

## **Asklepios Biobank für Lungenerkrankungen**

Als Biobank führen wir Forschungsprojekte in der Regel nicht selber durch. Wir verstehen uns vielmehr als Forschungsinfrastruktur. Wir sammeln unterschiedliches Probenmaterial wie Gewebe, Blut, bronchoalveoläre Lavagen, Pleuraergüsse und Anderes im klinischen Alltag in hoher Qualität und lagern dieses Material bei -80 °C. Auf Anfrage stellen wir geeignetes Probenmaterial für wissenschaftliche Fragestellungen zur Verfügung. Wir können dabei auf eine reichhaltige Probensammlung zurückgreifen: Ende 2018 lagerten in unserer Biobank ca. 55000 Aliquots unterschiedlicher Probentypen von ca. 5700 Patienten. Anfragen nach humanen Proben erreichen uns aus dem Deutschen Zentrum für Lungenforschung, universitären Forschungseinrichtungen, anderen Forschungszentren wie dem Helmholtzzentrum, aber auch aus der forschenden Pharmaindustrie und aus Biotechnologieunternehmen. Für bestimmte Forschungsprojekte sammeln wir das Material auch prospektiv, d.h. speziell für dieses Projekt, und stellen es ggf. direkt frisch zur Verfügung.

### **Unsere Projekte**

#### **Rolle eines Angiogenese fördernden Wachstumsfaktors beim Lungenkarzinom**

Kooperationspartner: Forschungsabteilung eines Pharmaunternehmens

Die Bildung neuer Blutgefäße spielt für das Wachstum von Tumoren eine große Rolle. Sobald ein Tumor eine gewisse Größe überschritten hat, kann er nur noch über neue Blutgefäße, die in die Tumormasse hineinwachsen, mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden. In diesem Projekt wurde ein Wachstumsfaktor untersucht, welcher die Bildung neuer Blutgefäße fördert. Darüberhinaus können solche Faktoren auch direkt wachstumfördernd auf die Tumorzellen sein.

Die Asklepios Biobank hat für dieses Projekt Gewebeproben und Blutproben von Lungenkarzinompatienten, sowie von Patienten mit Lungenmetastasen anderer Tumore und die dazugehörigen klinischen Daten zur Verfügung gestellt.

## Welche Rolle spielt Interleukin-22 in der Pathogenese verschiedener Entitäten des Lungenkarzinoms?

Kooperationspartner: Abteilung für Klinische Pharmakologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Interleukin-22 (IL-22) ist ein einzigartiges Zytokin. IL-22 wird physiologischer Weise nur von Immunzellen sezerniert, während es nur auf Zellen epithelialen Ursprungs wirkt. Die Bindung von IL-22 an seinen Rezeptor führt zu proliferativen und anti-apoptischen Effekten auf die Zielzellen.

Die Rolle von IL-22 bei Tumorerkrankungen ist ungeklärt. Obwohl der Rezeptor auf zahlreichen Tumorzelllinien vorhanden ist, zeigten verschiedene, *in vitro* durchgeführten Arbeiten sowohl einen anti- als auch einen pro-Tumoreffekt. In einer kleinen Kohorte an Lungenkarzinompatienten wurde eine IL-22-Expression sowohl durch das Tumorgewebe als auch im Serum der Patienten nachgewiesen werden. Die klinische Signifikanz hingegen blieb ungeklärt.

IL-22 scheint eine Rolle im malignen Phenotyp zu spielen. Aufgrund der einzigartigen Wirkung von IL-22 ist vorstellbar, dass IL-22 zu einem tumorspezifischen autokrinen Mechanismus gehört. Es konnte bereits gezeigt werden, dass IL-22 in Primärmaterial von Lungenkarzinompatienten exprimiert wird. Unklar ist jedoch ob IL-22 tatsächlich sezerniert wird und welche klinische und biologische Bedeutung dieses Zytokin bei Lungenkarzinompatienten hat.

Folgende Fragestellungen wurden in dieser Studie bearbeitet:

- Ist IL-22 im Serum von Lungenkarzinompatienten nachweisbar?
- Korrelieren die IL-22-Serumspiegel mit der Expression im Primärtumor?
- Korrelieren die IL-22-Serumspiegel bzw. die Expression mit klinischen Parametern?

