

Susanne Herold

Infektionskrankheiten der Lunge

SARS-CoV-2 und COVID-19: Ein Rückblick auf 15 Monate Pandemie

Die Coronavirus-Pandemie hält uns nun schon seit über einem Jahr in Atem. Alles begann im Januar 2020 mit ersten Berichten über neu aufgetretene Lungenentzündungen unbekannter Ursache in der chinesischen Stadt Wuhan. Seither dominiert das Thema unverändert unsere Arbeit in Klinik, Forschung und Lehre.

Zu Beginn war über das neue Virus wenig bekannt, die chinesischen Behörden ordneten es am 7. Januar 2020 in die Familie der Coronaviridae ein, der Name SARS-CoV-2 wurde im April 2020 durch die Coronaviridae-Studiengruppe als offizielle Bezeichnung für das Virus festgelegt [Gorbalenya et al., 2020]. Bereits am 30. Januar 2020 rief die WHO-Pandemiekommision die höchste Warnstufe aus. Seitdem herrscht weltweit ein Wettlauf gegen die Zeit. Gerade am Anfang des Ausbruches gab es eine große Verunsicherung und hohen Informationsbedarf: Krisenstäbe wurden eingerichtet, Interviewanfragen von Medien gingen im Minutentakt ein und auch die Politik auf Landes- und Bundesebene hatte ein großes Interesse an fundierten Informationen.

Zunächst standen organisatorische Fragen im Vordergrund: Wie schützen wir unsere Patienten und alle Mitarbeiter*innen, die mit COVID-19-Patienten arbeiten? Wie gehen wir mit der ungewohnten Situation um, dass Schutzausrüstung und Laborkapazität plötzlich limitiert sind? Wie halten wir den jetzt so dringend wie nie benötigten Forschungsbetrieb unter Lock-down-Bedingungen aufrecht? Was, wenn durch die Schließung der Kinderbetreuungseinrichtungen und aufgrund von Quarantänemaßnahmen viele „systemrelevante“ Mitarbeiter*innen nicht mehr zur Arbeit kommen können?

Als dann Anfang März die ersten Patienten – zumeist Urlaubsrückkehrer aus den Ski-Hotspots und ihre Kontaktpersonen – im Uniklini-

kum behandelt wurden, wurde schnell klar, dass es sich bei COVID-19 nicht um eine „normale“ Lungenentzündung handelt. Gut, dass wir im Universitätsklinikum Gießen mit dem Beatmungszentrum Mittelhessen und dem Sitz des Deutschen Zentrums für Lungenforschung auf eine große Erfahrung und Expertise auf dem Feld infektiöse Lungenerkrankungen und akutes Lungenversagen mit entsprechenden Behandlungs- und Beatmungskonzepten zurückgreifen konnten. Wir haben schnell begriffen, dass, entgegen unserer anfänglichen Einschätzung, COVID-19 ein sehr spezifisches und zum Teil schweres Krankheitsbild hervorruft, das nicht nur die Lunge betrifft, sondern auch andere Organsysteme wie Blutgefäße und Nervensystem, und das bei schweren Verläufen dem Bild einer Sepsis gleicht. Die Veränderungen, die wir in COVID-Lungen im Röntgenbild und der Computertomographie feststellen konnten, waren eindrucksvoll – äußerst spezifisch für die Erkrankung und zum Teil erschreckend stark ausgeprägt (Abb. 1).

Obwohl wir in dieser „ersten Welle“ deutlich weniger COVID-19-Patienten stationär behandeln mussten, waren wir vor dem Hintergrund der Ereignisse in Norditalien und Spanien doch alle in Erwartung eines größeren Patientenansturms und wir waren gezwungen, uns auf ein hohes Aufkommen teils schwerkranker COVID-19-Patienten vorzubereiten, z.B. durch die Einrichtung mehrerer COVID-19-Stationen und die Schaffung zusätzlicher Intensivbetten. Der immense Einsatz der Mitarbeiter*innen am UKGM und die Hilfsbereitschaft der Studierenden des Fachbereiches Medizin in den Pflegeteams, in der Notaufnahme oder bei der Besetzung der *Corona-Checkpoints* im Eingangsbereich der Klinik, aber auch die Unterstützung aus der Bevölkerung haben mich zu dieser Zeit sehr beeindruckt und optimistisch gestimmt, gut

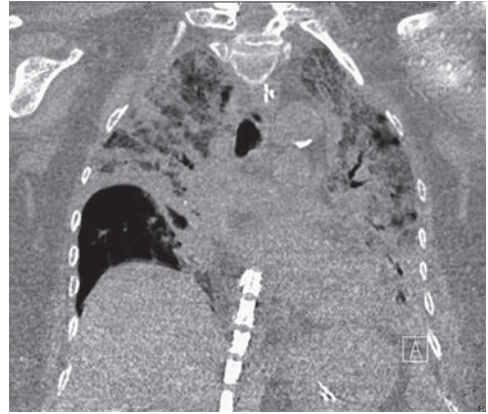
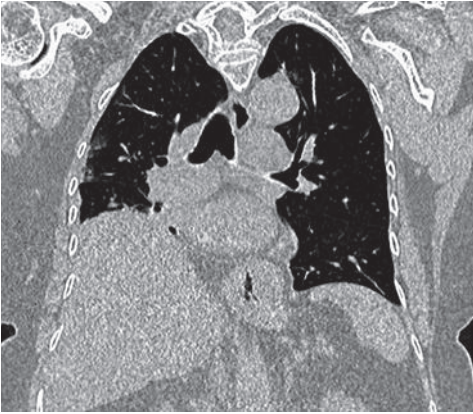


Abb. 1: Computertomographie der Lunge; Verlauf innerhalb von 10 Tagen bei einer schweren COVID-19-Pneumonie mit akutem Lungenversagen (ARDS, rechts) und tödlichem Ausgang bei einer Mitte 50-jährigen Patientin.

durch diese herausfordernde Situation zu kommen.

Nachdem wir den relativ ruhigen Sommer nutzen konnten, um an vielen Stellen Drittmittel zur Finanzierung grundlagenwissenschaftlicher und klinischer Fragestellungen rund um SARS-CoV-2 einzuwerben, z.B. im Rahmen deutschlandweiter Forschungskonsortien wie dem *Netzwerk Universitätsmedizin* (NUM), und um klinische Studien zur besseren Charakterisierung und Behandlung von COVID-19 zu implementieren, war bereits Mitte August klar, dass wir uns auf eine zweite Welle vorbereiten müssen. In der Klinik war mittlerweile schon etwas Routine in der Behandlung der Erkrankung eingekehrt, wir hatten erste Therapiekonzepte zur Hand und endlich ausreichend Schutzausrüstung zur Verfügung, konnten Laborparameter und klinische Verläufe besser einschätzen. Wir wussten nun, dass die Krankheit in mehreren Stadien verläuft: Die ersten Tage der Infektion sind oft symptomlos oder symptomarm, der Patient scheidet aber in dieser Zeit hohe Virusmengen aus und ist damit hochinfektiös. Etwa eine Woche nach Symptombeginn entscheidet sich meist, ob ein Patient schwerkrank wird und stationär aufgenommen werden muss, eine künstliche Beatmung oder gar eine ECMO-Unterstützung benötigt (extracorporale Membranoxygenierung – ein Lungenersatzverfahren). In dieser Phase der Erkrankung verabreichen wir Cortisonpräparate,

die die überschießende Entzündungsreaktion des Körpers eindämmen sollen – eine anti-entzündliche Therapie, die in großen klinischen Studien durchaus eine gewisse Wirksamkeit bei COVID-19 gezeigt hat, aber auch mit Nebenwirkungen behaftet ist und nicht sehr spezifisch in die pathophysiologischen Prozesse eingreift, die SARS-CoV-2 verursacht. Wir arbeiteten also mit Hochdruck an der Translation unserer grundlagenwissenschaftlichen Forschungsergebnisse zu neuen möglichen Therapieansätzen in die klinische Anwendung, und konnten bald die ersten COVID-19-Patienten in mehrere klinische Studien einschließen, um wirksamere und spezifischere Therapiestrategien zu verfolgen, wie unten dargelegt.

