eng mit dem HZI in Braunschweig verbunden, mit dem ein Kooperationsvertrag besteht. Dabei hat sich am **Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) in Braunschweig** eine sehr erfolgreiche Institution für Infektionsbiologie herausgebildet, wobei verschiedene Methoden der funktionellen Genomics genutzt werden, um die Erreger-Wirt-Interaktion zu verstehen. Dafür wurden in den vergangenen Jahren erfolgreich Technologien der Funktionellen Genomforschung etabliert, so die Genomsequenzierungstechniken, die Transcriptomics und die Proteomics. Bioinformatische Analysen werden u. a. am Braunschweiger Zentrum für Informationstechnologie (BITZ) mit der TU Braunschweig sowie einer eigenständigen Bioinformatik in Kooperation mit der FH Braunschweig-Wolfenbüttel durchgeführt. Schwerpunkt der Arbeiten am HZI in Braunschweig ist die Aufklärung der molekularen Interaktionen zwischen mikrobiellen Pathogenen und dem Wirt.



Lokalisation	vorausgesagt	exprimiert	identifiziert	%
cytosolische Proteine	1796	1384	1110	80
Membranproteine	579	414	285	69
Lipoproteine	66	44	39	89
Sortasesubstrate	20	9	6	67
Zellwand-assoziierte	35	30	27	90
Extracelluläre Proteine	122	73	57	78
Gesamt	2618	1954	1524	78

Abb. 2: Das vollständige Proteom von *Staphylococcus aureus*, analysiert im Proteomzentrum in Greifswald

Neben der Identifizierung neuer Virulenzfaktoren steht insbesondere deren funktionelle Charakterisierung im Mittelpunkt des Forschungsinteresses. Proteomische Studien der Oberflächen von Pathogenen und Wirt charakterisieren die an der Interaktion unmittelbar beteiligten Proteine.

Besonderes Interesse gilt hier den durch diese Interaktion ausgelösten Signaltransduktionsprozessen, die durch quantitative Analysen von posttranslationalen Modifikationen (z. B. Phosphorylierungen) vorzugsweise auf der Ebene der Signalkomponenten (meist Kinasen) am HZI systematisch erfasst werden können. Die international anerkannte Expertise auf dem Gebiet der mikrobiellen Zellbiologie bildet eine exzellente Grundlage zum funktionellen Verständnis bakterieller Pathogene, beispielsweise von *Listerien* oder pathogenen *E. coli*-Stämmen. Die Arbeiten am HZI Braunschweig im Bereich der funktionellen Genomforschung sind national und international sehr gut vernetzt (z. B. HUGO, PathoGenoMik, ERAnet Pathogenomics, NoE EuroPathogenomics, NGFN u. a.).

Das Leibniz-Institut **Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ)** verfügt über umfangreiche, herausragend dokumentierte und validierte biologische Ressourcen (Lebendmaterial, genomische DNA). Damit ist die DSMZ in der einzigartigen Position, gut charakterisierte neue bakterielle Modellsysteme für die Genom- und Wirkstoffforschung zur Verfügung zu stellen und damit zur derzeitigen Schwerpunktbildung am Forschungsstandort Braunschweig beizutragen. Basierend auf der bereits vorhandenen Expertise wird im Rahmen einer umfassenden Neustrukturierung derzeit (1) eine Plattform für Genomsequenzierung (next generation sequencing) und (2) eine Abteilung für Bioinformatik an der DSMZ etabliert. Beide Einheiten ließen sich hervorragend als zentrale Bausteine in ein zukünftiges norddeutsches Zentrum für Mikrobielle Genomforschung einbringen. Die derzeit laufenden Genomanalysen erfolgen in engen Kooperationsprojekten mit norddeutschen (SFB-TR 51), europäischen (MICROME, EMbaRC) und internationalen (GEBA-JGI, GBRCN) Partnern.

Am gleichen Standort etabliert sich an der **TU Braunschweig** gemeinsam mit dem HZI ein Zentrum für Systembiologie der Mikroorganismen (BRICS), wofür insbesondere die Expertise in Metabolomics und Fluxomics sowie Bioinformatik sichtbar ausgebaut wurde. Verschiedene Datenbanken und Bioinformatikwerkzeuge werden an der TU nicht nur gepflegt, sondern darüber hinaus auch selbst entwickelt. Über die letzten Jahre hinweg, initiiert durch das Braunschweiger BMBF Bioinformatik-Verbundprojekt „Intergenomics“ (2001–2007) wurde an der TU Braunschweig in enger Kooperation mit dem HZI eine Systembiologie-Plattform etabliert und ausgestattet. Diese Aktivitäten münden nun in den Bau des gemeinsamen Systembiologiezentrums BRICS. Gleichzeitig ist es den Arbeitsgruppen der TU gelungen, sich als Systembiologieplattform in einer Reihe attraktiver Verbundprojekte der DFG, des BMBF und der EU/ ESF (z. B. PathoGenoMik, ERAnet Pathogenomics, SPP 1316, SFB 578, verschiedener Forschergruppen, BaCell-SysMO, Bioindustrie 2021 u. a.) zu etablieren. Eine Schwerpunktsetzung im Bereich der Analyse von Bakterien in Infektion, Ökologie und Biotechnologie zeichnet sich ab. Eine Anknüpfung zur Naturstoffforschung mit dem HZI wird gerade umgesetzt. Die Arbeiten sind bewusst sehr komplementär zu den Aktivitäten im HZI angesiedelt.

Für verschiedene Aspekte der Pathogenomics sind noch zwei Institute der Leibniz-Gemeinschaft zu erwähnen, das **Bernhard-Nocht-Institut in Hamburg** sowie das **Forschungszentrum Borstel** (eine Darstellung des wissenschaftlichen Profils findet sich im Teil 3 des Berichts). Auf zwei Aspekte, die für die Netzwerkbildung in Norddeutschland wichtig sind, sei bereits hier verwiesen:

Das Forschungszentrum Borstel hat die Techniken zur Darstellung des Lipidoms entwickelt. Neben dem Transcriptom und Proteom sind das Lipidom und das Glycom wichtige Ausdrucksformen der Biologie einer Zelle oder eines Organismus, die Rückschlüsse auf physiologische bzw. pathogene Prozesse erlauben. Das Forschungszentrum Borstel hat eine Plattform aufgebaut, die es gestattet, Lipide und Glykolipide aus biologischen Materialien zu isolieren und detailliert zu analysieren. Durch die hohe Massengenauigkeit in Kombination mit innovativen Separationsmethoden und selbstentwickelten Auswerteprogrammen können komplexe Lipidmuster von Organen und Zellpopulationen, aber auch von subzelluläre Fraktionen wie Membrandomänen und Organellen quantitativ identifiziert werden. Die Lipidomics-Plattform steht für Kooperationsprojekte zur Verfügung.

Das Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin nimmt derzeit in der „Wirtsgenomik“, d.h., der Erforschung der genetischen Empfänglichkeit bzw. Resistenz des Menschen gegenüber Infektionskrankheiten, eine national führende Rolle ein und ist international konkurrenzfähig, wie jüngste Publikationen in Nature und Nature Genetics belegen. Im Vordergrund stehen Untersuchungen von Kandidaten-Genen und genomweite Assoziationsstudien bei Tuberkulose und Malaria.

Ein erfolgreiches Netz zwischen Bremen, Oldenburg, Braunschweig und Greifswald mit engen Verbindungen zum Genomzentrum in Göttingen etabliert sich zurzeit auf dem Gebiet der **Genomics mariner Mikroorganismen**. Diese Entwicklung, die von der Gruppe um R. Amann am **MPI für Marine Mikrobiologie** begründet und koordiniert wird, geht auf ein BMBF-Netzwerk „REGX: Funktionelle Genomanalyse mariner Mikroorganismen“ zurück, der Ausgangspunkt für den Aufbruch in die Umwelt-Genomforschung im Jahre 2000.

REGX erwies sich international richtungweisend in der Umweltmikrobiologie und als strukturbildend für den Nordwesten. Es kam zur Einrichtung der Abteilung Molekulare Ökologie am MPI Bremen in 2000 (Amann), der AG Mikrobielle Genomik am MPI Bremen in 2003 (Glöckner) und der AG Allgemeine und Molekulare Mikrobiologie am **Institut für die Chemie und Biologie des Meeres (ICBM)** Oldenburg in 2006 (Rabus). REGX diente auch der Netzwerkbildung in Norddeutschland: Das Genomzentrum Göttingen war Partner in REGX I und die Greifswalder Proteomik Partner in REGX II. Im Anschluss an REGX konnten zwei weitere Verbundprojekte (MIMAS und SFB-TRR 51) zur marinen Genomik in Norddeutschland etabliert werden. Auf der EU-Ebene folgten die Initiierung, Koordination und Leitung des „microbial nodes“ im **NoE Marine Genomics Europe** (2004-2008) sowie die Teilnahme an zahlreichen anderen EU-Projekten (EST; MAMBA, NEST MetaFuntions, Euroceans usw.).

Das BMBF-geförderte **MIMAS** (Microbial Interactions in Marine Systems) Verbundprojekt (Laufzeit: 2008–2011; Koordinatoren: Rudolf Amann und Thomas Schweder) zielt

darauf ab, neue molekularbiologische Methoden für die Bestimmung komplexer Metatranskriptome und Metaproteome in marinen mikrobiellen Gemeinschaften zu entwickeln. Beteiligte Standorte sind Bremen (MPI, AWI, JUB, Ribocon), Rostock (IOW) und Greifswald (Universität, IMaB, Decodon). Schwerpunkte in MIMIAS liegen auf den Bereichen Ökosystemanalyse, mikrobielle Diversität, Metatranskriptomik und Bioinformatik.

Der vom Oldenburger ICBM vorbereitete **SFB-TR 51** (bewilligt im Dezember 2009) hat sich zum Ziel gesetzt, durch einen systembiologischen Ansatz (kombiniert mit Ökologie, Physiologie und Chemie) den Habitaterfolg der in marinen Ökosystemen vorherrschenden *Roseobacter*-Gruppe zu verstehen. Beteiligte Standorte sind Oldenburg (ICBM), Braunschweig (TU, DSMZ und HZI) und Göttingen (G2L). Vorbereitende Genomsequenzierungen und funktionelle Analysen für dieses Projekt werden zurzeit vom Land Niedersachsen an allen drei Standorten gefördert. Ebenfalls am ICBM wird in der AG um Ralf Rabus ein Proteomlaboratorium etabliert, um durch quantitative Proteomics die Dynamik metabolischer und zellulärer Netzwerke mariner Bakterien in Antwort auf veränderte Umweltbedingungen zu erforschen.