Die Asklepios Biobank hat für diese Studie Serumproben von Patienten mit Lungenkrebs und die dazugehörigen klinischen Daten zur Verfügung gestellt.

## Der Hedgehog Signaltransduktionsweg bei Lungenkrebs

Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich, CPC-M, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Der Wnt- und Hedgehog Signaltransduktionsweg spielt sowohl in der Embryonalentwicklung als auch bei malignen Erkrankungen eine Rolle. Er kontrolliert Zellwachstum und -überleben und auch das Schicksal embryonaler Zellen im Körperbauplan und spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Lunge. Die Rolle in erwachsenen Geweben ist weniger klar. Eine starke Überaktivierung wurde in verschiedenen menschlichen Tumoren gefunden, u.a. auch bei Lungenkrebs.

Folgende Fragestellungen wurden in dieser Studie bearbeitet:

- Wird der Hedgehog Signaltransduktionsweg in der erwachsenen Lunge exprimiert und in welchen Zellen? Ist diese Expression konstitutiv oder mit einer (Krebs-)Erkrankung der Lunge assoziiert?
- Korreliert die Hedgehog Aktivierung mit der Zellproliferation, Differenzierung und der Fähigkeit zur Metastasierung?
- Gibt es eine Assoziation zu bestimmten Subtypen von Lungentumoren oder dem Tumorstadium?

Die Asklepios Biobank hat für diese Projekt frisch gefrorene Gewebeproben, in Paraffin eingebettete Gewebeproben sowie Blutproben und die dazugehörigen klinischen Daten zur Verfügung gestellt.

## Forschungsprojekt zur idiopathischen Lungenfibrose

Kooperationspartner: Forschungsabteilung eines Pharmaunternehmens

Ziel dieses Projektes war es, Gewebe von Patienten mit Lungenfibrose und Patienten, die nicht an Lungenfibrose erkrankt sind (z.B. Peritumorgewebe von Lungenkarzinomen), hinsichtlich der Gen- und Proteinexpression im Gewebe zu untersuchen und zu vergleichen. Veränderte Expressionen von Genen können Hinweise auf mögliche neue Ansätze zur Behandlung geben.

Die Asklepios Biobank hat für dieses Projekt fibrotisches und nicht-fibrotisches Lungengewebe zur Verfügung gestellt.

## Reparaturmechanismen der Lunge in einem ex vivo Gewebemodell von Lungenemphysem/COPD

Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich, CPC-M, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Eines der Hauptmerkmale der COPD ist das Emphysem. Hierfür gibt es unterschiedliche Mausmodelle. Für humanes Gewebe konnte dies bisher noch nicht untersucht werden. Es wurde eine *ex vivo* Gewebekultur an Hand von Mäuselungen etabliert und auf ein humanes Modell übertragen, mit der es möglich ist Regenerationsprozesse zu analysieren. Aus Lungengewebe werden so genannte precision cut lung slices (PCLS) hergestellt, kultiviert und untersucht.

Ein Vorteil dieser Technik liegt in der Möglichkeit Zellen im dreidimensionalen Verband zu untersuchen. Weiterhin können viele Schnitte aus nur einer Lunge gewonnen und damit mehrere Komponenten parallel getestet werden. Außerdem ist es möglich, die PCLS direkt unter dem Mikroskop zu beobachten (Life Cell Imaging, LCI) und auftretende Reparaturprozesse sowie die dazugehörigen Zellen darzustellen.

Folgende Fragestellungen werden untersucht:

- Kann die humane Lunge durch Aktivierung des Wnt-Stoffwechselweges regeneriert werden?
- Wie erfolgt die Regeneration? Welche Zellen sind involviert?
- Welche Faktoren sind notwendig um die Regenerationsmechanismen in Gang zu setzen?
- Wie ist das Zeitfenster für diese Regeneration? Wann und in welcher Dosis muss die Behandlung erfolgen?

Die Asklepios Biobank stellt für dieses Projekt bei einer Operation entnommenes Lungengewebe frisch zur Verfügung.

## Charakterisierung spezifischer Lungenzellen in chronischen Lungenerkrankungen

Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich, CPC-M, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Ziel ist die Aufklärung der zellulären und molekularen Mechanismen, welche zum progressiven Umbau des Lungenparenchyms in chronischen Lungenerkrankungen wie der idiopathischen Lungenfibrose (IPF), der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder der pulmonalen Hypertonie (PH) beitragen. Therapieansätze sind meist rein symptomatisch, da kurative Ansätze für die ursächliche Erkrankung fehlen. Bei chronischen Lungenerkrankungen stellt die Lungentransplantation meist die letzte therapeutische Möglichkeit dar.