Nach den Lockerungen der Anti-Corona-Maßnahmen am Ende der ersten Infektionswelle 2020, mit den Urlaubsreisen im Sommer und der Wiedereröffnung des Schulbetriebs nach den Sommerferien stiegen aber die Inzidenzzahlen wieder massiv an und brachten schließlich die Kliniken mit hohem Patientenaufkommen im Dezember an ihre absoluten Kapazitätsgrenzen. Am UKGM in Gießen hatten wir zu dieser Zeit über 120 COVID-19-Patienten gleichzeitig stationär zu versorgen, über ein Drittel davon auf Intensivstationen. Viele Pflegekräfte und Ärzte arbeiteten mittlerweile seit Monaten jenseits der Belastungsgrenze und es gab zunehmend Infektionen beim Personal, was die sowie

so schon angespannte Situation weiter verschärfte.

Der Wendepunkt kam mit der ersten Lieferung des SARS-CoV-2-Impfstoffes der Firma BioNTech an Weihnachten. Zunächst nur wenige Mitarbeiter, nämlich die, die direkt in die Versorgung von COVID-19-Patienten involviert waren, konnten am 28. 12. 2020 die ersten Impfdosen erhalten – eine große Erleichterung für uns alle und ein großer Erfolg für die Impfstoffforschung in Deutschland.

Mittlerweile befinden wir uns mitten in der dritten Welle der Infektion, die noch rapider als die vorige zu verlaufen scheint, und die Entstehung von Virusvarianten mit besserer Anpassung an den menschlichen Wirt, sogenannte „Variants of Concern“, dominieren das Infektionsgeschehen. Insgesamt haben wir bis Ende April 2021 am UKGM in Gießen 800 COVID-19-Patienten stationär behandelt, ca. 300 davon auf Intensivstationen. Über 100 Patienten haben die Erkrankung nicht überlebt. Weltweit haben sich bis dato 167 Millionen Personen infiziert, die Sterberate liegt durchschnittlich bei 2,5 % der detektierten Infektionen. Wir bemerken, dass auch Monate nach einer überstandenen COVID-19-Erkrankung einige Patienten im Rahmen eines „Long-COVID-Syndroms“ einen hohen Leidensdruck wegen weiter bestehender Beschwerden haben, die spezifische Nachsorge notwendig machen.

Es gibt aber auch Positives zu berichten: Die Forschung läuft weltweit auf Hochtouren. Zu Beginn der Pandemie hörten wir von Prognosen, die besagten, dass frühestens nach 1,5 Jahren mit einem Impfstoff zu rechnen sei. Es ist als großer Erfolg für die Wissenschaft zu verbuchen, innerhalb so kurzer Zeit eine solch große Zahl an verschiedenen Impfstoffen zur Marktreife gebracht zu haben, die auf ganz neuen Immunisierungsstrategien, wie z.B. der mRNA-basierten Expression von Virus-Oberflächenproteinen, beruhen. Die Entwicklung neuer Impfstoffe wurde bereits über lange Zeit im Rahmen grundlagenwissenschaftlicher Forschungsförderung vorangetrieben, zum Beispiel durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Deutschen Zentren für Gesundheitsforschung (DZG). An diesem Beispiel wird sehr deutlich, wie unerläss-

lich eine starke und dauerhafte finanzielle Förderung biomedizinischer Forschung für die Entwicklung neuer Präventions- und Therapiekonzepte ist, insbesondere im Kontext sogenannter *Emerging Diseases*.

Die Impfung ist aber nur ein Aspekt im Kampf gegen die Viruserkrankung. Ebenso wichtig ist die Entwicklung neuer Medikamente gegen COVID-19. Dies ist ungleich komplizierter, weil Viren oft schwieriger und komplexer zu bekämpfen sind als zum Beispiel Bakterien. Kann man bei Letzteren meist mit Antibiotika die Erkrankung wirkungsvoll bekämpfen, muss man sich bei zahlreichen Viruserkrankungen auch heute noch auf die Behandlung der Symptome konzentrieren, da viele antivirale Medikamente häufig nur wenig effektiv sind. Dies liegt vor allem daran, dass Viren die Proteinmaschinerie der Wirtszelle für die Invasion in die Zelle, die Vervielfältigung ihres Genoms, und schließlich für die Ausschleusung aus der Zelle benutzen. Will man ein Virus also medikamentös angreifen, finden sich nur wenige Angriffspunkte, die rein viraler Natur sind. Darüber hinaus muss der komplette Lebenszyklus der Viren bis ins kleinste Detail verstanden sein, und dieser ist oft sehr komplex. Direkte antivirale Therapien gerade bei respiratorischen Infektionen haben außerdem nur dann eine Wirkung, wenn sie früh im Infektionsverlauf verabreicht werden – zu einem Zeitpunkt, an dem der Patient oft noch wenig symptomatisch ist. Aus diesem Grund rücken sogenannte „wirts-basierte“ Angriffspunkte für therapeutische Strategien gegen schwere Viruserkrankungen in den Vordergrund – sei es, um die lokale antivirale Immunabwehr zu stärken, das befallene Gewebe resistenter gegen Infektion zu machen, oder zelluläre Prozesse zu blockieren, die sich das Virus bei seiner Replikation zunutze macht.