Insgesamt hat sich die Mikrobiologie in Norddeutschland durch diese erstmalige **Integration von mariner mikrobieller Genomik mit Physiologie und Diversitätsforschung** ein international sichtbares Alleinstellungsmerkmal erarbeitet und leistet damit einen wichtigen Beitrag zur **Erdsystemforschung**, als Schwerpunkt in der Forschungslandschaft des Nordwesten und des **Konsortiums Deutsche Meeresforschung e. V. (KDM)**.

Die Biologie hat in den letzten Jahren einen nachhaltigen Wandel durchlaufen. Standen früher meist einzelne Experimente im Vordergrund, sind es heutzutage zunehmend Hochdurchsatztechnologien, die den Arbeitsablauf prägen. Speziell in der Genomforschung hat die Einführung von hochparallelen Sequenziertechnologien (NGS) zu einem massiven Anstieg der Datenmengen geführt. Ausgewiesene bioinformatische Arbeitsgruppen haben sich im Norden Deutschlands an mehreren Standorten entwickelt, so in Braunschweig (TU, DSMZ), in Göttingen und Bremen. Allerdings ist ein weiterer Ausbau der Bioinformatik dringend geboten. Bemerkenswert ist, dass es gerade die marine Forschung ist, die mit zu den größten Datenproduzenten zählt und mittels NGS bald in den „astronomischen“ Bereich von 10¹³–10¹⁵ bp vorstößt. Hervorstechende Beispiele sind dabei das von Craig Venter durchgeführte „Global Ocean Sampling“, sowie die „Marine Microbiology Initiative“ der Gordon und Betty Moore Foundation.

Das MPI für marine Mikrobiologie in Bremen hat mit der Gründung der Arbeitsgruppe für mikrobielle Genomik und Bioinformatik unter der Leitung von F.O. Glöckner in 2003 eine national und international sichtbare Einheit im Bereich Bioinformatik geschaffen.

Die wachsenden und zunehmend komplexer und heterogener werdenden Datenmengen übersteigen jedoch die Kapazität der Arbeitsgruppe. Es ist deshalb geplant, in Bremen ein eigenständiges Institut für marine Bioinformatik mit enger Anbindung an die ELIXIR Infrastruktur der EU zu gründen. Das Institut versteht sich dabei als Bindeglied zwischen den norddeutschen Projektpartnern (z. B. MPI-Bremen, AWI-Bremerhaven, Marum, IOW Rostock-Warnemünde, Greifswald) und den bioinformatischen Infrastrukturen der EU (z. B. EBI Hinxton). Seine Aufgaben werden sowohl die Prozessierung, Speicherung und Visualisierung von großen Datenmengen als auch das Vorhalten spezialisierter Datenbanken und Softwaretools für die marine Biodiversitäts- und Genomforschung sein. Ein detailliertes Konzept wird derzeit zwischen MPI-Bremen/ MPG, AWI/ Helmholtz, Universität und Land Bremen, BMBF und der EU-Ebene (EBI-ELIXIR; EMBRC) erarbeitet. Eine enge Kooperation mit den existierenden und zukünftigen Technologieplattformen für mikrobielle Genomforschung in Deutschland ist dabei Teil des Konzepts.

Neben den Zentren in Göttingen, Greifswald, Braunschweig und Bremen gibt es – verteilt über Norddeutschland – weitere, sehr erfolgreiche mikrobiologische Arbeitsgruppen, die Techniken der mikrobiellen Genomics einsetzen, um gezielt Fragen der Physiologie, Pathophysiologie oder Biotechnologie von Mikroorganismen zu adressieren (so in **Hamburg, Hamburg-Harburg, Bremen, Kiel, Oldenburg, Braunschweig, Hannover, Osnabrück und Rostock**), wobei die mikrobielle Genomics hier nicht im Mittelpunkt steht, sondern eher als Methode zur Lösung physiologischer und pathophysiologischer Fragen eingesetzt wird. Eine ausführliche Darstellung der Forschungsprofile der erfolgreichsten mikrobiologischen Gruppen in Norddeutschland, die Methoden der mikrobiellen Genomics anwenden, findet sich im Teil 3 des Berichts.

4.1.2 Länderübergreifende Kooperationen und weitere Aspekte

Die norddeutschen Zentren der mikrobiellen Genomics sind deutschlandweit und über die Ländergrenzen hinaus mit europäischen und anderen Partnern eng vernetzt. So sind die Mikrobiologen in verschiedene, vom BMBF finanzierte translationale Netzwerke, die die Pathogenomics einschließen, oder in Verbundprojekte der DFG bzw. EU (6. und 7. Rahmenprogramm) integriert, woraus eine Vielzahl gemeinsamer Publikationen resultierte.

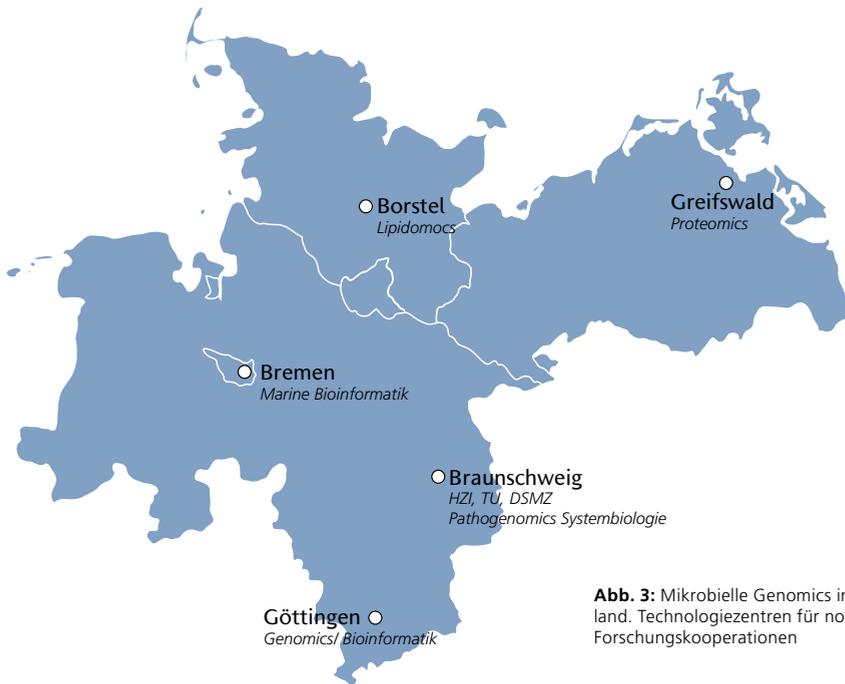


Abb. 3: Mikrobielle Genomics in Norddeutschland. Technologiezentren für norddeutsche Forschungsk Kooperationen



Abb. 4: Mikrobielle Genomics in Norddeutschland. Standorte mit Arbeitsgruppen, die auf Expertisen der Technologiezentren zurückgreifen (Profil der Arbeitsgruppen siehe Teil 3 des Berichts)

4.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Mikrobiellen Genomforschung

4.2.1 Potentielle Themen des perspektivischen Schwerpunktes

Die zukünftigen Forschungsthemen sollten sich aus den in Norddeutschland vorhandenen Expertisen, aus landesspezifischen Interessen sowie aus aktuellen internationalen Entwicklungen ergeben. In Norddeutschland wird an zahlreichen Standorten eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Themen bearbeitet, die hier nicht lexikalisch aufgeführt werden können und sollen (siehe Forschungsprofile im Teil 3 des Berichts). Aus den oben genannten Gründen kristallisieren sich für Norddeutschland insbesondere fünf große Felder in der Mikrobiellen Genomforschung heraus, deren gezielte Weiterentwicklung für den norddeutschen Raum von wissenschaftspolitischer und strategischer Bedeutung wäre, da sie gute Voraussetzungen für eine stärkere internationale Sichtbarkeit bieten. Zunächst sollten die vor allen Dingen in Norddeutschland konzentrierten Technologieplattformen der funktionellen Genomforschung weiter stabilisiert werden. Mit Hilfe dieser Technologieplattformen können die Pathogenomics, die Systembiologie von Mikroorganismen, die Umweltgenomics mit dem Schwerpunkt „Marine Genomics“ sowie die Genomics industrieller Mikroorganismen als Schwerpunktgebiete für Norddeutschland zielstrebig ausgebaut werden.

Ausbau und Stabilisierung der Technologieplattformen für die Mikrobielle Genomforschung

Die Technologien der Funktionellen Genomforschung sind sehr kostenintensiv, so dass sich einzelne Universitätsinstitute keine eigene Proteomzentren mehr leisten können. Der internationale Trend geht daher in Richtung einer Gründung von Kompetenzzentren für Genomics oder Proteomics, die nicht als Dienstleister, sondern eher als wissenschaftliche Kooperationspartner potentiellen Nutzern und Anwendern zur Verfügung stehen. Diesem Trend ist auch in Norddeutschland mit dem Genomzentrum in Göttingen und dem Proteomzentrum in Greifswald gefolgt worden. Zentren für Metabolomics/ Systembiologie oder Imaging-Techniken bilden sich in Braunschweig und solche für Structural Genomics der Mikroorganismen in Hamburg und Braunschweig heraus. Das Vorhandensein dieser auf Mikroorganismen konzentrierten Technologiezentren, die, von Bielefeld abgesehen, im norddeutschen Raum konzentriert sind, ist eine große Chance, um die Sichtbarkeit der norddeutschen Biowissenschaften und Medizin weltweit zu erhöhen. Dabei ist schon die Erhaltung der Leistungsfähigkeit der Zentren eine große Herausforderung, um den internationalen Neuentwicklungen nicht nur auf dem Gerätemarkt standhalten zu können.

Die vorhandenen Technologien sollten als Wettbewerbs- und Standortvorteil in erster Linie eingesetzt und genutzt werden, um in Kooperation mit Partnern in den folgenden vier Wissenschaftsfeldern, die als besonders förderwürdig für den

norddeutschen Raum vorgeschlagen werden, internationale Spitzenleistungen zu erbringen. Dafür sind die Technologiezentren in Göttingen, Greifswald, Braunschweig und Bremen gezielt auszubauen.

Pathogenomics/ Pathoproteomics

Wegen der zunehmenden Bedeutung von Infektionskrankheiten (siehe unter 1. „Infektion und Immunität“) ist es nötig, den Stellenwert der Infektionsforschung in Deutschland zu erhöhen, vorhandene Arbeiten zu koordinieren sowie zukünftige Aktivitäten strategisch zu planen. An solchen Bemühungen müssen die mikrobielle Genomics und die Pathogenomics in Norddeutschland wesentlich beteiligt sein. Wegen der Dominanz mikrobieller Genomics im Norden besteht hier ein strategisches Zukunftsfeld und eine große Chance, die es zu nutzen gilt. Folgende Themen sind für einen gezielten Ausbau des Themas in Betracht zu ziehen:

- Ausbau der Technologieplattformen in Göttingen und Greifswald für Hochdurchsatz-Genomics und Hochdurchsatz-Proteomics neuer Erreger (einschließlich Pan-Genomics, Metagenomics und Metaproteomics),
- Analyse der Genexpression (Transcriptomics, Proteomics und Metabolomics) unter Infektionsbedingungen,
- Proteomics, Proteogenomics und Immunoproteomics zur Charakterisierung des Virulenzpotentials pathogener Bakterien einschließlich neuer Vakzinierungsstrategien,
- Erreger-Wirt-Interaktion in der Postgenomic-Ära,
- neue Targets und neue Antiinfectiva,
- Ausbau der Bioinformatik für die Pathogenomics/ Infektionsbiologie.