Die Charakterisierung spezifischer Zellpopulationen der erkrankten Lunge in ihrem Gen- und Protein-Expressionsniveau sowie die Identifizierung und Modifizierung intrazellulärer Prozesse und Signalwege kann neue therapeutische Strategien zur Behandlung von Patienten mit chronischer Lungenerkrankung liefern.

Von Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen (COPD, PH, IPF) wird das bei einer Operation entnommene Lungenparenchym histologisch, immunhistologisch und molekularbiologisch (mRNA/ Protein) untersucht. Zusätzlich werden Zellen aus dem Lungenparenchym isoliert, gegebenenfalls kultiviert und *ex vivo* analysiert.

Die Asklepios Biobank stellt für dieses Projekt bei einer Operation entnommenes Lungengewebe frisch zur Verfügung.

## **Modulation der Funktion von CCR2+ T-Zellen Bedeutung für die therapeutische Anwendung von Antagonisten am Beispiel interstitieller Lungenerkrankungen**

Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich, CPC-M, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Arbeiten im Mausmodell deuten darauf hin, dass die MCP1-CCR2-Achse bei der Pathogenese interstitieller Lungenerkrankungen (ILE) eine entscheidende Rolle spielt. Dieses Konzept wird teilweise durch eigene Daten zu pädiatrischen ILE gestützt. Es gibt jedoch Hinweise, dass CCR2+ T-Zellen je nach Mikromilieu ganz unterschiedliche Effektorfunktionen entwickeln können.

Es ist unklar, ob pulmonale CCR2+ T-Zellen zur Pathologie interstitieller Lungenerkrankungen beitragen oder im Gegenteil das pulmonale Entzündungsgeschehen gegenregulatorisch begrenzen. Die Klärung dieser Frage hat weitreichend Konsequenzen für die Entwicklung therapeutischer Strategien. Die Arbeitshypothese lautet daher: Die Funktion von CCR2+ T-Zellen wird durch Faktoren des pulmonalen Mikromilieus moduliert.

Die einzelnen Ziele der Erhebung sind:

- Bestimmung der funktionellen Flexibilität von CCR2+ T-Zellen *in vitro*.
- Ermittlung von Aktivierungszustand, Chemokinrezeptorstatus und Funktion pulmonaler CCR2+ T-Zellen (*ex vivo*) in T-Zellen aus bronchoalveolärer Lavage und EDTA-Blut.
- Untersuchung der Flexibilität pulmonaler CCR2+ T-Zellen bei ILE.

Die Asklepios Biobank stellt für dieses Projekt bronchoalveoläre Lavagen zur Verfügung.

## **Mutationanalyse im Blut von Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom**

Kooperationspartner: F&E-Abteilung eines Biotechnologieunternehmens in Zusammenarbeit mit der M4 Biobank Alliance

Lungentumorzellen tragen oft spezifische Mutationen, die im Gewebe (mittels Biopsien oder nach Operationen) nachgewiesen werden können und therapieentscheidend sein können. In diesem Projekt wurde untersucht, inwieweit solche Mutationen auch im Blut (Flüssigbiopsien) nachweisbar sind. Solche Untersuchungen im Blut können in Zukunft möglicherweise eine invasivere Diagnostik ersetzen.

Die Asklepios Biobank hat für dieses Projekt sowohl Lungentumorgewebe als auch Blut zur Verfügung gestellt.

## **NSCLC Immunoscore**

Kooperationspartner: Helmholtz Zentrum München/ Abteilung Immunanalytik, Chirurgische Kliniken und Polikliniken Campus Großhadern, Labor für Klinische und Experimentelle Tumorummunologie

In Tumoren findet man häufig infiltrierende Lymphozyten, darunter in verschiedenem Ausmaß auch zytotoxische Lymphozyten, wie CD8 Tund NK-Zellen, die potenziell in der Lage sein sollten, Tumorzellen abzutöten. Eine Tumorabstoßung findet jedoch in der Regel nicht statt. Verschiedene Immunevasionsstrategien sind beschrieben, die je nach Tumortyp variieren können.