Die Klinische Forschungsgruppe „Virus-induziertes Lungenversagen“ (KFO309)

Diesem Ziel widmet sich die seit 2017 unter meiner Leitung mit einem Gesamtvolumen von rund 6 Mio. Euro durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderte Kli-

nische Forschungsgruppe KFO309 „Virus-induziertes Lungenversagen“. In insgesamt 10 Forschungs-Projekten und mit 22 Projektleitern aus den Bereichen Klinische Infektiologie, Virologie, Immunologie, Pneumologie, Intensivmedizin, Neonatologie, Pharmakologie, molekulare Biomedizin, Bioinformatik und Stammzellforschung arbeiten insgesamt mehr als 60 Wissenschaftler und Ärzte der Ju-

stus-Liebig-Universität Gießen, der Philipps-Universität Marburg und des Max-Planck-Instituts für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim gemeinsam daran, die Interaktionen zwischen respiratorischen Viren und Wirtszellen zu verstehen, um neue Therapiestrategien zu entwickeln. Ganz im Vordergrund standen dabei von Beginn an Infektionen mit Coronaviren (MERS-CoV, SARS-CoV-2 und weitere), In-

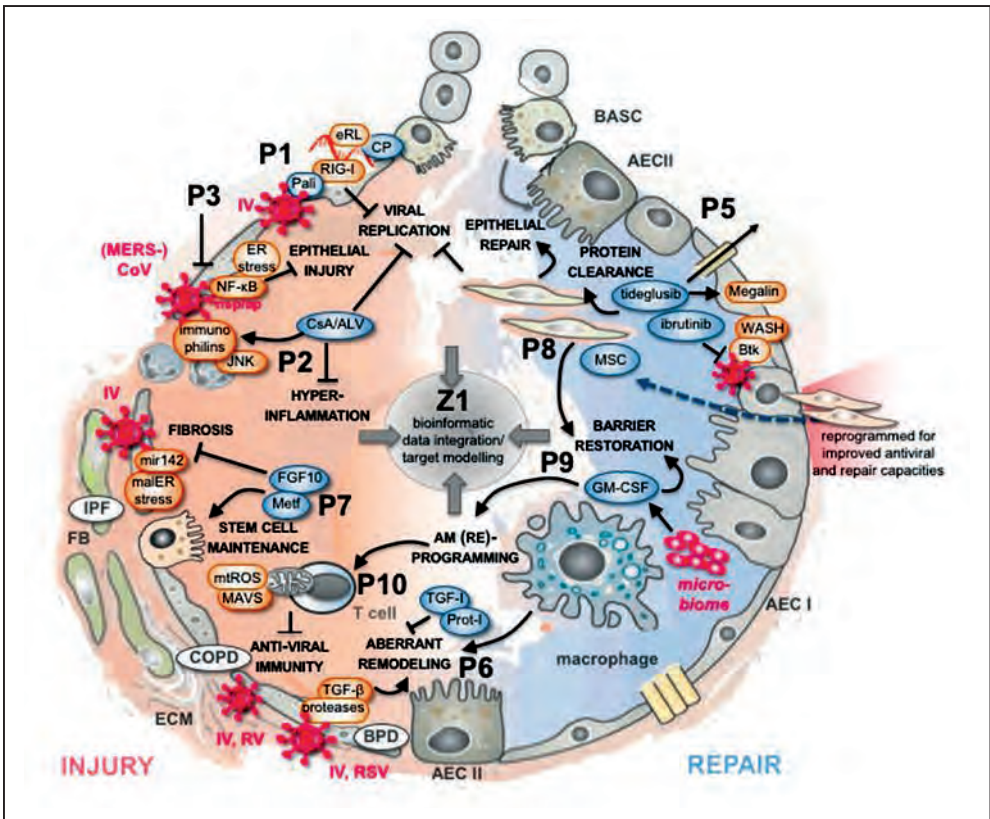


Abb. 2: Integratives Forschungs-konzept der KFO309; dargestellt ist eine Alveole, auch als Lungenbläschen bezeichnet, in der der Gasaustausch stattfindet, links eine Virus-geschädigte Alveole, rechts eine „in Reparatur“ begriffene. Innerhalb der Alveole sind verschiedene Zellen zu finden. Die Oberflächen werden von Alveolarepithelzellen Typ I und Typ II bedeckt (AEC I, AECII) sowie von bronchioalveolären Stammzellen (BASC). In den Alveolen finden sich Alveolarmakrophagen (AM), die aus dem Blut einwandern und für die Phagozytose eingeatmeter Staubpartikel, Allergene und Mikroorganismen zuständig sind. Im subepithelialen Bindegewebe wird das Grundgerüst durch Fibroblasten (FB) und Kollagenfasern gebildet. Weitere Abkürzungen: Nsp = nichtstrukturelle Proteine; ap = akessorisches Protein; JNK = c-Jun N-terminal Kinase; malER stress = maladaptiver ER stress; ECM = extrazelluläre Matrix; UPR = ungefaltete Protein-Antwort; CsA/ALV = Ciclosporin A/Alisporivir; Pali = Paliperidone; eLR = endogener RIG-I Ligand; CP = 3-Chlor-1,2-Propandiol; Metf = Metformin; TGF-I = TGF-beta Inhibitor; Prot-I = Protease Inhibitor; RV = Rhinovirus; IV = Influenza-Virus; CoV = Coronavirus; RSV = Respiratorisches Syncytial Virus. Die blauen Kreise markieren mutmaßliche interventionelle Ansätze. Erklärungen zu den einzelnen Projekten sind im Text zu finden. Siehe auch www.kfo309.de.

(Quelle: Prof. Dr. Susanne Herold)

fluenzaviren, *Respiratory Syncytial-Viren* (RSV) oder Rhinoviren.

Hintergrund dieser Forschungsarbeiten ist, dass (auch in nicht-pandemischen Zeiten) akute Infektionen der unteren Atemwege weltweit ein zunehmendes Problem für die globale Gesundheit darstellen. Sie machen den Großteil aller Infektionskrankheiten aus, dennoch fehlt es an pharmakologischen Behandlungen, vor allem auch gegen den verheerendsten klinischen Verlauf einer Lungeninfektion, das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome – ARDS). Virusinfektionen sind die Hauptursache für die Mehrzahl der sogenannten ambulant erworbenen Lungenentzündungen (community-acquired pneumonia – CAP) bei Kindern und auch bei über 40 % der erwachsenen Patienten [Liu et al., 2016, Liebermann et al., 2010]. Die vier oben genannten Viruspezies verursachen den größten Teil dieser Infektionen. Antivirale Behandlungen sind bisher nur für Influenzavirus-Infektionen verfügbar, jedoch haben diese nur eine begrenzte Wirksamkeit und können schnell zu Resistenzen führen. Auch existierte bisher nur für das Influenzavirus eine Impfung, die aber aufgrund der stetigen Veränderungen im Virusgenom jährlich erneuert werden muss. Auch wenn die Forschung an und mit Coronaviren seit Beginn der Förderung Teil der Klinischen Forschungsgruppe war, ist sie im Verlauf des letzten Jahres stark in den Vordergrund getreten. Kontinuierlich zirkulierende humane Coronavirus-Stämme (z.B. CoV-229E) verursachen normalerweise bei Kindern und gesunden Erwachsenen Erkrankungen der oberen Atemwege, wobei nur bei sehr jungen, bei älteren Menschen oder bei Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen schwere Exazerbationen und eine Beteiligung der unteren Atemwege überhaupt beschrieben sind. In das öffentliche Bewusstsein traten die Coronaviren zum ersten Mal 2002, als SARS-CoV-1 sich aus Südchina in die restliche Welt verbreitete. Innerhalb weniger Monate erkrankten weltweit mehr als 8000 Personen mit einer Sterberate von 11 %. Die Eindämmung des Virus durch konsequente Hygienemaßnahmen war damals erfolgreich, seit 2004 wurde kein Fall einer SARS-CoV-1-Infektion mehr nachgewiesen (www.who.int).