Systembiologie bakterieller Modellsysteme

In Norddeutschland haben sich einige Zentren der Systembiologie von Bakterien entwickelt, insbesondere in Braunschweig (HZI und TU), Göttingen, Greifswald sowie Rostock. Die beteiligten Arbeitsgruppen sind in ganz verschiedene internationale Projekte zur Systembiologie (SysMO, BaSysBio, SFB/ TR 34, SFB/ TR 51 u. a.) eingebunden. Ein Schwerpunkt zur Systembiologie der Mikroorganismen entwickelt sich insbesondere in Braunschweig.

Im Zusammenhang mit der besonderen Stärke in den Pathogenomics wäre zu überlegen, ob ein norddeutsches Verbundprojekt zur Systembiologie eines typischen pathogenen Modellorganismus initiiert werden sollte, wobei *Pseudomonas aeruginosa* (Braunschweig, Hannover) oder *Mycobacterium tuberculosis* (Borstel, Braunschweig, Greifswald) geeignete Modellorganismen wären.

Umweltgenomics/ Marine Genomics/ Klimawandel

Der globale Wandel und die damit einhergehenden Änderungen im System Erde werden mehr und mehr zu einem bestimmenden politischen Thema der Zukunft.

Auch für die Nord- und Ostsee wird seit Jahren ein kontinuierlicher Temperaturanstieg beobachtet, gleichzeitig hat aber auch die Phosphatbelastung der Küstengewässer über die letzten Jahrzehnte auf Grund großer politischer Anstrengungen in der Gewässerreinigung stark abgenommen. Um Auswirkungen dieses ständigen Wandels auf der Ökosystemebene zu verstehen, muss man analysieren, aus welchen Organismen sich die Lebensgemeinschaften zusammensetzen und wie die verschiedenen Arten untereinander und mit der unbelebten Umwelt interagieren. Die marine Genomics ermöglicht es – dank der Entwicklung in den Bereichen Sequenzierung, vergleichender Genomics und Bioinformatik und Hochdurchsatztechnologien – die biologische Vielfalt und ihre räumliche wie zeitliche Dynamik mit nie dagewesener Präzision zu beschreiben. Ein zentrales Ziel ist dabei, die große Bedeutung der Mikroorganismen für die Stoffkreisläufe der Meere zu verstehen. Verschiebungen der Artenzusammensetzung wie die Einwanderung neuer, potentiell für die Gesundheit des Menschen bedeutender Arten (z. B. pathogene *Vibrio* spp.) oder Störungen der Stoffkreisläufe können im Detail verfolgt werden. Diese wichtigen Veränderungen im Meer sind insbesondere mit den Methoden der Metagenomics (bis zur Metaproteomics) im Zusammenwirken mit der Analyse von Stoffkreisläufen zu erfassen. Es versteht sich von selbst, dass ein solcher Forschungsschwerpunkt in Deutschland im norddeutschen Raum etabliert werden sollte, zumal hier Institutionen zur marinen Mikrobiologie (MPI Bremen, AWI Bremerhaven, IOW Rostock-Wanemünde, Universitäten Oldenburg, Kiel, Hamburg und Greifswald) konzentriert vorliegen. Eine enge Kooperation der Einrichtungen zur marinen Mikrobiologie mit den Technologiezentren in Göttingen und Greifswald kann mit relativ geringen Investitionen zur Etablierung eines weltweit sichtbaren Forschungsverbundes in Norddeutschland führen.

Die 2007 gegründete Arbeitsgruppe „Marine Genomics“ des Konsortiums Deutsche Meeresforschung e. V. (KDM) hat im Positionspapier „Marine Genomik Deutschland – Genomforschung im und am Meer“ (I) die „genombasierte Erdsystemforschung“, (II) die Erforschung von Infektionsbarrieren und toxischen Algen im Bereich „Gesundheit und Ernährung“ und (III) die „blaue“ Biotechnologie mit dem Ziel der industriellen Nutzung der marinen Diversität als zukünftige Schwerpunkte der deutschen marinen Genomforschung identifiziert.

Functional Genomics industrieller Mikroorganismen:

Insbesondere im BMBF-finanzierten Netzwerk GenoMik und GenoMik-PLUS, aber auch im Programm „Bioindustrie 2021“ u. a. haben sich Forschungsverbünde mit der deutschen Industrie mit dem Ziel herausgebildet, die neuen Erkenntnisse aus der Funktionellen Genomforschung für die mikrobiologische Industrie und weiße Biotechnologie nutzbar zu machen. In der Funktionellen Genomforschung steckt ein großes Innovationspotential, das zurzeit nur in Ansätzen genutzt wird, beispielsweise im Monitoring und in der Kontrolle von Bioprozessen, die von Mikroorganismen abhängig sind, in der Entwicklung umweltfreundlicher und nachhaltiger industrieller Prozesse für die Chemie-, Pharma- und Lebensmittelindustrie oder in der Entdeckung neuer Leistungen von Mikroorganismen, die für industrielle Zwecke genutzt werden können. Schließlich gibt es über die marine („blaue“) Biotechnologie eine direkte Verbindung zur marinen Genomics, wobei das Potential der marinen Ökosysteme

der biotechnologischen Anwendung erschlossen werden soll. Zurzeit ist ein BMBF-gefördertes Netzwerk GenoMIK-Transfer aktiv, das die Ressourcen der mikrobiellen Genomics für die Industrie aufbereiten soll und an dem die Technologieplattformen Göttingen und Greifswald, die Technischen Universitäten Hamburg-Harburg und Braunschweig sowie die Universität Kiel beteiligt sind.

Um das Potential der mikrobiellen Genomforschung auch für eine technisch industrielle Anwendung zu nutzen, wird eine Allianz mit dem Verein Industrielle Biotechnologie Nord (IBN e. V.) und dem Z-Labor an der TU Hamburg-Harburg angestrebt. IBN bündelt die Aktivitäten der norddeutschen Bundesländer Schleswig-Holstein, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Bremen und Niedersachsen auf dem Gebiet der industriellen (weißen) Biotechnologie. Durch die engen Industriekontakte kann IBN die Brücke zwischen Grundlagenforschung und industrieller Anwendung schlagen. Das Z-Labor hält eine umfangreiche Infrastruktur bereit. Darüber hinaus befindet sich an der Universität Hamburg im Labor von Wolfgang Streit eine große Sammlung an Metagenombanken, die zusammen mit den Genombanken in Hamburg-Harburg eine wertvolle Ressource für die Biotechnologie darstellen.

Ziel wird es sein, Know-how und Gerätschaften, die durch die BMBF-Aktivitäten in den letzten Jahren generiert und angeschafft wurden, weiterhin effizient zu nutzen und Wege aufzuzeigen, wie die zahlreichen Grundlagenerkenntnisse in eine wirtschaftliche Anwendung überführt werden können. Dies ist notwendig, um Norddeutschland zukunftsfest zu machen und hochqualifizierte Arbeitsplätze zu schaffen.

4.2.2 Stellung und Bezüge des geplanten Schwerpunktes zu den übrigen Themenbereichen der Strukturanalyse

Die mikrobielle Genomforschung ist, wie bereits ausgeführt, mit der Infektionsforschung und mit der Strukturbioogie, soweit sie sich mit Mikroorganismen beschäftigt, eng verbunden. Zweifellos gehört die mikrobielle Genomforschung mit den Facetten: Mikrobielle Genomics in Göttingen, der Genomics, Bioinformatik und Ökologie mariner Bakterien in Bremen, der mikrobiellen Proteomics in Greifswald, der Pathogenomics und Systembiologie in Braunschweig sowie der Strukturellen Proteomics in Hamburg, Lübeck und Braunschweig zu den strukturbestimmenden Feldern der Biowissenschaften in Norddeutschland. Insbesondere in Genomics, Proteomics und Metabolomics haben sich Technologieplattformen international sichtbar etabliert, die bereits heute einem größeren Kreis von Nutzern zur Verfügung gestellt werden, nicht als Serviceeinheit, sondern als Netzwerke wissenschaftlicher Kooperationen. Ein neues Netz zur Structural Genomics entsteht in Hamburg mit dem „Centre of Structural Systems Biology“ (CSSB). Da die Techniken der Genomics, Proteomics und Structural Proteomics zu den kostenintensivsten der Biowissenschaften gehören, ist der Aufbau eines solcher Zentrums folgerichtig.

In Anbetracht der Konzentration von Technologieplattformen der mikrobiellen Genomforschung im Norden Deutschlands läge es auf der Hand, dieses Netzwerk gezielt auszubauen, um dem Wissenschaftsstandort „Norddeutschland“ sichtbar zu stärken und international noch besser zu platzieren. Da in Norddeutschland ein

ebenso sichtbarer Verbund auf dem Gebiet der Infektionsforschung besteht, wäre es höchst attraktiv und lohnend, die Mikrobielle Genomforschung, die die Structural Genomics einschließt, mit der Infektionsbiologie über die Pathogenomics enger zu verbinden, um die etablierten Technologien der Mikrobiellen Genomics der Infektionsbiologie in Norddeutschland nutzbar zu machen. Ein erster Schritt in diese Richtung ist die gemeinsame Bearbeitung von Projekten der Pathogenomics in Göttingen, Greifswald, Braunschweig, Hannover, Borstel, Rostock und Hamburg im Rahmen eines seit fast zehn Jahren geförderten BMBF-Netzwerkes, das aktuell neu ausgeschrieben wurde (BMBF-Netzwerk Infection Genomics).