Auch für Lungentumoren gibt es konkrete Hinweise, dass Tumoren von Immunzellen angegriffen werden können, wenn immunologischen Funktionsblockaden therapeutisch unterbrochen werden.

Die Transkriptionssignatur von NK-Zell-assoziierten Markern wird untersucht und mit klinischen Parametern korreliert. Die Rolle von tumorinfiltrierende Lymphozytenpopulationen als prognostischer und prädiktiver Marker („Immunoscore“) soll geklärt werden.

Dieses umfangreiche Projekt gliedert sich in 3 Schwerpunkte:

Teilprojekt A:

**Identifizierung von tumor-induzierten Funktionsdefiziten in tumor-infiltrierenden Lymphozyten, sowie Reversionsstrategien**

**Quantifizierung des NK-Zellinfiltrats in der Lunge mittels FACS und Bestimmung einer NK-spezifischen Gewebe-Transkriptsignatur**

**Quantifizierung des MDSC und Treg Zellinfiltrats im Lungengewebe und im peripheren Blut**

Zielsetzung:

Mithilfe der geplanten Untersuchungen soll das Lymphozyteninfiltrat in Lungentumoren detailliert untersucht werden. Dabei sollen Mechanismen aufgeklärt werden, welche die Funktion der tumor-infiltrierenden Leukozyten (TIL) blockieren. Des Weiteren sollen Zielstrukturen für therapeutische Intervention identifiziert werden, um die antitumorale Immunantwort zu verbessern und Therapieeffekte zu steigern.

Die aus den Geweben gewonnene RNA soll dazu genutzt werden, um zu prüfen, ob die schon beim Nierenzellkarzinom definierte NK-Zell-Gewebetranskriptsignatur (Eckl et al. 2012) auch für Lungentumoren Gültigkeit hat. Sollte dies der Fall sein, so kann man zukünftig auf Frischgewebe verzichten und archiviertes Patientenmaterial benutzen, um die Menge an infiltrierenden NK-Zellen zu bestimmen.

Teilprojekt B:

**NK-Transkript-Signatur als prognostischer Marker für das Langzeitüberleben von Patienten mit Lungentumoren**

Zielsetzung:

Es soll bestimmt werden, ob die Transkriptsignatur aus Perforin, NKp46, CX3CL1 und CX3CR1 in Geweben von Lungentumoren ein prognostischer Marker für das Überleben der Patienten ist.



## Teilprojekt C:

### **Prädiktive und prognostische Marker zur Identifizierung von Respondern und Nicht-Respondern**

In Untersuchungen von Patienten mit operativ behandeltem Darmkrebs konnte eine Korrelation zwischen Tumor infiltrierenden CD8+ zytotoxischen-, sowie CD45RO+ Memory-T-Zellen und dem Überleben bzw. einem Tumorrezidiv gezeigt werden. Die beiden genannten Marker im zentralen Teil des Tumors und in den invasiven Rändern wurden mittels immunhistochemischer (IHC) Verfahren quantifiziert (= „Immunoscore“).

Eine hohe Dichte an CD8+ T-Zellen im Tumorzentrum und in den invasiven Rändern korrelierte mit einem früheren T-Stadium des Tumors, während eine nur geringe lymphozytäre Infiltration mit größeren Tumoren und hohem Risiko für ein Krankheitsrezidiv einherging.

In einer kürzlich verfassten Studie korrelierte ein positiver Immunoscore signifikant mit einem niedrigeren Risiko für ein Rezidiv und ein besseres Überleben und lieferte eine signifikant bessere prognostische Korrelation als das TNM-Staging.

Bezogen auf das NSCLC besteht die Notwendigkeit, prognostische und prädiktive Marker für Rezidiv und Überleben bei Patienten mit reseziertem Nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) zu identifizieren. U.U. wird es dadurch in Zukunft möglich sein, die Patienten besser zu selektieren, die von einer adjuvanten Chemotherapie (oder potenziellen Immuntherapie) profitieren könnten, gegenüber denen, die daraus vermutlich keinerlei Nutzen ziehen.

Eine Verbesserung der Abschätzung des Rezidivrisikos bei Patienten mit early stage NSCLC hat das Potential für die Weiterentwicklung einer immunmodulatorischen Therapie, einschließlich der Möglichkeit neuer Therapien oder Therapiemechanismen, um die Tumorummunität im kurativen Setting zu verbessern.