Ein anderes Coronavirus kursiert seit 2012: Vor allem auf der arabischen Halbinsel kommt es immer wieder zu Infektionen mit dem MERS-Coronavirus (MERS-CoV). Die Abkürzung MERS steht für „Middle Eastern Respiratory Syndrom“, das Virus führt zu schweren Atemwegsinfektionen und ist wie alle Coronaviren und auch wie die Influenzaviren ein zoonotisches Virus, d.h. es wird prinzipiell vom Tier auf den Menschen übertragen und breitet sich dann in der menschlichen Population mehr oder weniger schnell aus. Bislang wurden der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 2500 Fälle von MERS gemeldet, von denen 800 tödlich verliefen, wobei man von vielen unentdeckten Fällen ausgeht. Die MERS-CoV-Infektion wird meist von Dromedaren auf den Menschen übertragen. Eine Übertragung von Mensch zu Mensch ist möglich und wird auch immer häufiger beobachtet [Wigagdo et al., 2019].

Das erstmalige Überschreiten der sog. „Spezies-Barriere“ beim Übertritt eines Virus vom Tier-Reservoir auf die menschliche Population und damit das Fehlen einer vorbestehenden Immunität gegen SARS-CoV und MERS-CoV beim Menschen führte zusammen mit dem Lungenzelltropismus des Virus zu hohen Erkrankungs-raten und in einem relativ hohen Anteil der Infizierten zu einem raschen Fortschreiten zu akuter Lungenschädigung und ARDS mit hoher Morbidität und Mortalität. Noch immer bestehen bei SARS-CoV-1 und MERS-CoV große Wissenslücken über den genauen Pathomechanismus und es fehlt an Wirkstoffen zur Behandlung dieser Erkrankungen.

Als wir uns im Januar 2017 in der klinischen Forschungsgruppe 309 zusammenfanden mit dem Ziel, die molekularen Mechanismen und die zellulären Kommunikationsnetzwerke aufzuklären, die den Lungenschaden triggern und chronische Lungenerkrankungen verschlimmern, und um die Mechanismen der Lungenreparatur zu untersuchen, die nach einer Virusinfektion der Atemwege notwendig sind, war selbstverständlich noch nicht klar, was uns in den nächsten Jahren erwartet. Mit Beginn der Pandemie haben wir uns gemeinsam zum Ziel gesetzt, unser bisheriges Wissen über andere Coronaviren, aber auch über die generellen Mechanismen

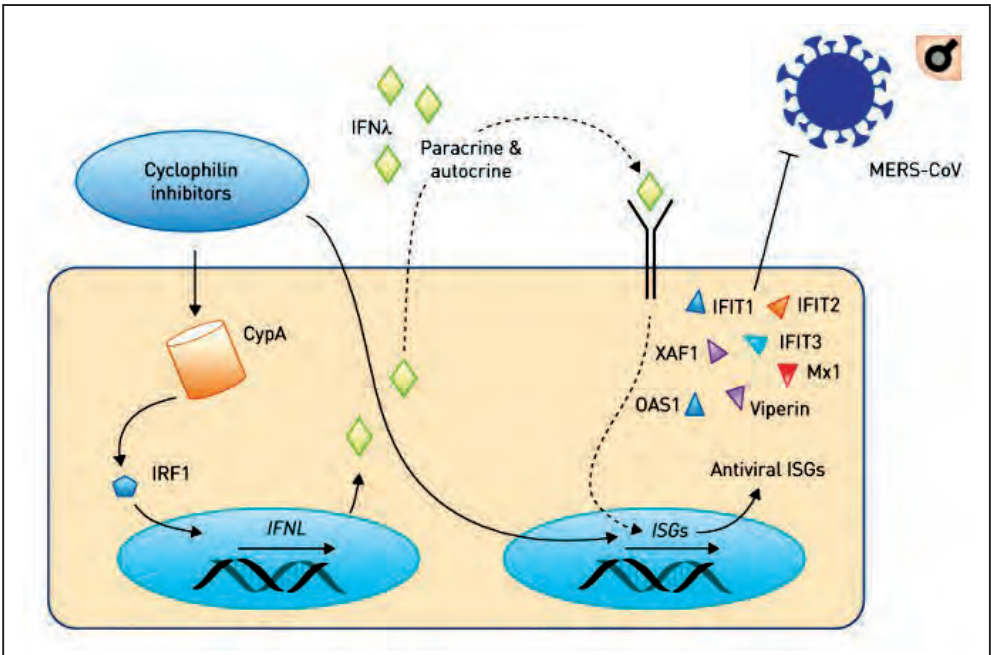


Abb. 3: Cyclosporin A (CsA) und Alisporivir (ALV) inhibieren CoV wie das „Middle East respiratory syndrome coronavirus“ (MERS-CoV) durch die Induktion von interferon-λ (IFNλ). Cyclophilin-Inhibitoren, einschließlich CsA oder sein nicht-immunsupprimierendes Derivat ALV sind als Modulatoren von Cyclophilin A (CypA) bekannt und induzieren die Aktivierung des Interferon-regulatorischen Transkriptionsfaktors (IRF1). Daraufhin wird die Transkription von Typ-III-Interferon-Genen (IFNλ) angestoßen und IFNλ wird sowohl in vitro als auch in vivo freigesetzt. CsA induziert außerdem die Expression der IFN-stimulierenden Gene (ISGs), wahrscheinlich durch auto- und paracrine Signalübertragung durch IFNλ. Unter den CsA-induzierten ISGs finden sich auch Moleküle mit bekannten antiviralen Effekten, die wiederum die restriktive Wirkung von CsA auf die MERS-CoV-Replikation vermitteln. (Quelle: Sauerhering et al., 2020)

der schweren Virus-Pneumonie, so schnell wie möglich auf das neue Virus SARS-CoV-2 und die COVID-19-Erkrankung anzuwenden und rasch neue Therapiestrategien aus diesen Erkenntnissen abzuleiten.

Das *Projekt 1* der klinischen Forschungsgruppe hat nach Beginn der Pandemie den Fokus auf Interferone zur Therapie von COVID-19 gelegt. Interferone spielen eine wichtige Rolle in der Abwehr von Viren. Sowohl Typ-I- als auch Typ-III-Interferone zeigten in Zellkultorexperimenten eine deutliche inhibitorische Aktivität gegenüber SARS-CoV-2 [Felgenhauer et al., 2020], die molekularen Mechanismen werden noch untersucht. Das Projekt befasst sich bisher vorwiegend mit Influenza-Viren. Auf der Suche nach neuen antiviralen Strategien identifiziert die Arbeitsgruppe Mechanismen des angebore-

nen Immunsystems, durch die die Wirtszellen eine erhöhte Resistenz gegen Virusangriffe erlangen können. Nach der Infektion des respiratorischen Epithels aktiviert die virale RNA zwei wichtige intrazelluläre Sensoren, die nach ihrer Aktivierung die angeborene Immunantwort auf das Virus auslösen: das durch Retinsäure induzierbare Gen-1 (RIG-I) und die Toll-like-Rezeptoren (TLRs, hauptsächlich TLR-3 und TLR-7) [Heil et al., 2004; Weber et al., 2013]. RIG-I, eine Helikase des angeborenen Immunsystems von Säugetieren, erkennt die Triphosphat-Struktur am Ende der doppelsträngigen RNA der Influenza-Viren, diese Bindung induziert die Ausschüttung von Typ-I- und Typ-III-Interferonen und aktiviert den proinflammatorischen Transkriptionsfaktor Nuclear-factor κB (NF-κB). Neben der bekannten Funktion von RIG-I in der Si-

gnalkette, die zur Interferon(IFN)-Induktion führt, legen neuere Daten nahe, dass RIG-I auch die Virusreplikation durch eine Bindung an die Nukleocapside der Influenza-Viren direkt hemmt [Weber et al., 2015; Weber-Gerlach and Weber, 2016; Jung et al., 2020]. Derzeit wird eine Verbindung, die diese Wechselwirkung stört, im Konsortium auf ihre mutmaßliche Wirksamkeit als neue antivirale Therapie getestet.