Die Technologien der funktionellen Genomforschung sind wichtiger Bestandteil einer modernen Infektionsbiologie. Unter Berücksichtigung der aktuellen wirtschaftlichen Situation wäre es höchst effektiv und kostengünstig, im Zuge der Definition von Forschungsschwerpunkten in Norddeutschland die enormen Ressourcen der mikrobiellen Genomics den norddeutschen infektionsbiologischen Forschungsgruppen zur Verfügung zu stellen. Dies würde sowohl die in Norddeutschland vorhandenen Einrichtungen der mikrobiellen Genomics als auch der Infektionsbiologie signifikant stärken und weltweit wettbewerbsfähiger machen. Nach einem solchen Konzept könnten z. B. die HGF- oder Leibniz-Institute der mikrobiellen Genomics und Infektionsbiologie (Braunschweig, Borstel, Hamburg, Jena, Rostock-Warnemünde) schon heute auf die Zentren der Mikrobiellen Genomics in Göttingen, Greifswald, Braunschweig und Hamburg und auf die dort vorhandenen Technologien zurückgreifen. **Ein erster Schritt in diese Richtung war die Erarbeitung eines Konzeptes für die Errichtung eines Institutes für Mikrobielle Genomforschung an zwei Standorten (Göttingen und Greifswald).** Darüber hinaus könnte sofort mit einem ersten norddeutschen Modellprojekt für eine solche Netzwerkbildung, das beispielhaft die Schwerpunktthemen Mikrobielle Genomforschung, Infektionsbiologie und Strukturbiologie miteinander verbindet, begonnen werden. Die Tuberkuloseforschung hat in Norddeutschland eine gute Tradition, insbesondere durch die Untersuchungen zur Zellbiologie und Infektionsbiologie in Borstel und Hannover sowie zur Strukturbiologie am DESY in Hamburg. Durch einen stärkeren Zugriff dieser Gruppen auf die Proteomics in Greifswald sowie auf die Metabolomics/ Fluxomics in Braunschweig könnte ein weltweit einzigartiges Konsortium zur Systembiologie von *Mycobacterium tuberculosis* entstehen mit dem Ziel, eine neue Qualität im Verständnis und der Bekämpfung einer der wieder bedrohlichsten Infektionskrankheiten zu erreichen.

4.2.3 *Ein Forschungsneubau zur Mikrobiellen Genomics in Norddeutschland wäre der folgerichtige Schritt.*

Es sei noch einmal deutlich festgestellt: Die Mikrobiellen Genomics gehören seit dem Jahr 1995 zu den weltweit bestimmenden Gebieten der Biowissenschaften und haben in den vergangenen zehn Jahren mit epochemachenden Entdeckungen und Aktionen auf sich aufmerksam gemacht, sei es die Erforschung der Metagenome der Meere oder die Synthese (bzw. der Nachbau) einfacher Organismen im Laboratorium von Craig Venter. Neuentwicklungen der mikrobiellen Genomics werden nicht nur die Wissenschaftslandschaft der Zukunft verändern, sie haben enorme

Auswirkungen auf ganz unterschiedliche Zweige der Wirtschaft und der Gesellschaft, von der Gesundheit der Menschen über die Fragen des Klimawandels bis zu den verschiedenen Facetten der Biotechnologie, die synthetische Biologie eingeschlossen. verschiedenen Facetten der Biotechnologie, die synthetische Biologie eingeschlossen. Dieses enorme wirtschaftliche Innovationspotential der Mikrobiellen Genomics, die Synthetische Biologie eingeschlossen, wird heute erst in Ansätzen genutzt. Sichtbares Zeugnis dieser generellen Entwicklung sind die zahlreichen, weltweit verbreiteten Neugründungen von Instituten, die sich dieser Thematik verschrieben haben. Vergleichbares gibt es bisher in Deutschland (immer) noch nicht, obwohl sich gerade Deutschland einen Namen als Pionier der mikrobiellen Genomics gemacht hat. Die erfolgreichen norddeutschen Gruppen, die sich vorrangig der mikrobiellen Genomics widmen, sind noch in mehreren Einrichtungen der Universitäten, der Leibniz- oder Helmholtz-Gemeinschaft verstreut.

Aus wissenschaftsstrategischer Sicht und unter Berücksichtigung der norddeutschen Ressourcen wäre die Errichtung einer tragfähigen wissenschaftlichen Institution zur Funktionellen Genomics der Mikroorganismen mit einer engen Verbindung zur Pathogenomics/ Infektionsbiologie, zur marinen Genomics und zur Strukturbiologie im Norden Deutschlands eine zweifellos weitsichtige, dennoch längst fällige Entscheidung, die die Akzeptanz und Sichtbarkeit norddeutscher Lebenswissenschaften in der ganzen Welt erheblich erhöhen würde.

Die Voraussetzungen dafür sind gerade im Norden wie an keiner anderen Stelle in Deutschland gegeben, insbesondere mit dem Genomzentrum in Göttingen, dem Ausbau von Braunschweig zu einem tragfähigen Wissenschaftsstandort der Infektionsbiologie, Systembiologie und Umweltgenomics sowie dem einzigartig ausgestatteten Proteomzentrum in Greifswald. Ein solches Zentrum könnte nicht nur für sich weltweit ausstrahlen, sondern die Netzwerkbildung in Norddeutschland, aber auch in den anderen Teilen Deutschlands und darüber hinaus in Europa systematisch vorantreiben. Damit erhielten die beteiligten Gruppen Zugang zu Technologien, die für den weiteren Fortschritt der Wissenschaft auf den einzelnen Gebieten der mikrobiellen Genomforschung unumgänglich sind und die damit den Gruppen einen enormen internationalen Wettbewerbsvorteil verleihen könnte, insbesondere auf den beiden Kerngebieten Pathogenomics und Marine Genomics/ Umweltgenomics. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass eine solche Institution den in Frage kommenden Hochschulstandort nachhaltig stärken würde mit enormen Auswirkungen auf die Ausbildung von Studierenden auf einem der zukunftsträchtigsten Felder der modernen Lebenswissenschaften.

Zweifellos sollte eine solche Institution in Niedersachsen angesiedelt sein, schon wegen der beiden in der Mikrobiellen Genomics etablierten Standorte Göttingen und Braunschweig (mit Ausstrahlung nach Hannover). Angesichts der Dimension des Vorhabens und der deutschlandweiten Ausstrahlung sollte eine gemeinsame Finanzierung von Bund und Land angestrebt werden.

Ein solches Zentrum würde sich auf Genomforschung und Bioinformatik konzentrieren, die in Greifswald einmalig ausgestattete, sehr kostenintensive Proteomtechnologie sollte nicht noch einmal in Norddeutschland etabliert werden. Dafür muss geprüft werden, über welches Finanzierungsmodell die Greifswalder Proteomplattform dem Zentrum in

Niedersachsen angeschlossen und den außeruniversitären Arbeitsgruppen Norddeutschlands zugänglich gemacht werden kann. Die Universität Greifswald allein kann einer solchen Aufgabe, Kooperationspartner in Sachen mikrobieller Proteomics für den norddeutschen Raum zu sein, nicht aus eigener Kraft nachkommen. Ein geplanter Forschungsbau für Mikrobielle Proteomics/ Genomics, der Flächen für außeruniversitäre Gruppen bereit hält und der über die HGF-/ Leibnitzgemeinschaft kofinanziert wird, wäre ein Lösungsweg (alternativ die Ansiedlung einer außeruniversitären Arbeitsgruppe. Eine enge Interaktion mit einem in Bremen geplanten Institut für Marine Bioinformatik wäre zudem zwingend notwendig. Ein solches Institut würde die koordinierende Rolle von Bremen mit dem Ziel, die norddeutschen Standorte der marinen Genomics von Oldenburg bis Greifswald enger miteinander zu verbinden, signifikant stärken, zumal der Bedarf an leistungsfähiger, spezifischer Bioinformatik in der marinen Genomics besonders groß ist. Ein erstes, sicher nur vorläufiges Konzept für die Errichtung eines Zentrums für Mikrobielle Genomics in Norddeutschland einschließlich eines Stufenplans befindet sich in den Anlagen 1 und 2 (siehe auch Abb. 5).

Erster und folgerichtiger Schritt sollte die Einrichtung einer Koordinierungsstelle in Form eines eingetragenen Vereins „Zentrum für Mikrobielle Genomforschung e. V.“ sein, der alle weiteren Schritte koordiniert. Die beiden wichtigsten Aufgaben seien hervorgehoben: Kurzfristig sollten neue Verbundprojekte initiiert werden, um die im Norden vorhandene Expertise in Genomics/ Proteomics für die Bearbeitung innovativer Projekte, die bisher einer experimentellen Bearbeitung verschlossen blieben, zu ermöglichen. Das würde den beteiligten Gruppen einen deutlichen Wettbewerbsvorteil bringen (siehe Modellprojekt „Systembiologie von Mycobacterium“). Längerfristig sollte als zentrale strategische Aufgabe die Vorbereitung des geplanten Zentrums für Mikrobielle Genomforschung in Norddeutschland im Mittelpunkt stehen.

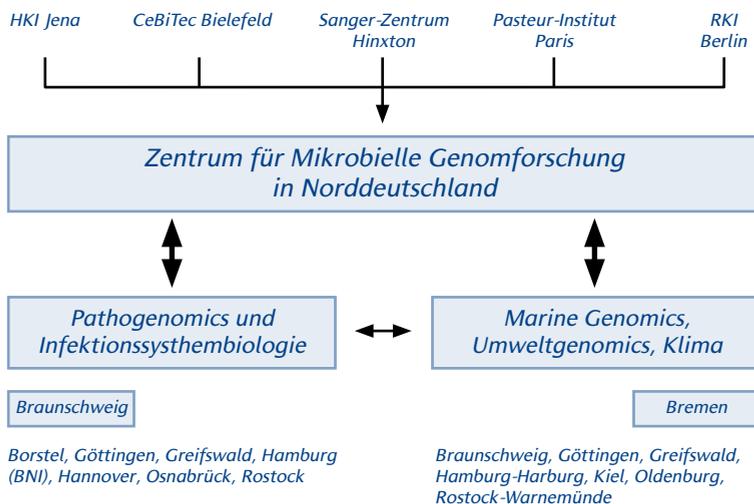


Abb. 5: Das Zentrum für Mikrobielle Genomforschung und sein Kooperationsprofil. Zwei Kerngebiete – die Pathogenomics und die Marine Genomics/ Umweltgenomics – werden von einem solchen Zentrum substantiell profitieren.

4.3 Erforderliche Mittel

Für den notwendigen Forschungsneubau sollte eine gemeinsame Finanzierung durch Bund und Länder angestrebt werden. Zur Durchführung der oben beschriebenen ersten Maßnahmen zur Errichtung eines Zentrums für Mikrobielle Genomics in Norddeutschland werden für einen **initialen Förderzeitraum von 5 Jahren** (2011-2015) folgende Mittel benötigt:

Koordinationsbüro (Personal sowie Verbrauchsmittel):	400.000 €
Vernetzungsprojekte (10 Projekte je 100.000 €)	1.000.000 €
Modellprojekt „Systembiologie von Mycobacterium“	1.000.000 €
Gesamt	2.400.000 €

Anlage 1

Stufenprogramm für die Errichtung eines Zentrums für Mikrobielle Genomics in Norddeutschland

Stufe 1: Das virtuelle Zentrum für Mikrobielle Genomics in Göttingen und Greifswald. Hierzu liegt bereits ein Konzept vor, indem die Idee eines Norddeutschen Zentrums für Mikrobielle Genomforschung geboren wurde.