Für dieses Projekt hat die Asklepios Biobank sowohl Blut als auch Frischgewebe und archivierte schockgefrorene Gewebeproben zur Verfügung gestellt.

## **Genomische Analyse von kleinzelligen neuroendokrinen Bronchialkarzinomen**

Kooperationspartner: Institute of Translational Genomics, Universität Köln

In diesem Projekt wurden Veränderungen im Genom kleinzelliger Lungenkarzinomen umfassend charakterisiert. Dazu wurde eine komplette Genom- und Transcriptomsequenzierung durchgeführt, um neuartige Veränderungen des Genoms und potentielle therapeutische Ansatzpunkte dieser aggressiven Tumorart zu finden. Außerdem können aus diesen Analysen möglicherweise Hinweise gewonnen werden, die die kleinzellige Morphologie, das aggressive Tumorwachstum, die Expression von neuroendokrinen Genen und die schnelle Metastasierung erklären können.

Für dieses Projekt hat die Asklepios Biobank einen Teil der Gewebeproben zur Verfügung gestellt.

## **Personalisierte Medizin bei Lungenkrebs: Treiber früher Metastasierung in aggressiven Lungen-Adenokarzinomen**

Kooperationspartner: Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Translationale Forschung, TLRC, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Eine der dringendsten klinischen Fragen beim Lungenkarzinom ist die frühe Metastasierung unabhängig von der Tumorgröße bei manchen Patienten. In diesem Projekt wurde Gewebe von Patienten mit früher Metastasierung trotz Operation und ggf. Chemotherapie in einem frühen Stadium mit Gewebe von Patienten mit langem krankheitsfreiem Intervall (mehr als 5 Jahre) verglichen. "Next generation sequencing" (NGS) wurde angewandt, um Mutationen und epigenetische Veränderungen zu identifizieren, welche mit einem frühen Rezidiv oder früher Metastasierung assoziiert sind.

Für dieses Projekt hat die Asklepios Biobank einen Teil der Gewebeproben zur Verfügung gestellt.

## **Evaluation von Signalwegen in Zellen aus primären Lungentumoren und Lungenmetastasen anderer Tumore**

Kooperationspartner: Forschungsabteilung eines Pharmaunternehmens

Eine hohe Expression bestimmter Transmembran-Proteine korreliert in verschiedenen Tumoren mit Lymphknotenmetastasen und einem kurzen Überleben. Eine klinische Korrelation der Expression und des Überlebens von NSCLC Patienten ist gut dokumentiert, dies gilt allerdings nicht für die Aktivierung des Proteins oder seiner nachfolgenden Signalmoleküle.

Auf zellulärer Ebene führt das untersuchte Protein zu Kontakt-unabhängigem Zellwachstum, Migration und Invasion und wurde als Marker für Tumorstammzellen identifiziert. Es wurde auch gezeigt, dass es an der Resistenz gegenüber EGFR-Inhibitoren beteiligt ist, da es zu einem Liganden-unabhängigen Wachstum führen kann.

Behandlung mit spezifischen Antikörpern führt zu einer Inhibition des Tumorzellwachstums in vitro bei verschiedenen Zelllinien, Reduktion des Wachstum von Tumor Xenograften in vivo und Inhibition der Metastasierung im Tierversuch.

Es wurde die Expression und Aktivierung dieses Proteins und nachfolgender Signaltransduktoren in Abhängigkeit vom Proliferationsstatus (Ki67), Hypoxystatus (HIF1), einer eventuellen Resistenz gegenüber Erlotinib und in ausgewählten Fällen mit weiteren Biomarkern analysiert.

Für dieses Projekt hat die Asklepios Biobank Gewebe von Lungentumoren und Lungenmetastasen anderer Tumore zur Verfügung gestellt.

## **Biomarker in Sputum und Blut von COPD Patienten**

Kooperationspartner: Forschungsabteilung eines Pharmaunternehmens

Für dieses Projekt wurden aus Sputum und Blut Zellpopulationen isoliert und die Zellzusammensetzung analysiert. Im Sputumüberstand und Plasma wurden die Konzentration verschiedener Protein mit Hilfe von Techniken wie ELISA, Flüssigkeitschromatografie und Massenspektroskopie bestimmt. Aus den isolierten Zellen wurde eine quantitative Expressionsanalyse durchgeführt, mit dem Ziel, Unterschiede in der Expression bestimmter Gene je nach Schweregrad der COPD zu beschreiben. Diese Proteine könnten als potentielle Ziele für therapeutische Maßnahmen, oder aber als Biomarker für die Diagnostik dienen.