Mit Interferonen beschäftigt sich auch das *Projekt 2* der Forschungsgruppe. Hier werden die molekularen Mechanismen der Cyclophilin-Inhibitoren Cyclosporin A (CsA) und Alisporivir (ALV) untersucht. Cyclosporin A wird klinisch als Immunsuppressivum eingesetzt, das nach Transplantationen die Abstoßung eines Organs verhindern soll. Alisporivir ist ein Derivat von Cyclosporin A, hat aber nicht dessen immunsuppressive Wirkung. Beide Wirkstoffe reduzierten in Zellkulturversuchen und im präklinischen Modell die Titer von Coronaviren und die Replikation des Virus. Verursacht wird dies offensichtlich durch eine Induktion des Typ-III-Interferons und durch die Expression weiterer antiviraler Gene, ganz unabhängig von der bekannten immunsuppressiven Wirkung. Dazu reichte schon eine orale Anwendung von CsA aus, die zu der Erhöhung von Interferon-lambda in der Lunge führte (Abb. 3) [Sauerhering et al., 2020]. Eine klinische Studie zur Anwendung dieses Wirkstoffes im frühen Verlauf einer COVID-19-Erkrankung ist im Moment in Vorbereitung begriffen.

Projekt 3 beschäftigt sich mit den bereits bekannten und jährlich zirkulierenden humanen Coronaviren, und in letzter Zeit natürlich auch mit SARS-CoV-2. Es untersucht Virus-spezifische Signalwege, die nach einer Infektion in den Zellen angestoßen werden. Mittels reverser Genetik, Transkriptom- und Einzelzell-RNA-Analysen sowie Protein-Protein-Interaktionsstudien untersuchen die Arbeitsgruppen die durch die Viren ausgelösten Wirtszellantworten. Es konnte gezeigt werden, dass durch das humane Coronavirus HCoV-229E spezifische NF- κ B-abhängige und -unabhängige Signalwege angestoßen werden und diese durch Inhibitoren gehemmt werden können. Zudem wurde das zelluläre Lipidom (die Gesamtheit der in den Zellen

vorhandenen Lipide) von CoV-infizierten Zellen analysiert und spezielle Lysophospholipide gefunden, die Membranstrukturen formen, die für die Synthese der viralen RNA nötig sind. Weitere Strukturen, die die Viren in ihrem Genom gespeichert haben, werden untersucht, um ein genaues Bild der Virus-Wirtszellinteraktion zu erhalten, die als Basis für Therapien wichtig sein können. In diesem Kontext wurde eine Substanz charakterisiert, die über die Auflösung einer bestimmten Form von zellulärem „Stress“ einen sehr potenten antiviralen Effekt auf drei für den Menschen relevante Coronaviren (HCoV-229E, MERS-CoV und SARS-CoV-2) ausübt [Shaban et al., 2020]. Hieraus ergibt sich möglicherweise ein neues Therapieprinzip, mit dem die bereits bekannten und auch zukünftige humanpathogene Coronaviren effektiv inhibiert werden können. Weiterhin konnte kürzlich die antivirale Wirksamkeit von Rocaglaten, einer Klasse natürlicher und synthetischer Verbindungen, gegenüber dem MERS-CoV, HCoV-229 sowie auch gegen SARS-Cov-2 nachgewiesen werden. Natürliche (z.B. Rocaglamid A, Silvestrol) und synthetische Rocaglate (CR-31-B(-), Zotatifin) sind hochspezifische nanomolare eIF4A (eukaryotischer Initiationsfaktor 4A)-Inhibitoren. Sie wirken über die Wechselwirkung mit den Polypurinsequenzen in den 5'-untranslatierten Regionen (UTRs) von mRNAs, was letztlich dazu führt, dass die eIF4A-abhängige mRNA-Translation verhindert wird. Dies resultierte in Zellkultur-Versuchen auch in einer stark reduzierten Translation der viralen mRNAs [Müller et al., 2018, 2020, 2021]. *Projekt 5* der Klinischen Forschungsgruppe befasst sich mit der entscheidenden Rolle des Lungenepithels bei der Beseitigung von überschüssigen Proteinen, die sich während einer Lungenschädigung ansammeln. Diese anhaltende alveoläre Proteinlast führt zu schädlichen Umbauten des Lungengerüsts und verschlechtert die Prognose bei einem ARDS, aber die detaillierten Mechanismen der Entfernung von Alveolarproteinen bleibt unvollständig verstanden. In der ersten Förderperiode untersuchte die Arbeitsgruppe die Mechanismen, mit denen das Influenza-Virus die Clearance der alveolären Proteine beeinflusst. Die beteiligten Forscher ha-

ben eine neue Signalachse, die TGF- β /GSK3- β /Megalin-Achse, als Schlüsselmechanismus der Protein Clearance im Alveolarepithel identifiziert, das während einer Influenza-Virus-Infektion deutlich verändert ist [Vohwinckel et al., 2017; Mazzocchi et al., 2017]. Anhand weiterer Screening-Untersuchungen konnte jetzt eine weitere regulatorische Einheit gefunden werden, die diese Endocytose und die Clearance der Luftwege kontrolliert, nämlich die Tyrosine Kinase Btk29A und das *Wiskott-Aldrich-Syndrom-Protein und SCAR Homolog (Wash)* [Tsarouhas et al., 2019], die eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme von Viren spielen, auch bei der endosomal Aufnahme von Viren in die Zelle. Ziel ist es, maßgeschneiderte Ansätze zur Inhibition von Virusaufnahme und zur Reduzierung von überschüssigem Protein zu finden, um Virus-induzierte akute Lungenschädigungen zu vermindern. Ein mutmaßlicher Kandidat, ein Glucogen-Synthase-Kinase-3beta (GSK-3 β)-Inhibitor (Tideglusib), der bereits für andere Anwendungen zugelassen ist, wurde hier als wirksam befunden und soll voraussichtlich in die klinische Anwendung übertragen werden [Vohwinckel et al., 2017].

Projekt 6 beschäftigt sich mit Bronchopulmonaler Dysplasie (BPD), eine Komplikation, die bei frühgeborenen Kindern auftritt, die beatmet werden müssen. Die künstliche Beatmung führt dazu, dass die – bei der vorzeitigen Geburt noch nicht vollständig erfolgte – Lungenentwicklung gestört wird. Kommen diese Kinder mit Viren wie dem Respiratorischen Syncytialen Virus (RSV) oder Influenza-Virus in Kontakt, haben sie eine deutlich schlechtere Prognose.