Stufe 2: Die norddeutschen Technologiestandorte der Mikrobiellen Genomforschung Göttingen (Genomics und Bioinformatik), Braunschweig (Systembiologie, Patho- und Umweltgenomics), Bremen (Marine Genomics und Bioinformatik) und Greifswald (Proteomics) bilden den Ausgangspunkt für ein Norddeutsches Forschungsnetzwerk der Mikrobiellen Genomics mit Universitäten und Instituten der HGF bzw. Leibniz-Gemeinschaft.

Stufe 3: Gründung eines eingeschriebenen Vereins „Zentrum für Mikrobielle Genomforschung e. V.“ mit den Gründungsmitgliedern: Vertreter der Zentren in Göttingen, Braunschweig, Bremen und Greifswald gemeinsam mit weiteren interessierten Vertretern der Universitäten und außeruniversitären Institutionen zur Vorbereitung der Gründung eines Zentrums für Mikrobielle Genomforschung in Norddeutschland:

- Erstellung einer Informationsplattform im Internet,
- Organisation eines Forschungsnetzwerkes in Norddeutschland – Vorbereitung gemeinsamer Verbundprojekte, Ausbau und Entwicklung der Infrastruktur,
- Nachwuchsförderung in Mikrobieller Genomforschung im norddeutschen Raum (PhD-Kurse, ländergestützte Rückkehrerprogramme wie in NRW u. s. w.),
- Zusammenarbeit mit vergleichbaren Zentren in Europa (7. Rahmenprogramm der EU),

- Abstimmungen mit den Bereichen „Strukturbiologie“ sowie „Infektion und Immunität“,
- Vorbereitung möglicher Neubauvorhaben (einschließlich Definition des wissenschaftlichen Profils eines solchen Zentrums).

Stufe 4: Konzipierung und Errichtung eines Zentrums für Mikrobielle Genomforschung in Norddeutschland – Hauptsitz in Niedersachsen, Außenstelle Greifswald (siehe Abb.6).

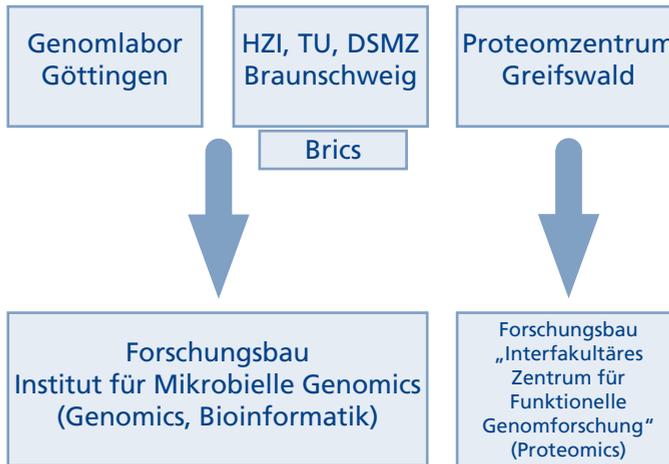


Abb. 6: Das noch virtuelle Zentrum für Mikrobielle Genomforschung in Norddeutschland

Anlage 2

Vorläufiges Konzept für ein Zentrum für Mikrobielle Genomforschung in Norddeutschland

Das Zentrum greift auf die Expertisen in Genomics und Bioinformatik (Göttingen), Systembiologie, Patho- und Umweltgenomics (Braunschweig), Mariner Genomics und Bioinformatik (Bremen) sowie Proteomics (Greifswald) zurück. Das Zentrum sollte in Niedersachsen angesiedelt sein.

Schwerpunkte des Zentrums für Mikrobielle Genomforschung in Niedersachsen bilden:

- Technologie-Plattformen für Genomsequenzierung, Metagenomics und Pangenomics, Microbiome, next generation sequencing (quantitatives mRNA-profiling, ncRNA).
- Eine Bioinformatik-Plattform (zentral und dezentral mit Hannover, Göttingen, Braunschweig) in enger Kooperation mit der marinen Bioinformatik in Bremen, eine Bioinformatik für Infektionsbiologie.

Forschungsabteilungen:

- Mikrobielle Genomics und Biodiversität, Marine und limnische Genomics, Umweltgenomics
- Pathogenomics
- Kooperationsflächen für Gastforscher.
- Applikationsflächen für die Zusammenarbeit mit Technologieprovidern.

Das Zentrum sollte als Personal Mikrobiologen, Molekularbiologen, Analytiker, Bioinformatiker und Servicepersonal vorhalten.

Das Zentrum soll insgesamt eine gute Verknüpfung von exzellenter mikrobiologischer Forschung mit den Omics-Technologien bieten.

Dem Zentrum angeschlossen ist eine Außenstelle mit dem Schwerpunkt Proteomics in Greifswald. Expertisen werden darüber hinaus für den norddeutschen Verbund vorgehalten: Marine Bioinformatik in Bremen, Lipidomics in Borstel, Systembiologie TU Braunschweig, Structural Genomics Hamburg und HZI Braunschweig.

5. Regenerative Medizin

Konzeptpapier zur Situation und zur zukünftigen Entwicklung der Regenerativen Medizin in Norddeutschland

Unter Beteiligung von (in alphabetischer Reihenfolge):

Prof. Dr. Thomas Eschenhagen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
PD Dr. Maren Schulze, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Kiel)
Prof. Dr. Gerd Hasenfuß, Universitätsmedizin Göttingen
Dr. Hansjoerg Hauser, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
Prof. Dr. Alexander Heisterkamp, Laserzentrum Hannover
Prof. Dr. Charli Kruse, Fraunhofer-Einrichtung für Marine Biotechnologie (EMB)
Prof. Dr. Ingo Nolte, Tierärztliche Hochschule Hannover
PD Dr.-Ing. Ralf Pörtner, Technische Universität Hamburg-Harburg
Prof. Dr. Rainer Rettig, Universität Greifswald
Prof. Dr. Thomas Scheper, Leibniz Universität Hannover
Prof. Dr. Gustav Steinhoff, Universität Rostock
Prof. Dr. Kai Wollert, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. W.-H. Zimmermann, Universitätsmedizin Göttingen

Federführung:

Prof. Dr. Dr. h. c. Axel Haverich

Im Rahmen einer Bestandsaufnahme wurden diejenigen Forschungsaktivitäten in Norddeutschland berücksichtigt, die sich mit der Entwicklung von Krankheitstherapien durch Wiederherstellung funktionsgestörter Zellen, Gewebe und Organe sowohl durch den biologischen Ersatz, beispielsweise mit Hilfe gezüchteter Gewebe, wie auch durch die Anregung körpereigener Regenerations- und Reparaturprozesse befassen. Bewusst eingeschlossen wurden Aspekte der Biomedizintechnik, die Zell- bzw. Gewebetherapien sowie die Forschung an biofunktionalisierten Implantaten ermöglichen, oder Voraussetzung für pharmakologische Prüfungen an Zellkulturen darstellen. Nach erster Durchsicht zeigte sich, dass bei weit verstreuten Aktivitäten in verschiedenen Organsystemen eine Kernkompetenz in der kardialen Regeneration auszumachen ist. Dies bezieht sich sowohl auf die Provenienz einzelner, herauszuhebender Wissenschaftler, aber auch auf die Sichtbarkeit der Aktivitäten, gemessen anhand von Publikationen und Drittmittelinwerbungen.

5.1 Die Situation der Regenerativen Medizin in Norddeutschland

5.1.1 Lokale Schwerpunkte und Vernetzungen

Das **Exzellenz-Cluster REBIRTH** (From Regenerative Biology to Reconstructive Therapies) nimmt eine zentrale Bedeutung in Norddeutschland ein. Die **Sprecher-Hochschule MHH** hatte bereits im Vorfeld der Beantragung durch sehr enge Kooperation und Netzwerkbildung mit anderen norddeutschen Standorten die Voraussetzungen für eine erfolgreiche Begutachtung geschaffen. Hier sind die folgenden Aktivitäten zu nennen: Der **SFB 599** (Sprecher Prof. Lenarz, MHH), schlägt in den einzelnen Projekten eine Brücke zwischen regenerativer Medizin und Biomedizintechnik in Kooperation mit der Leibniz-Universität Hannover. Im **SFB-TR 37** (Sprecher: Prof. Axel Haverich, MHH) sind Aktivitäten der Universität Rostock und der RTW Aachen integriert. Auch hier sind einzelne Projekte eindeutig dem Thema regenerative Medizin zuzuordnen. Bei ausschließlicher Berücksichtigung koordinierter Forschungsprogramme zeigt sich, dass das Organ Herz nicht nur in Hannover im Vordergrund der Aktivitäten steht, sondern auch in **Rostock, Hamburg und Göttingen**. Insbesondere die kardiale Zelltherapie und das kardiale Tissue Engineering nehmen eine prominente Stellung ein, so die klinische Forschergruppe „Regeneration und Adaptation im kardiovaskulären System: Molekulare Signalwege und Mechanismen“ (Prof. Wollert, MHH).

Die **Leibniz Universität Hannover** hat vor allem in der Physik (mit dem **Laser-Zentrum Hannover**), der Technischen Chemie und den Ingenieurwissenschaften eine erhebliche Expertise in der regenerativen Medizin erlangt. Eingebunden in die drei o. g. koordinierten Forschungsprogramme stellt sie vor allem Technik-Plattformen bereit für zelluläre (und subzelluläre) Bildgebung (Prof. Heisterkamp), Bioreaktor-Technologie für das Tissue-Engineering (Prof. Scherper), Zell-Implantationstechniken mittels Laser-Printing (Prof. Chichkow) und mechanische Stabilisierung für Tissue-Engineering-Konstrukturen (Prof. Bach). Die Tierärztliche Hochschule in Kooperation mit dem Laser-Zentrum Hannover bereitet Laser-basierte Gentransferverfahren für den klinischen Einsatz vor.

Das 2008 als gemeinsame Einrichtung nach § 38 NHG zwischen der Medizinischen Hochschule Hannover, der Leibniz Universität und der Tierärztlichen Hochschule gegründete Niedersächsische **Zentrum für Biomedizintechnik** hat als wesentliche Säulen das Tissue Engineering sowie die Erforschung biologischer und biofunktionalisierter Implantate.

In Bezug auf regenerative Therapien gehen darüber hinaus die stärksten Impulse zur Translation in die klinische Anwendung erneut durch Mediziner der MHH aus. Zu nennen sind hier die ersten klinischen Studien zur Zelltherapie im akuten Herzinfarkt und die Entwicklung von Herzklappen mittels Tissue Engineering und deren klinischer Einsatz.

An der **Universität Göttingen** werden regenerative Therapien ebenfalls schwerpunktmäßig im Bereich von Herzkrankheiten untersucht. Namentlich sind die kardiologische Klinik (Prof. Hasenfuß) und die Pharmakologie (Prof. Zimmermann) zu nennen, die beide zelluläre Therapien auf dem Boden (autologer) differenzierter Stammzellen erarbeiten.