Für dieses Projekt hat die Asklepios Biobank Sputum und Blutproben zur Verfügung gestellt.

### **Transcriptom- und Methylomanalysen beim NSCLC**

Kooperationspartner: Forschungszentrum Borstel, klinische und experimentelle Pathologie, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

In diesem standortübergreifenden Projekt im Deutschen Zentrum für Lungenforschung - DZL - werden umfangreiche Screeninguntersuchungen des Methyloms und Transkriptom an chirurgisch entnommenem Lungengewebe (Tumor und tumorfreies Gewebe) durchgeführt. Eine besondere Schwierigkeit hierbei ist, dass das Peritumorgewebe nur selten dem Normalzustand einer gesunden Lunge entspricht, da es vielfach durch das Rauchverhalten der Patienten sowie durch Comorbiditäten wie eine COPD ebenfalls geschädigt ist. In Kooperation mit dem Klinikum Großhadern konnte für dieses Projekt eine kleine Anzahl an gesundem Lungengewebe zur Verfügung gestellt werden.

### **Analyse der K-ras-Mutation und Mediatoren beim Malignom von Pleura und Lunge**

Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich, CPC-M, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Die Pathogenese der Bildung eines malignen Pleuraergusses durch Pleurakarzinom bei Bronchialkarzinom beziehungsweise durch ein malignes Pleuramesotheliom ist durch viele Faktoren bedingt. Warum jedoch nur bestimmte Patienten einen malignen Pleuraerguss entwickeln, andere jedoch trotz eines fortgeschrittenen Tumorleidens keine maligne Neoplasie der Pleura aufweisen, ist auch heutzutage nicht geklärt. Durch die rezidivierenden Pleuraergüsse haben diese Patienten eine deutlich reduzierte Lebensqualität, vor allem durch die resultierende Dyspnoe-Symptomatik.

Es konnte gezeigt werden, dass die Mutation von K-ras durch verschiedene Mediatoren bei der Entstehung dieser malignen Effusionen eine entscheidende Rolle spielt. Von Interesse ist, ob Patienten mit K-ras-Mutation eher eine Pleurakarzinose entwickeln und somit ein deutlich verkürztes Überleben aufweisen. Es wurde eine Analyse von humanem Gewebe durchgeführt im Hinblick auf das Vorhandensein der K-ras-Mutation im Blut, Pleurapunktat beziehungsweise Pleuragewebe sowie im Primärtumor durchgeführt. Des Weiteren wurden verschiedene Mediatoren wie IKK alpha & beta

bestimmt, die in Entzündung und Tumorwachstum involviert sind. Das jeweilige Tumorstadium, Metastasen, Patientenalter, Nikotingenuss und das Überleben sollen hierzu korreliert werden.

Möglicherweise können in Zukunft Inhibitoren von K-ras therapeutisch bei malignen Pleuraneoplasien eingesetzt werden.

Die Asklepios Biobank hat für dieses Projekt Blutproben, Pleuraergüsse und Gewebe zur Verfügung gestellt.

### **Epigenetische Strukturen bei Chronisch Obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)**

Kooperationspartner: Biotechnologieunternehmen, industriell-akademische Kooperation

Diese Projekt untersucht die Rolle epigenetischer Regulationen in der Entwicklung und Progression einer COPD. Ausgelöst durch fortwährende Inhalation toxischer Gases, insbesondere durch Rauche, kommt es zu einer chronischen Entzündung und einem irreversiblen Umbau des Lungengewebes. Mit Hilfe von Hochdurchsatztechniken wird die epigenetische Struktur von Gewebe mit und ohne COPD untersucht und hochauflösende epigenetische Profile werden erstellt.

Ziel ist es, das biologische Verständnis dieser Krankheit zu verbessern und Marker für Diagnose und Therapie zu finden. Die Funktion der gefundenen Marker wird in Zellkultursystemen untersucht.