In der ersten Förderperiode konnte gezeigt werden, dass der bei der Beatmung applizierte Sauerstoff in hoher Konzentration ausgeprägte Veränderungen in der Dynamik von entzündlichen Lungenzellen verursachte. Dabei konnte eine wichtige Rolle den Lungenmakrophagen als Haupttreiber einer aberranten Lungenentwicklung zugeschrieben werden [Kalymbetova et al., 2018]. Die maßgeblich zugrunde liegenden Mechanismen waren die erhöhte Produktion von TGF- β (transforming growth factor) und die veränderte Antwort der Epithelzellen darauf. Die Infektion mit respiratorischen Viren

verschlimmerte die sowieso schon geschädigte Lunge und umgekehrt weisen diese geschädigten Lungenzellen höhere Virusmengen auf. In einem translationalen Ansatz konnten einige dieser Beobachtungen an Frühgeborenen mit RSV-Infektionen validiert werden, auch dort konnten erhöhte inflammatorische Signalketten und deregulierte Proteinexpressionsprofile festgestellt werden [Lignelli et al., 2019]. In der aktuellen Förderperiode sollen beteiligte alveoläre Makrophagen untersucht werden und zudem identifiziert werden, welche Wirtsprozesse durch die Sauerstoffschädigung modifiziert werden, die die Suszeptibilität für Viren in der Frühgeborenenlunge erhöhen.

Das *Projekt 7* legt den Fokus auf die sogenannte idiopathische pulmonale Fibrose (IPF), die offenbar auch als Folgeerkrankung nach COVID-19 auftritt. IPF ist eine rasch fortschreitende und fatale Lungenerkrankung („Lungenfibrose“) mit sehr beschränkten Therapieoptionen. Die zentrale Hypothese des Projekts ist, dass durch ER-Stress, eine zelluläre Antwort auf das Vorhandensein von falsch gefalteten Proteinen in den Lungenzellen, die Suszeptibilität des Lungengewebes gegenüber Viren erhöht wird. Dadurch wird der programmierte Zelltod und die zelluläre Proliferation hin zu fibrotischen Prozessen begünstigt. Virale Infektionen können diese Prozesse anstoßen. Die Gruppe konnte zeigen, dass der Fibroblasten-Wachstumsfaktor FGF-10 eine wichtige Rolle für das Überleben von Lungenepithelgewebe spielt [Jones et al., 2019], und der FGF-10-FGFR2b-miR-142-Signalweg sowohl die viralen Lungeninfektionen als auch die Schädigung des Lungengewebes abschwächen [Moiseenko et al., 2020]. Eine Behandlung mit der in anderem Kontext bereits zugelassenen Substanz Metformin oder mit rekombinantem FGF-10 könnte eine neue Strategie sein, um Virus-induzierte Verschlimmerungen und die Progression zur IPF zu verhindern [Kheirollahi et al., 2019].

Das in der zweiten Förderperiode der KFO309 hinzugekommene *Projekt 10* untersucht die chronische obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD), die unter den Top 3 der jährlichen Todesraten verbucht werden muss. COPD-Pati-

enten leiden unter einer erhöhten Anfälligkeit für Atemwegsviren, die sich in einer Hyperinflammation der Lunge äußert. Dies führt langfristig zu Schädigungen der Lunge und einem dauerhaften Lungumbau. Die Ursachen dafür liegen wahrscheinlich in einer Fehlfunktion des Immunsystems, insbesondere durch eine gestörte Interaktion von Makrophagen und Bronchiepithelzellen mit T-Zellen. Nach Virusinfektionen wird in diesen Patienten neben der Hyperinflammation auch die Hyperaktivierung der T-Zellen und eine massive

Ausschüttung von Zytokinen beobachtet, dies wurde auch bei COVID-19-Patienten mit einem schwerwiegenden Verlauf beobachtet (Skevaki et al., 2020).

Im *Projekt 8* werden mesenchymale Stammzellen (MSC) als neue Zelltherapie für das viral induzierte Lungenversagen untersucht. Es werden Mechanismen aufgeschlüsselt, die das therapeutische Umprogrammieren von mesenchymalen Stammzellen erlauben, um den antiviralen und epithelialen Schutz in diesem Kontext zu verbessern. Es konnten mehrere Strategien identifiziert werden, die eine Erzeugung von MSC mit verstärkten antiviralen oder lungenprotektiven Eigenschaften erlauben [Martire et al., 2016; Vazquez-Armendariz et al., 2020; Salwig et al., 2019].

Es sollen jetzt im weiteren Verlauf therapeutische Präparationen von MSC (isoliert aus Knochenmark oder Fettgewebe) generiert werden, welche mit spezifischen Faktoren ausgestattet sind, die relevant für die Wirtsabwehr, den Gewebeschutz und die Alveolarreparatur sind, und die in Zukunft auch bei COVID-19-Patienten therapeutische Anwendung finden könnten.

Ein weiterer, vielversprechender Ansatz befindet sich bereits in einer klinischen Studie der



Abb. 4: Inhalator zur Anwendung von rekombinantem GM-CSF bei Patienten mit COVID-Pneumonie in der GI-COVID Studie. (Foto: Nicole Tewes)

Phase II kurz vor dem Abschluss, dieser Ansatz wird in *Projekt 9* verfolgt. Der endogene Wachstums-Faktor GM-CSF (granulocyte/macrophage colony-stimulating factor) ist ein Glycoprotein, das als hämatopoetischer Wachstums- und Differenzierungsfaktor die Entwicklung von Immunzellen stimuliert. In vorausgehenden Studien haben wir entdeckt, dass GM-CSF als Schlüsselselaktivator für alveoläre Makrophagen und dendritische Zellen in infizierten Lungenkompartimenten fungiert, indem es die Vernichtung von Bakterien und insbesondere von Viren durch diese lokalen Lungen-Immunezellen verbessert [Unkel et al., 2012; Herold et al., 2014]. Wir konnten zeigen, dass eine weitere wichtige Funktion von GM-CSF darin liegt, das geschädigte Lungengewebe nach einer Infektion zu reparieren und damit die wichtige Gasaustauschfunktion der Lunge wieder herzustellen [Rösler und Herold, 2016]. Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelt verblindeten und Placebo-kontrollierten klinischen Studie (GI-HOPE) bei Patienten mit infektionsbedingtem Lungenversagen, wie es z.B. durch SARS-CoV-2 ausgelöst wird, möchten wir gemeinsam mit sieben weiteren universitären Zentren für Intensiv-/Beatmungsmedizin zeigen, dass inhalativ verabreichtes GM-CSF bei beat-



Abb. 5: Das Center for Infection and Genomics of the Lung (CIGL) am Aulweg. Mit dem im Dezember 2020 bezogenen Center for Infection and Genomics of the Lung (CIGL) ist ein weiterer Ort für exzellente Forschung auf dem Campus entstanden. (Foto: JLU/Katrina Friese)

meten schwer erkrankten ARDS-Patienten die Immunabwehr, die Reparatur der Epithelbarriere sowie die Sauerstoffversorgung und damit das Outcome der Patienten verbessert.