In **Hamburg** fokussiert sich das Thema „Regenerative Therapie“ schwerpunktmäßig ebenfalls in der Pharmakologie. Basierend auf den Pionier-Arbeiten von Prof. Eschenhagen wird nachhaltig und ebenfalls im internationalen Kontext hoch kompetitiv (Le Duc-Förderung) kardiales Tissue Engineering betrieben. Im Organschwerpunkt „Herz“ wurde als spezifische Expertise mit dem Charakter eines Alleinstellungsmerkmals gemeinsam mit der **TU Hamburg-Harburg** (Prof. Pörtner) die pharmakologische Testung von Kardiaka an funktionalen kardialen Zellkulturen entwickelt.

In Schleswig-Holstein dominiert der **Lübecker Schwerpunkt „Regenerative Medizin“**, ein seit dem Jahr 2003 bestehender Verbund an der Universität zu Lübeck unter Beteiligung von 17 verschiedenen Instituten und Kliniken, die seit November 2005 von der Medizinischen Fakultät der Universität als Forschungsschwerpunkt gefördert wird. Im Rahmen des Zukunftsinvestitionsprogramms des Landes Schleswig-Holstein wurden die am Schwerpunktprogramm beteiligten Arbeitsgruppen als Kompetenzzentrum für regenerative Medizin anerkannt. Eine sichtbare, externe Drittmittelfinanzierung oder klinische Translation ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht erkennbar. Am **Fraunhofer-Institut für Marine Biotechnologie** (Prof. Krause) findet allerdings eine auch von der Industrie sehr beachtete Bioreaktor-Entwicklung statt.

In Bremen stellt die regenerative Medizin zurzeit keinen übergreifenden Schwerpunkt dar.

In Mecklenburg-Vorpommern, an der Medizinischen Fakultät der **Universität Rostock**, umfasst die regenerative Medizin einen ausgewiesenen Schwerpunkt und ist einer von vier sogenannten Landesforschungsschwerpunkten. Das an der Universität etablierte **Kompetenzzentrum für Biomaterialien Rostock (KBR)** nutzt die Möglichkeiten der fächerübergreifenden Zusammenarbeit mit den naturwissenschaftlichen und technischen Fakultäten der Universität. Die für das Gebiet der regenerativen Medizin notwendige interdisziplinäre Kompetenz in den Lebenswissenschaften, Ingenieurwissenschaften und der klinischen Medizin ist am Standort Rostock stark ausgebildet. Das KBR ist innerhalb der Initiative Kompetenznetze Deutschland des BMBF engagiert und wird dort als Kompetenzstandort auf dem Gebiet der Biomaterialien geführt. Es ist eines der fünf deutschen Kompetenzzentren für Biomaterialien. Auch in Rostock spielen der Organersatz und die Regeneration im Herz-Kreislauf-System eine führende Rolle. Im Frühjahr 2009 wurde das Referenz- und Translationszentrum für kardiale Stammzelltherapie der Universität Rostock unter Leitung von Prof. Steinhoff in Betrieb genommen.

Die **Universität Greifswald** verfügt über keinen ausgewiesenen Schwerpunkt „Regenerative Medizin“. Allerdings kann die Fakultät sehr gut mit einer großen und extrem gut charakterisierten Population in Bezug auf epidemiologische Fragen (z.B. Herzinfarkt) für einen Schwerpunkt „Regenerative Medizin“ hilfreich sein.

5.1.2 Länderübergreifende Kooperationen

Der **SFB-TR 37**, als Transregio-Initiative zwischen Hannover, Rostock und Aachen, fand bereits Erwähnung. Im Bereich Regeneration zentrieren sich hier Projekte um das Herz-Kreislaufsystem, namentlich Zelltherapien bei Herzinfarkt sowie der Konstruktion bioartifizieller Blutgefäße mittels Tissue Engineering. Die Achse Rostock-Hannover ist über die beiden Lehrstühle Herzchirurgie stark verankert.

Seit Oktober 2009 läuft nach dreijähriger Vorarbeit die **Perfect-Studie**. Hier werden im Dreieck Rostock-Berlin-Hannover Patienten mit nicht-bypassfähigen, ischämischen Myokardarealen herzchirurgisch mittels autologer Stammzellen behandelt, um eine kardiale Funktionsverbesserung zu erzielen. An allen drei Standorten sind Hämatologen in die Studie einbezogen.

Danach berücksichtigen länderübergreifende Kooperationen **derzeit** wesentlich das Herz-Kreislaufsystem, voran die kardiale Regeneration, wobei Hämato-Onkologen schwerpunktmäßig einbezogen sind. Am stärksten ausgebildet findet sich die länderübergreifende Kooperation zwischen Niedersachsen (MHH) und Mecklenburg-Vorpommern (Rostock).

5.1.3 Weitere Aspekte

Infrastruktur

Der Forschungsbereich regenerative Medizin in Norddeutschland verfügt über eine gute Infrastruktur. In Hannover wurde die REBIRTH-Initiative das **Hans Borst-Zentrum** errichtet, wo ausschließlich Konzepte der regenerativen Medizin untersucht werden. Die MHH verhandelt derzeit über drei Reinräume, in denen bereits Zellpräparate unter GMP-Bedingungen hergestellt werden. Ein Experimentalreinraum (Tissue Engineering) wurde vom Niedersächsischen Innovationsfond finanziert, ein weiterer entsteht im Medical Park, spezifisch für kardiovaskuläre Implantate an der MHH.

Das 2008 gegründete und aus den Initiativen CrossBit und VIANNA entstehende **Niedersächsische Zentrum für Biomedizin-Technik** ist im Aufbau, der Bauantrag für 8.000 m² Forschungsfläche wurde im Sommer 2010 durch den Wissenschaftsrat positiv begutachtet. Hier werden überwiegend biologische und biohybride Implantate untersucht, wobei auch ein Experimental-Op spezifisch für die Implantatforschung eingebracht wird.

Für regenerative Therapien, die einer humanen Matrix bedürfen (z.B. Herzklappen) wurde die **Deutsche Gesellschaft für Gewebeforschung in Hannover** angesiedelt, die bundesweit über das größte Aufkommen humaner Gewebespenden verfügt. Für Gewebezüchtungen, die auf xenogenen Matrices beruhen, kann auf transgene Tiere im **FAL in Mariensee** zurückgegriffen werden, wo transgene Schweine gezüchtet werden. Beide Einrichtungen weisen im nationalen Kontext eindeutig Alleinstellungsmerkmale auf.

Eine weitere prominente Infrastruktur besteht in Rostock. Das Referenz- und Translationszentrum für kardiale Stammzelltherapie, ebenso wie das Zentrum für Biomedizin-Technik bieten hervorragende Ausstattungen.

Der breite Zugang zu Patienten ist ein weiteres wichtiges Merkmal der regenerativen Medizin in Norddeutschland. Die unmittelbare Anbindung der Forschungseinrichtung an die entsprechenden Kliniken der Universitäten stellt einen exzellenten Zugang zu dem Krankengut dar. Namentlich an der MHH sind über das klinische Studienzentrum, das „**Hannover Clinical Trial Center**“ und das **Hannover Center for Translational Medicine (HCTM)** professionelle Einrichtungen für die Umsetzung vom Labor in die Klinik geschaffen worden.

Relevante Wirtschaftsunternehmen

Relevante Wirtschaftsunternehmen im Bereich der regenerativen Medizin finden sich in Norddeutschland wesentlich in Niedersachsen. Die Firmen **Sartorius** und **Otto Bock** fokussieren zunehmend auf Aspekte der Zelltherapie, des Tissue Engineering und die Biofunktionalisierung von Oberflächen. Wengleich der Schwerpunkt beider Wirtschaftsunternehmen noch an konventionellen Produkten liegt, ist eine eindeutige Ausrichtung im Sinne der Implementierung regenerativer Therapien in das Portfolio zu sehen. Darüber hinaus haben mehrere große Hersteller von Medizinprodukten Interesse an Implantaten geäußert, die mittels Tissue Engineering hergestellt wurden. In zwei Fällen besteht ein Interesse daran, firmeneigene Forschungslabors in unmittelbarer Nähe zur Universitätsklinik einzurichten.

Die Firma **Miltenyi** hat ihren Stammsitz in Nordrhein-Westfalen ist aber zunehmend an Standorten in Norddeutschland interessiert, um spezifische Produkte im Bereich der regenerativen Medizin herzustellen.

Nachwuchsarbeit

Innerhalb der **Hannover Biomedical Research School** wurde ein MD-PhD-Programm spezifisch für die regenerative Medizin im Zusammenhang mit der REBIRTH-Entwicklung eingerichtet. Ähnliche Initiativen gibt es in Rostock und Göttingen. Ein Austausch zwischen den norddeutschen Zentren als Teil der Nachwuchsarbeit konnte allerdings bisher nicht realisiert werden.

5.2 Perspektiven und Schwerpunkte der Regenerativen Medizin

Die medizinischen Bedürfnisse einer postindustriellen Gesellschaft sind durch die sich verändernde Alterspyramide und dem häufig ungesunden Lebensstil der Bevölkerung geprägt. Die regenerative Medizin ist daher ein immer stärker werdendes Ziel in der gegenwärtigen biomedizinischen Forschung. Sie hat einerseits Herausforderungen im biomedizinischen (und ethischen) Kontext zu meistern, andererseits

schlägt sie eine Brücke zwischen biologischen und technologischen Grundlagen in der Erarbeitung neuer Therapien. Dies schließt ein die Bearbeitung neuer Materialien und Techniken des Nano-Engineerings. Erkenntnisse im Bereich des regenerativen Potentials embryonaler und adulter Stammzellen haben eine riesige Welle neuer Forschungsmöglichkeiten in Richtung möglicher therapeutischer Anwendungen eröffnet. Im Vordergrund der Zielgruppen für solche Anwendungen stehen die riesigen Herausforderungen zunehmender kardiovaskulärer Erkrankungen, Erkrankungen der Lunge, der Leber, des Blutes und muskulo-skelettaler Erkrankungen.

Vor dem Hintergrund dieser Möglichkeiten und Herausforderungen haben sich bundesweit Forschungszentren, Exzellenz-Cluster und Netzwerke einschließlich der Industrie gebildet, um auch im internationalen Kontext Therapieoptionen für zukünftige klinische Anwendungen zu erarbeiten. In Norddeutschland hat sich dabei eine Expertise herausgebildet, die an einigen Orten Alleinstellungsmerkmale aufweist. Entscheidend für die Betrachtung ist es, dass sich standortspezifisch Expertise im Bereich der Stammzellbiologie, „enabling“ Technologien, wie Bioreaktor-Bau und Tissue Engineering, Materialwissenschaften mit nanotechnologischem Hintergrund und Stammzelltherapie-Verfahren herausgebildet haben. Wenngleich in einigen Segmenten bereits länderübergreifende Forschung innerhalb der norddeutschen Küstenländer existiert, könnte eine verstärkte Netzwerkbildung zu einer weitaus größeren Schlagkraft bei der Umsetzung von Ideen aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung führen.