Die Asklepios Biobank hat für dieses Projekt Frischgewebe von Patienten mit und ohne COPD zur Verfügung gestellt.

### **Lasers4Life - Untersuchung von Lungenkrebs mit Hilfe eines molekularen Fingerabdrucks**

Kooperationspartner: Max-Planck-Institut für Quantenoptik, München und Fakultät für Physik der LMU, München

Diese Studie untersucht die Möglichkeit, ein sogenanntes "Molecular fingerprinting", einen molekularen Fingerabdrucks, mit Hilfe einer Femtosekundenlaser- Infrarot-Spektroskopie zu erstellen. Das Projekt ist darauf ausgerichtet, eine hochsensitive, zeit- und kosteneffiziente Methode zur Detektion von Krebs zu entwickeln. Einerseits soll

eine frühe Erkennung von Lungenkrebs möglich werden, andererseits geht es darum, spezifische Unterschiede im Verlauf einer Therapie, z.B. Chemotherapie oder nach einer kurativen Operation zu erkennen, als Prediktoren für ein Ansprechen auf die Therapie. Neben Lungenkrebs wird in Kooperation mit anderen Kliniken auch Brustkrebs und Prostatakrebs untersucht.

Die Studie geht inzwischen in die zweite Phase. In der ersten Phase hat die Asklepios Biobank ca. 600 Blutproben zur Verfügung gestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Methode prinzipiell in der Lage ist, zwischen benignen und malignen Lungenerkrankungen zu unterscheiden. In der zweiten Phase wird das Probenkontingent erhöht, um die Ergebnisse der ersten Phase zu verifizieren und die Methode zu optimieren.

### **Behandlung von lebenden Ex-vivo-Präzisionsschnitten der Lunge (PCLuS) mit Substanzen in der Entwicklungsphase**

Kooperationspartner: Forschungsabteilung eines Pharmaunternehmens

Präzisionsschnitte von frischem Lungengewebe (PCLuS) erlauben es, das Gewebe unter nahezu physiologischen Bedingungen zu kultivieren. Durch Inkubation der PCLuS mit Substanzen können Erkenntnisse über pharmakokinetische, pharmakologische, toxikologische und immunologische Effekte von Wirkstoffen im bzw. auf das pulmonale Gewebe des Menschen frühzeitig erlangt werden.

Im Zuge dieser Studie sollen PCLuS aus normalem Lungengewebe als eine zuverlässige Ex-vivo-Methode etabliert werden, um pharmakokinetische Effekte (z.B. Verteilung), toxikologische (z.B. Zelluntergang) und pharmakologische Effekte von Wirkstoffen in der Entwicklungsphase in der Lunge zu analysieren.

### **Neue Zielstrukturen für die Arzneimitteltherapie in Lungentumoren**

Kooperationspartner: Forschungsabteilung eines Pharmaunternehmens

Dieses Projekt untersucht neue Zielstrukturen in Lungentumorgewebe, gegen die sich neueartige Medikamente richten könnten, sogenannte "drug targets". Hierzu wird zunächst die Expression bereits bekannter Kandidaten, z.B. membranständige Proteine, an den Patientenproben auf Protein- und/oder mRNA Ebene verifiziert. Das Testgewebe wird dann mit Testsubstanzen behandelt und die Wirkung der Testsubstanzen untersucht. Dazu werden Vitalitätstests, immunhistochemische Färbungen und Durchflusszytometrie verwendet, sowie die Expression und ggf. Mutationen der interessierenden Proteine auf RNA/DNA Ebene untersucht. Die

Untersuchungen dienen der Entdeckung neuer Therapieansätze für bislang nicht oder nur wenig erfolgreich therapierbare Tumorerkrankungen.

Die Asklepios Biobank stellt für dieses Projekt Frischgewebe (Tumormaterial) zur Verfügung.