Im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie etablierten wir eine weitere GM-CSF-Studie, die zusätzlich einen präemptiven Ansatz verfolgt und Patienten in einem früheren Stadium der COVID-19-Erkrankung einschließt. Die multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte und randomisierte Phase-II/III-Studie „GI-COVID“ wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit rund 2 Mio. € gefördert und prüft, ob mit der Inhalation von GM-CSF verhindert werden kann, dass Patienten mit bereits erhöhtem Sauerstoffbedarf im weiteren Verlauf der COVID-19-Erkrankung mechanisch beatmet werden müssen. In Abbildung 4 ist ein Inhalator zur Vernebelung des rekombinanten GM-CSF zu sehen.

Unterstützt hat uns während des gesamten Pandemiegeschehens vor allem die gute natio-

nale und internationale Vernetzung der Kolleg*innen untereinander. Schnell wurden erste Erfahrungsberichte geteilt und eine Plattform zum Austausch von Informationen und Dokumentation klinischer Daten eingerichtet (Lean European Open Survey on SARS-CoV-2 infected patients. <https://leoss.net/>). Diesen Gedanken greift auch das Netzwerk Universitätsmedizin (NUM) auf, das vom BMBF gefördert wird und zum Ziel hat, COVID-19-Infektionen zu verhindern, Patienten optimal zu versorgen und die Gesundheitsversorgung aufrecht zu halten (www.netzwerk-universitaetsmedizin.de).

Diese übergeordneten Ziele werden durch die Förderung und Umsetzung von 14 Projekten verfolgt, die in verschiedenen Kooperationen der Universitätskliniken in Deutschland ausgeführt werden. Das zentrale Projekt NAPKON (Nationales Pandemie-Kohorten-Netz) hat die Etablierung eines Netzwerks zur Erfassung qualitativ hochwertiger klinischer Phänotypisierungsdaten einschließlich Bioprobensammlung

und Bildgebung im Fokus. Ein weiteres Projekt ist z.B. das Projekt COVIM: „Bestimmung und Nutzung von SARS-CoV-2-Immunität“ zum besseren Verständnis des Immunschutzes nach COVID-19 und zur Etablierung von Korrelaten/Biomarkern schützender Immunität nach Impfung (bei Immungesunden und Immun-eingeschränkten Patienten) und den Aufbau großer Genesenen- und Geimpften-Kohorten. Weitere Forschungsarbeiten zu SARS-CoV-2 und COVID-19 erfolgen in Gießen in DFG-geförderten Forschungsverbänden wie dem SFB-TR84 „Innate Immunity of the lung. Mechanisms of Pathogen Attack and Host Defence in Pneumonia“ und SFB1021 „RNA Viruses: RNA metabolism, host response and pathogenesis“ gemeinsam mit Wissenschaftlern aus Marburg und Berlin, im Deutschen Zentrum für Lungenforschung (DZL), im Pandemienetzwerk Hessen sowie zukünftig wohl auch im neu gegründeten Institut für Lungengesundheit (ILH Institute for Lung Health). Mit dem kürzlich bezogenen Center for Infection and Genomics of the Lung (Abb. 5) und dem im Bau befindlichen Forschungszentrum des ILH stehen der Lungenforschung zwei weitere Einheiten zur Verfügung, die mit ihrer hochaktuellen technischen Ausrüstung die Forschungsaktivitäten unterstützen. Die zahlreichen Ansätze, die innerhalb dieser Konsortien bereits erarbeitet werden konnten, machen deutlich, wie wichtig das Zusammen-treffen relevanter Faktoren im Umfeld der Universitätsmedizin Gießen für eine erfolgreiche Translation grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in die Anwendung ist. Zunächst ist es nicht nur in Zeiten der Pandemie unerlässlich, Mediziner und Forscher unterschiedlicher Disziplinen zusammen zu bringen und dadurch die verschiedenen Blickwinkel klinischer und molekularbiologischer Expertise bei der Verfolgung dieses Ziels zu vereinen. Der Standort Gießen bietet im Feld Lungen- und Infektionsforschung die einzigartige Kombination aus breit aufgestellter Grundlagenforschung, die in der Lage ist, Hypothesen-getriebenen Forschungserkenntnisse zu generieren, und klinischen Strukturen, die es erlauben, diese „from bench to bedside“ in die klinische Anwendung zu bringen.

Literatur:

- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses: Gorbalenya AE, Baker SC, Baric SB, de Groot RJ, Christian Drosten, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Chris Lauber, Andrey M Leontovich, Benjamin W Neuman, Dmitry Penzar, Stanley Perlman, Leo L M Poon, Dmitry V Samborskiy, Igor A Sidorov, Isabel Sola, John Ziebuhr. *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nat Microbiol 5(4):523–44, 2020
- Felgenhauer U, Schoen A, Gad HH, Hartmann R, Schaubmar AR, Failing K, Drosten C, Weber F. *Inhibition of SARS-CoV-2 by type I and type III interferons*. J Biol Chem 295(41):13958–64, 2020
- Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, Lipford G, Wagner H, Bauer S. *Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8*. Science 303(5663):1526–9, 2004
- Herold S, Hoegner K, Vadász I, Gessler T, Wilhelm J, Mayer K, Morty RE, Walmrath H-D, Seeger W, Lohmeyer J. *Inhaled Granulocyte/Macrophage Colony-Stimulating Factor as Treatment of Pneumonia-associated Acute Respiratory Distress Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 189 (5):609–11, 2014
- Jones M, Dilai S, Lingampalli A, Chao CM, Danopoulos S, Carraro G, Mukhametshina R, Wilhelm J, Baumgart-Vogt E, Al Alam D, Chen C, Mino P, Zhang JS, Bellusci S. *A comprehensive analysis of fibroblast growth factor receptor 2b signaling on epithelial tip progenitor cells during early mouse lung branching morphogenesis*. Front Genet 9:746, 2019
- Jung S, von Thülen T, Yang I, Laukemper V, Rupf B, Janga H, Panagiotidis G-D, Schoen A, Nicolai M, Schulte LN, Obermann H-L, Weber F, Kaufmann A, Bauer S. *A ribosomal RNA fragment with 2',3'-cyclic phosphate and GTP-binding activity acts as RIG-I ligand*. Nucleic Acids Research 48(18) 10397–412, 2020
- Kalymbetova TV, Selvakumar B, Rodriguez-Castillo JA, Gunjak M, Malainou C, Heindl MR, Moiseenko A, Chao CM, Vadász I, Mayer K, Lohmeyer J, Bellusci S, Böttcher-Friebertshäuser E, Seeger W, Herold S, Morty RE. *Resident alveolar macrophages are master regulators of arrested alveolarization in experimental bronchopulmonary dysplasia*. J Pathol 245(2):153–159, 2018
- Kheirollahi V, Wasnick RM, Biasin V, Vazquez-Armendariz I, Chu X, Moiseenko A, Weiss A, Wilhelm J, Zhang J-S, Kwapiszewska G, Herold S, Schermuly RT, Mari B, Li X, Seeger W, Günther A, Bellusci S, El Agha E. *Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis*. Nat Commun 10(1):2987, 2019
- Lieberman D, Shimoni A, Shemer-Avni Y, Keren-Naos A, Shtainberg R, Lieberman D. *Respiratory viruses in adults with community-acquired pneumonia*. Chest 138(4): 811–6, 2010
- Lignelli E, Palumbo F, Myti D, Morty RE. *Recent advances in our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchiopulmonary dysplasia*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 317(6):L832–7, 2019
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, Lawn JE, Cousens S, Mathers C, Black RE. *Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the susta-*