Im Prinzip gibt es drei Wege, ein erkranktes Organ mit Hilfe regenerativer Therapien funktionell zu verbessern oder wieder herzustellen. Dies sind regenerative Agenzien (und Biomaterialien), Zelltransplantationen und das ex vivo-Tissue Engineering mit anschließender Implantation eines funktionsfähigen Gewebeteils. Als Königsdisziplin könnte die vollständige Herstellung eines autologen Organs in vitro bedeuten, was dann Verfahren der heutigen Transplantationsmedizin überflüssig machen würde.

Darüber hinaus werden biohybride Implantate, durch Zellbesiedlung funktionalisierter Festkörper zunehmend in den Fokus der Biomedizintechnikforschung genommen.

Unter regenerativen Agenzien lassen sich Pharmaka oder Biomaterialien verstehen, die autoregenerative Prozesse bei geschädigtem Gewebe initiieren und erfolgreich zur Funktionsverbesserung, beispielweise des Herzens, beitragen.

Daneben bieten Ergebnisse aus der Forschung zur regenerativen Medizin, namentlich funktionierende Zellverbände, die Möglichkeit einer Pharmako-Testung an humanen Zellen.

5.2.1 Potentielle Themen des perspektivischen Schwerpunktes

Endogene Regeneration

Die endogene Regeneration spielt als Reparaturprozess eine wesentliche Rolle zum Erhalt von durch Trauma, Entzündung, Ischämie oder degenerativer Prozesse bedingten Funktionsstörungen von Organen oder Geweben. Dabei ist das regenerative Potential der Organe von Säugetieren außerordentlich unterschiedlich. So zeigt sich die Regenerationsfähigkeit der Leber als außerordentlich hoch, mit einer *restitutio ad integrum* auch nach schwersten Zellverlusten durch beispielsweise Hepatitis, Intoxikation oder auch nach chirurgischer Teilresektion. Das Herz hingegen „repariert sich selbst“ nach schwerem Parenchymverlust nahezu ausschließlich über eine Defektheilung, namentlich Narbengewebe, beispielsweise im Anschluss an einen abgelauenen Herzinfarkt. Neurogene Strukturen, wie das Großhirn, das Rückenmark, aber auch periphere Nerven weisen ebenfalls ein extrem begrenztes Heilungsvermögen im Sinne einer Zell- und Gewebeneubildung auf, was mit den bekannten neurologischen Defektzuständen nach entsprechenden Gewebeschäden vergesellschaftet ist.

Ein sattes Quantum solcher (fehlender) Reparaturvorgänge wird einer mangelhaften gewebespezifischen Stammzellfunktion zugeschrieben. Diese ist altersabhängig, wie aus zwei Extrembeispielen jüngster Publikationen zu sehen ist. So konnte belegt werden, dass ein intrauterin gesetzter Myokardinfarkt beim Embryo morphologisch und funktionell folgenlos ausheilt, während ein Infarkt derselben Größe (relativ zum Gesamtorgan) beim erwachsenen Tier eine vorhersehbar große Narbe hinterließ. In diesem Licht erscheint verständlich, warum Kardiomyozyten neonataler Ratten unschwer zur Differenzierung und Proliferation anzuregen sind, eine Fähigkeit, die bereits Wochen postnatal verloren geht.

Im selben Kontext zeigten Experimente mit Cross-Zirkulation zwischen jungen und alten Ratten, dass im Anschluss eine verstärkte Stammzellaktivität bei älteren, eine abgeschwächte bei den jüngeren Tieren zu beobachten war. Danach sind endogene Reparaturvorgänge auch als eine Funktion der Aktivität zirkulierender Stammzellen zu sehen.

Die Funktion gewebeständiger und zirkulierender Stammzellen scheint somit wichtige Voraussetzung für Heilungsvorgänge geschädigten Gewebes zu sein. Deren intrinsische Anregung mit dem Ziel einer gewebespezifischen Neubildung von funktionsfähigen Zellen ist hervorstechender Inhalt zukünftiger Strategien der regenerativen Medizin.

Zellbasierte Therapien

In der Allotransplantation werden zellbasierte Therapien seit Jahrzehnten erfolgreich angewandt, so in der Knochenmarkstransplantation (KMT), nachdem dieses Organ ja ganz überwiegend aus (Einzel-) zellulären Komponenten besteht und deren Funktion wenig auf einem funktionierenden Gewebeverband beruht. Dasselbe trifft für die Inselzelltransplantation bei Verlust der endokrinen Pankreasfunktion zu, oder aber der Situation des allogenen Ersatzes von Leberzellen in präterminalem

Organversagen. Wesentlicher Nachteil des Konzepts bleibt auch 50 Jahre nach der ersten erfolgreichen Organtransplantation die Allogenität von Zellen und Geweben aus humaner Organspende, die eine meist lebenslange pharmakologische Immunsuppression erfordert. Dies schließt alle Verfahren mit Übertragung embryonaler Stammzellen ein.

Autologe Stammzellen machten diese Maßnahme überflüssig, jedoch verfügen die meisten heute bekannten Zellen über entweder unzureichendes Differenzierungspotential oder eine mangelnde Erreichbarkeit des Zielorgans durch bereits differenzierte Zellen. So konnte – erneut am Beispiel des Herzinfarktes – gezeigt werden, dass sich weder CD 31+ noch CD 34+ Zellen *in vitro* oder *in vivo* zuverlässig in Kardiomyozyten differenzieren lassen. Darüber hinaus wurde wiederholt und an verschiedenen Organsystemen gezeigt, dass sich nur ein Bruchteil eingebrachter Zellen in der Tat stabil am Zielorgan festsetzt und überwiegend in Lunge, Leber oder Milz akkumulieren. (Diese Aussagen beziehen sich besonders auf das zentrale Nervensystem und das Herz, das Knochenmark ist hiervon weitgehend ausgenommen.)

Bezüglich der Zellquelle für die autologe Zelltransplantation steht mit der Re-Programmierung adulter Zellen in sogenannte iPS ein Durchbruch ins Haus. Die Expertenmeinung sagt den iPS voraus, Zellquelle der regenerativen Medizin der Zukunft zu werden. Deren Differenzierungspotential ist immens, allerdings bleiben mögliche Tumorgenese sowie die Expansion dieser Zellen bis hin zum Ersatz größerer Gewebe oder gar ganzer Organe noch Gegenstand intensiver Forschung. Weitgehend ungeklärt bleibt auch für viele potentielle klinische Einsatzbereiche der Applikationsweg. Ob eine systemische Applikation, eine direkte endovaskuläre oder eine offen chirurgische Verabreichung für einzelne Organe und Organsysteme erfolgreich wird, bleibt derzeit offen.

Tissue Engineering

Die *in vitro*-Komposition humaner Gewebe und Organe mag zur Königsdisziplin der regenerativen Medizin avancieren. Aufbauend auf Erkenntnissen der *in vivo*-Regeneration und der Stammzelltherapie sollen Verfahren entwickelt werden, organotypische Strukturen Patienten-individuell und funktionsfähig implantierbar herzustellen. Die Individualität bezieht sich dabei auf Abmessungen und Gewebekompatibilität. Sehr wohl mögen dabei *in vivo*-regenerative Aspekte, wie Erreichen der terminalen Funktionalität nach Implantation oder Grundsätze der Stammzelltherapie, wie die Optimierung von Zellquellen, deren Differenzierung und Expansion zur Anwendung kommen.

Entscheidend für tissue-engineerte Implantate wird aber deren funktionale Konstruktion, Kompatibilität und Langzeitstabilität sein. Hierzu wird Expertise jenseits biologischer und medizinischer Gebiete benötigt, die auch in Materialwissenschaften, (Polymer-) Chemie, Prozesstechniken und einer anwendungsspezifischen Bildgebung zu suchen ist.

Derzeitige Anwender sind naturgemäß die chirurgischen Fächer, wo Konzepte des Tissue Engineerings aus folgenden Gründen verfolgt werden:

1. Die endogene Regeneration in den Zielstrukturen ist unzureichend (Hüftkopfnekrose, Hautverbrennung, Herzinfarkt),
2. Stammzelltherapien sind (noch) nicht etabliert (Lungenemphysem, Apoplex, Diabetes),
3. Verfügbare Implantate zeigen eine mangelhafte Biofunktionalität und/ oder begrenzter Haltbarkeit (Bänder- und Knorpelschäden, Zahn- und Gliedmaßenverlust, Herzklappenprothesen).

Die beteiligten chirurgischen Disziplinen können in verschiedenen Schritten beim organotypischen Tissue Engineering kooperieren. Hier sind zu nennen die Zellquellen, Sterilität, Bioreaktoren, Prozesstechnik, Imaging, 3-dimensionale Matrices, Vaskularisierung, experimentelle Modelle, Implantationstechnik und die mechanische Belastbarkeit, um eine Standardisierung zu erreichen.

Biohybride

Konventionelle Implantate mit einer Standardfunktion, wie Gelenkbewegung, elektrische Impulsgebung, O₂-Transfer, leiden häufig an einer unzureichenden Funktion an der Oberfläche, in der Regel an der Schnittstelle zwischen Implantat und dessen Empfänger. Solche Oberflächen können keramischen, metallischen oder synthetischen Ursprungs sein. Grundsätzlich könnte eine Biofunktionalisierung solcher Oberflächen, z.B. durch gewebetypische Zellbesiedlung vier ganz wesentliche und für manche Implantate prohibitive Probleme lösen. Dies sind die Abstoßung (bei allogenen oder xenogenen biologischen Matrices), die Implantatinfektion, die mangelnde Langzeitstabilität sowie die initiale Effizienz (elektrisch, mechanisch).

Sowohl auf Festkörpern, wie auch auf biologischen Implantaten mag eine Besiedlung mit patienteneigenen Zellen als ein Beispiel für die Biohybridisierung zu einer erheblichen Verbesserung eines der vier genannten Probleme führen und damit für eine breitere klinische Anwendung solcher Implantate mit dann besserer Langzeitstabilität.

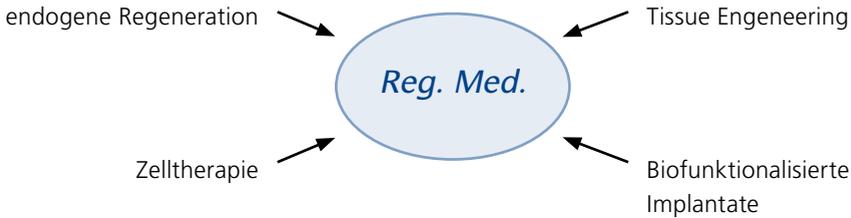
5.2.2 Perspektiven des Schwerpunktes

Innerhalb der Schwerpunkte Biowissenschaften und Medizin lässt sich die Nord-Deutsche Regenerative Medizin – (NDR) – unschwer als Schwerpunkt und Leuchtturm ausmachen.