### **EMoLung - Monitoring biologischer Marker im Blut und der Atemluft von Patienten mit Lungenkarzinom**

Kooperationspartner: mehrere Standorte im Deutschen Zentrum für Lungenforschung – DZL

Die Biologie und Immunologie des Lungenkarzinoms sind bis jetzt unzureichend bekannt. Aus diesem Grund ist die Zielsetzung des hier beschriebenen Projektes die Verbesserung der Krankheitskontrolle und eine Verbesserung der Therapiesteuerung mit Hilfe blutbasierter Verfahren. Hierdurch soll die Diagnostik der Erkrankung als auch die Therapie zukünftig für die Patienten verbessert werden. Zielsetzung der Studie ist eine Verbesserung der Krankheitskontrolle und der Therapiesteuerung bei Patienten, die an einem Lungenkarzinom erkrankt sind. Das „Monitoring biologischer Marker im Blut und der Atemluft von Patienten mit Lungenkarzinom“ soll zu einer Verbesserung diagnostischer Verfahren führen, welche ein Fortschreiten der Erkrankung im Vergleich zu bildgebenden Verfahren frühzeitiger detektieren könnten. Zusätzlich kann durch die gewonnen Erkenntnisse unter Umständen die Therapiesteuerung zukünftig beeinflusst werden.

### **Specimen collection and evaluation of a number of serological tests for COVID 19**

Kooperationspartner: Forschendes Unternehmen aus dem Bereich “Diagnostics”

Im Dezember 2019 wurde ein neuartiges zoonotisches Coronavirus SARS-CoV-2 als infektiöser Erreger identifiziert, der beim Menschen den pandemischen Ausbruch einer Atemwegserkrankung (Covid-19) verursacht. Das Unternehmen hat eine Reihe serologischer Tests zum Nachweis von IgM und IgG für die viralen Proteine S1, S2 und NP entwickelt.

Fragestellung: Sind verschiedene Arten von Antikörpern in Serum, Plasma oder Blut von PCR-bestätigten COVID 19-Patienten vorhanden? Ist es möglich, diese Antikörper durch Tests wie ELISA und Schnelltests nachzuweisen? Jede Art von Test hat ihre eigene Anwendung, die erstere in den Labors und die letztere in der Arztpraxis.

## **Pathomechanismen und Biomarker chronischer Lungenerkrankungen**

Kooperationspartner: Comprehensive Pneumology Center Munich, CPC-M, Deutsches Zentrum für Lungenforschung DZL

Ziel ist eine umfassende Definition der molecular- und zytopathologischen Mechanismen sowie spezifischer Biomarker chronischer Lungenerkrankungen. Verschiedene Untersuchungs- und Analysemethoden sollen die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten in translationalen Ansätzen ermöglichen. Hierfür werden verschiedene cryokonservierte Probenotypen wie Seren und Plasmen, bronchoalveoläre Lavagen und Gewebe, in erster Linie aber Frischgewebeprobe und daraus generierte Gewebe- und Zellkulturen verwendet.

## **CancerScan - Identifizierung verschiedener Krebsarten anhand von Blutproben mit Hilfe von Spektroskopie und KI**

Kooperationspartner: Forschendes Unternehmen aus dem Bereich "Diagnostics"

Prätherapeutische Plasmaproben von Patienten mit bestätigter Krebsdiagnose werden mit Hilfe von Vibrationsspektroskopie analysiert, wodurch ein biochemischer Fingerabdruck der Probe erstellt wird. Dieser Fingerabdruck enthält eine Vielzahl von Variablen, welche anschließend durch Algorithmen des maschinellen Lernens evaluiert werden, um eine diagnostische Klassifizierung zu erreichen. Dieses Testverfahren könnte in Zukunft dazu in der Lage sein, im Rahmen einer Routineuntersuchung beim Hausarzt verschiedene Krebsarten im Frühstadium anhand von Plasmaproben zu identifizieren und zu unterscheiden.

## **PROPHETIC - Predicting responsiveness in oncology patients based on host response evaluation during anti cancer treatments**

Kooperationspartner: Forschendes Unternehmen aus dem Bereich "Diagnostics"

Nur ein Teil der Patienten spricht auf eine Immuntherapie an. Es ist daher wünschenswert, im Vorherein zu bestimmen, ob eine Immuntherapie für einen individuellen Patienten geeignet ist. Die molekularen Aspekte, die ein Therapieansprechen definieren, sind z.Z. nicht in vollem Umfang bekannt. In diesem Projekt soll in prätherapeutischen Plasmaproben von Tumorpatienten, die entweder als first line Therapie oder als Folgetherapie eine Immuntherapie erhalten, ein Proteom-



Profil erstellt werden. Änderungen während der Immuntherapie sollen mit dem Therapieansprechen und unerwünschten Nebenwirkungen assoziiert werden.