- inable development goals. *Lancet* 388(10063):3027–35, 2016
- Martire A, Belega Bedada F, Uchida S, Pöling J, Krüger M, Warnecke H, Kubin T, Herold S, Braun T. *Mesenchymal stem cells attenuate inflammatory processes in the heart and lung via inhibition of TNF signaling*. *Basic Res Cardiol* 111(5):54, 2016
- Mazzocchi LC, Vohwinkel CU, Mayer K, Herold S, Morty RE, Seeger W, Vadász I. *TGF- β inhibits alveolar protein transport by promoting shedding, regulated intramembrane proteolysis, and transcriptional downregulation of megalin*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 313(5):807–824, 2017
- Moiseenko A, Vazquez-Armendariz AI, Kheirollahi V, Chu X, Tata A, Rivetti S, Günther S, Lebrigand K, Herold S, Braun T, Mari B, De Langhe S, Kwapiszewska G, Günther A, Chen C, Seeger W, Tata PR, Zhang JS, Bellusci S, El Agha E. *Identification of Repair-Supportive Mesenchymal Cell Population during Airway Epithelial Regeneration*. *Cell Rep* 33(12):108549, 2020
- Müller C, Obermann W, Karl N, Wendel H-G, Taroncher-Oldenburg G, Pleschka S, Hartmann RK, Grünweller A, Ziebuhr J. *The rocaglate CR-31-B (–) inhibits SARS-CoV-2 replication at non-cytotoxic, low nanomolar concentrations in vitro and ex vivo*. *Antiviral Research* 186, 105012, doi.org/10.1016/j.antiviral.2021.105012, 2021
- Müller C, Obermann W, Schulte FW, Lange-Grünweiler K, Oesterreich L, Elgner F, Glitscher M, Hildt E, Singh K, Wendel H-G, Hartmann RK, Ziebuhr J, Grünweller A. *Comparison of broad-spectrum antiviral activities of the synthetic rocaglate CR-31-B (–) and the eIF4A-inhibitor Silvestrol*. *Antiviral Research* 175, 104706, doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104706, 2020
- Müller C, Schulte FW, Lange-Grünweiler K, Obermann W, Madhugiri R, Pleschka S, Ziebuhr J, Hartmann RK, Grünweller A. *Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona- and picornaviruses*. *Antiviral Research* 150:123–29, 2018
- Rösler B, Herold S. *Lung epithelial GM-CSF improves host defense function and epithelial repair in influenza virus pneumonia. A new therapeutic strategy?* *Mol Cell Pediatr* 3(1):29, 2016
- Salwig I, Spitznagel B, Vazquez-Armendariz AI, Khalooghi K, Guenter S, Herold S, Szibor M, Braun T. *Bronchioalveolar stem cells are a main source for regeneration of distal lung epithelia in vivo*. *EMBO* 38(12):e102099, 2019
- Sauerhering L, et al., *Cyclophilin Inhibitors Restrict Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Via Interferon lambda In Vitro And In Mice*. *Eur Respir J*, 2020. 56(5): p. 1901826, 2020
- Shaban MS, Müller C, Mayr-Buro C, Weiser H, Albert BV, Weber A, Linne U, Hain T, Babayev I, Karl N, Hofmann N, Becker S, Herold S, Schmitz ML, Ziebuhr J, Kracht M. *Inhibiting coronavirus replication in cultured cells by chemical ER stress*. *bioRxiv* 2020 doi:10.1101/2020.08.26.266304, 2020
- Skevaki C, Fragkou PC, Chen C, Xie M, Renz H. *Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus*. *J Infect* 81(2):205–212, 2020
- Tsarouhas V, Liu D, Tsikala A, Fedoseienko A, Zinn K, Matsuda R, Billadeau DD, Samakovlis C. *WASH phosphorylation balances endosomal versus cortical actin network integrities during epithelial morphogenesis*. *Nature Communications* 10:2193, 2019
- Unkel B, Hoegner K, Clausen BE, Lewe-Schlösser P, Bodner J, Gattenloehner S, Seeger W, Lohmeyer J, Herold S. *Alveolar epithelial cells orchestrate dendritic cell functions by release of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in influenza virus pneumonia*. *J Clin Invest* 122:3652–64, 2012
- Vazquez-Armendariz AI, Heiner M, El Agha E, Salwig I, Hoek A, Hessler MC, Shalashova I, Shresta A, Carraro G, Mengel JP, Günther A, Morty RE, Vadász I, Schwemmle M, Kummer W, Hain T, Goesmann A, Bellusci S, Seeger W, Braun T, Herold S. *Multilineage murine stem cells generate complex organoids to model distal lung development and disease*. *EMBO* 39(21):e103476, 2020
- Vohwinkel CU, Bucheckert Y, Al-Tamari HM, Mazzocchi LC, Eltzschig HK, Mayer K, Morty RE, Herold S, Seeger W, Pullamsetti SS, Vadász I. *Restoration of megalin-mediated clearance of alveolar protein as a novel therapeutic approach for acute lung injury*. *Am J Respir Cell Mol Biol* 57(5):589–602, 2017
- Weber M, Gawanbacht A, Habjan M, Rang A, Borner C, Schmidt AM, Veitinger S, Jacob R, Devignot S, Kochs G, Garcia-Sastre A, Weber F. *Incoming RNA virus nucleocapsids containing a 5'-triphosphorylated genome activate RIG-I and antiviral signaling*. *Cell Host Microbe* 13(3):336–46, 2013
- Weber M, Sediri H, Felgenhauer U, Binzen I, Banfer S, Jacob R, Brunotte L, Garcia-Sastre A, Schmid-Burgk JL, Schmidt T, Hornung V, Kochs G, Schwemmle M, Klenk HD, Weber F. *Influenza Virus Adaptation PB2-627K Modulates Nucleocapsid Inhibition by the Pathogen Sensor RIG-I*. *Cell Host Microbe*, 2015
- Weber-Gerlach M, Weber F. *Standing on three legs: antiviral activities of RIG-I against influenza viruses*. *Curr Opin Immunol* 42:71–5, 2016
- Wigado W, Sooksawasdi Na Ayudhya S, Hundie GB, Haagmans BL. *Host Determinants of MERS-CoV Transmission and Pathogenesis*. *Viruses* 11(3):280; doi: 10.3390/v11030280, 2019

Websites:

www.kfo309.de
<https://leoss.net/>
www.netzwerk-universitaetsmedizin.de
www.dzl.de

Kontakt:

Prof. Dr. med. Susanne Herold, PhD
 Professur für Infektionskrankheiten der Lunge
 Klinikstraße 33
 35392 Gießen
Susanne.herold@innere.med.uni-giessen.de
www.herold-lab.de
www.kfo309.de