Aufgrund der bisherigen Expertise an den verschiedenen Standorten sowie der bereits laufenden Kooperationen im länderübergreifenden Sinne sollen als Perspektiven des Schwerpunktes die vier Themenbereiche „**endogene Regeneration**“, „**zelltherapeutische Ansätze**“, „Tissue Engineering“ aber auch die „**Biofunktionalisierung von Implantaten**“ bearbeitet werden. In allen vier Themenfeldern besteht eine hervorragende Grundlage auf der Basis bestehender kooperativer Forschungsprojekte,

teilweise bereits mit Industriekooperation im Sinne einer translationalen Anwendung. Beispiel hierfür kann die multizentrische Studie zur Stammzelltherapie in der chirurgischen Behandlung des Herzinfarktes gelten, ebenso die Ausgründung von Corlife in Hannover für die Herstellung tissue-engineerter, kardiovaskulärer Strukturen.

Perspektiven des Schwerpunktes - NDR



Therapeutische Ansätze der regenerativen Medizin

Organsysteme

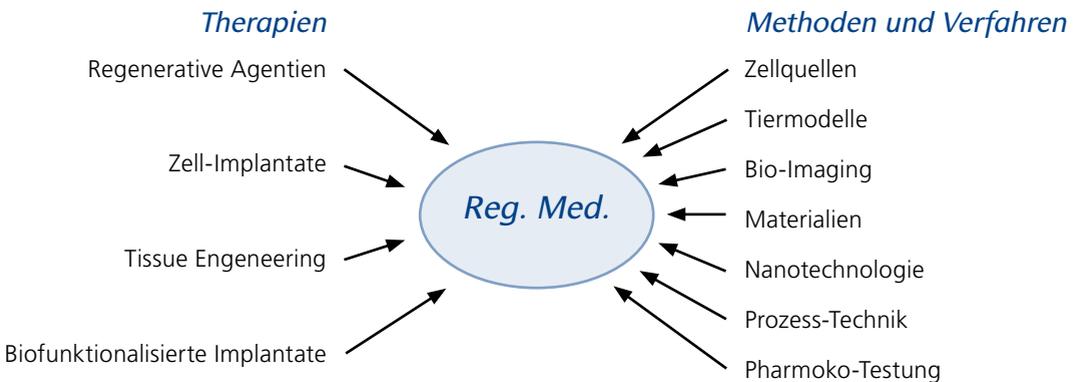


Abb. 1: Perspektiven des Verbunds NDR

Abb. 2: Erweiterte Infrastrukturen für die Regenerative Medizin

Ebenfalls aufgrund der bisher erlangten Expertisen in den norddeutschen Ländern sollte eine initiale Fokussierung auf das Herz gelegt werden. Die in Abb. 1 dargestellten therapeutischen Ansätze sollten auf der Forschungsseite durch die Schaffung erweiterter Infrastrukturen verbessert werden, wie sie in Abb. 2 dargestellt sind. Derzeit ist eine Fokussierung auf ein Organsystem aufgrund der bestehenden Kompetenz sinngebend, eine Erweiterung der Aktivitäten aus dem Schwerpunkt heraus in Richtung andere Organsysteme, wie muskulo-skelettal, urogenital, neurologisch, gynäkologisch sollte bei Erreichen entsprechender Expertisen in Zukunft ergänzt werden.

Der zu gründende Schwerpunkt NDR soll charakterisiert sein durch:

- Inhaltlich sollten wesentlich Methoden im Sinne von sogenannten „enabling technologies“ bearbeitet werden, dies am ehesten dezentral an den verschiedenen Standorten. Als initiale Methoden und Technologien seien die Optimierung von Zellquellen, die Schaffung entsprechender Tiermodelle (mit Übertragbarkeit auf andere Organsysteme), das Bioimaging (mit den selben Zielsetzungen), die Bereitstellung geeigneter Biomaterialien wie deren Verarbeitung in Bioreaktoren, die Erprobung geeigneter nanotechnologischer Verfahren zur Oberflächenstrukturierung sowie die Prozesstechnik, hier insbesondere wiederum die Zellvermehrung in Bioreaktoren sowie die Besiedlung bearbeitet werden. Als methodischer Schwerpunkt mit Alleinstellungsmerkmal sollte die Pharmako-Testung ausgebaut werden.
- Der stark interdisziplinär geprägte Schwerpunkt „NDR“ bedarf eines intensiven Austausches von Methoden und Verfahren, insbesondere aber zwischen Klinikern und methodisch ausgerichteten Einrichtungen (und vice versa!). Im Rahmen der ortsgetretenen Schwerpunktbildung „Methoden und Verfahren“ sollte die Kooperation und der wissenschaftliche Austausch primär von Forschernachwuchsgruppen getragen werden. Diese Nachwuchsgruppen oder Juniorprofessuren sollten an 8 bis 10 Standorten, die jeweils Kernkompetenzen zum Thema „Herzregeneration“ vorweisen, eingerichtet werden. An den dafür geeigneten Standorten sollten auch Mediziner in die Nachwuchsgruppen einbezogen werden (im Sinne von Rotationsstellen für Ärzte, der sog. Gerok-Stellen der DFG). Die Nachwuchsgruppen sollten den Austausch u. a. über regelmäßige, etwa viermal jährlich stattfindende Treffen sowie einem Doktorandenaustausch (z. B. zum gegenseitigen Erlernen von Methoden) bewerkstelligen.
- Zur Koordinierung sollte eine Geschäftsstelle „NDR“ eingerichtet werden, der drei Hauptaufgaben zukommen. Sie organisiert 1. den bilateralen Austausch von Wissenschaftlern zwischen den Einrichtungen, stellt 2. über Planung, Durchführung und Koordination gemeinsamer Veranstaltungen und Forschungsanträge den Erfahrungsaustausch innerhalb des Netzwerkes „NDR“ sicher und nimmt 3. als Koordinierungsstelle eine Mittlerfunktion zwischen Forschung und Wirtschaft wahr.
- Primär sollten die beteiligten Universitätskliniken, aufgrund der bereits bestehenden Expertise in wirtschaftlichen Unternehmungen, in die Schwerpunktbildung von vornherein einbezogen werden.

5.3 Erforderliche Mittel

Zur Durchführung der oben beschriebenen Maßnahmen und zur Einrichtung des NDR werden für einen initialen Förderzeitraum von 5 Jahren (2011–2015) folgende Mittel benötigt:

Nachwuchsgruppen bzw. Juniorprofessuren	
Die Nachwuchsgruppen sollten mit dem/ der Nachwuchsgruppenleiter/ in, ein bis zwei Doktoranden bzw. einer Rotationsstelle für Ärzte sowie mit Sach- und Reisemittel ausgestattet sein.	
8 bis 10 Gruppen à ca. 150.000 €/ p. a.	6.000.000 €
4 jährliche Kooperationstreffen	200.000 €
Koordinationsbüro	
Zur Organisation und Durchführung der umfassenden Arbeiten im NDR wird die Einrichtung eines Koordinationsbüros beantragt. Folgende Mittel werden benötigt.	
Koordinationsstellen: (50% E13; 50% E9)	260.000 €
allgemeine Bürokosten	15.000 €
Einrichtung und Pflege einer Homepage	15.000 €
Erstellen und Verteilen einer NDR-Broschüre	25.000 €
Mittel für die Bewerbung von NDR	25.000 €
Gesamt	6.540.000 €

Abkürzungen der Einrichtungen

AWI	Alfred-Wegener-Institut für Polar- und Meeresforschung Bremerhaven
BITZ	Braunschweiger Zentrum für Informationstechnologie
BMWZ	Zentrum für Biomolekulare Wirkstoffe (Hannover)
BNI	Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (Hamburg)
BRICS	Zentrum für Systembiologie der Mikroorganismen Braunschweig
CAI	Center for Advanced Imaging (Bremen, Magdeburg)
CCEN	Center for Clinical, Cognitive and Emotional Neuroscience (Bremen, Magdeburg)
CeBiTec	Center for Biotechnology (Bielefeld)
CFEL	Centre for Free-ElectronLaser Science (Hamburg)
CMPB	Center of Molecular Physiology of the Brain (Göttingen)
CSSB	Centre for Structural Biology (Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein)
DESY	Deutsches Elektronen-Synchrotron (Hamburg)
DPZ	Deutsches Primatenzentrum (Göttingen)
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
EMBL	European Molecular Biology Laboratory (Hamburg)
ESS	European Spallation Source
FLI	Friedrich-Löffler-Institut (Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Insel Riems)
FZB	Forschungszentrum Borstel
GGL	Göttingen Genomics Laboratory (G2L)
HBR5	Hannover Biomedical Research School
HCNS	Hamburg Center of Neuroscience
HCTM	Hannover Center for Translational Medicine
HMTMH	Hochschule für Musik, Theater und MedienHannover
HPI	Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie (Hamburg)
HWK	Hanse Wissenschaftskolleg (Delmenhorst)
HZI	Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (Braunschweig)
IBN	Verein Industrielle Biotechnologie Norde
IOW	Institut für Ostseeforschung Rostock-Warnemünde
JUB	Jacobs Universität Bremen
KBR	Kompetenzzentrum für Biomaterialien Rostock
KDM	Konsortium Deutsche Meeresforschung
LCI	Leibniz-Center of Infection (Hamburg, Schleswig-Holstein)
LUH	Leibniz-Universität Hannover
MDC	Max-Delbrück Centrum, Berlin
MHH	Medizinische Hochschule Hannover
MPIBPC	Max Planck Institut für Biophysikalische Chemie (Göttingen)
MPIDS	Max Planck Institut für Dynamik und Selbstorganisation (Göttingen)
MPIEM	Max Planck Institut für Experimentelle Medizin (Göttingen)
NDR	Norddeutsche Regeneration
nifbe	Institut für Frühkindliche Entwicklung und Bildung (Osnabrück)
NORDIB	Nordverbund Infektionsbiologie
Nordiic	Norddeutsches Infektions-Immunologisches Centrum
NWMK	Norddeutsche Wissenschaftsministerkonferenz
SBN	Structural Biology in Northern Germany
TiHo	Tierärztliche Hochschule Hannover
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
VPM	Vakzine Projektmanagement GmbH (Hannover)
WKN	Wissenschaftliche Kommission Niedersachsen
ZIB	Zentrum für Infektionsbiologie (Hannover, Braunschweig)
ZKW	Zentrum für Kognitionswissenschaften (Bremen)
ZNS	Zentrum für Systemische Neurowissenschaften (Hannover)

