



# E C C P S

## EXCELLENCE CLUSTER

### CARDIO-PULMONARY

## SYSTEM

Gegründet 2006, bildet der Exzellenzcluster Cardio-Pulmonary System (ECCPS) einen einzigartigen Zusammenschluss dreier Forschungszentren im Bereich der Herz-Lungenforschung. Der Verbund mit den Partnern Justus-Liebig-Universität Gießen, Goethe-Universität Frankfurt und Max-Planck-Institut Bad Nauheim wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Exzellenzinitiative für die Dauer von 5 Jahren gefördert. Ziel des ECCPS ist es, Spitzenforschung auf dem Gebiet der Herz- und Lungenerkrankungen in verbessertes Krankheitsmanagement umzusetzen (Stichwort „Translationale Forschung“).

Die epidemiologischen Daten verdeutlichen die Bedeutung der Herz-Lungenforschung: weltweit sind Erkrankungen des Herzens die führende Todesursache und vier Lungenkrankheiten zählen zu den zehn Haupttodesursachen (WHO). Erst wenn diese Erkrankungen ursächlich verstanden sind, wird es künftig möglich sein, effektivere Therapien entwickeln zu können. Der Grundgedanke des ECCPS, die Erkrankungen des Herz-Lungen-Systems in einer gemeinsamen Anstrengung zu erforschen, basiert nicht nur auf den Gemeinsamkeiten der Grundmechanismen von Herz- und Lungen-Pathophysiologie, sondern auch darauf, dass pathologische Vorgänge im Herzen und in der Lunge sich wechselseitig beeinflussen.

Das „Forschungsdreieck“ arbeitet in einer eng vernetzten Struktur: Jeder der acht Projektbereiche ist organübergreifend (Aspekte aus Herz- und Lungenforschung in jedem Bereich), standortübergreifend (Kooperation von Arbeitsgruppen aus Gießen, Frankfurt und Bad Nauheim in jedem Bereich) und disziplnübergreifend (jeweils Integration von Grundlagen- und klinischer Forschung) angelegt. Darüber hinaus sind alle Arbeitsgruppen in internationale Projekte und Netzwerke eingebunden, so dass auch internationale Kooperationen genutzt werden.

Projektbereich A: Stamm- und Progenitorzellen in Entwicklung, Regeneration und Therapie

Stamm- und Vorläuferzellen aus verschiedenen Geweben werden bereits für Regenerationsvorgänge im kardiovaskulären und pulmonalen Bereich eingesetzt. Die Mechanismen, über die Stammzellen die

Founded in 2006, the Cluster of Excellence Cardio-Pulmonary System (ECCPS) constitutes a unique network of three research centres in the field of heart and lung research. Partners in this network, which is funded for 5 years by the German Research Foundation within the excellence initiative, are the Justus-Liebig-University Giessen, the Goethe-University Frankfurt and the Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research Bad Nauheim. The ECCPS aims to translate cutting-edge research in the field of heart and lung diseases into improved disease management (“Translational Research”).

Epidemiological data emphasise the importance of heart and lung research: heart diseases are the leading causes of death worldwide and four lung diseases are among the ten leading causes of death (WHO). Not until we understand the causes of these diseases, will we be able to develop more effective therapies in the future. The basic idea of the ECCPS to investigate diseases of the cardio-pulmonary system in a concerted effort relies not only on similarities of the underlying mechanisms of their pathophysiology but also on the fact that pathological processes in the heart and in the lung interact closely.

The “research triangle” works in a tight network structure: Each of the eight project areas works on both organs (aspects of both heart and lung research in each area are addressed), involves groups from all three localities, and is interdisciplinary (integration of basic and clinical research in each area). In addition, all groups are involved in international projects and networks which allows for use of international cooperative structures.

Project Area A: Stem/progenitor Cells in Development, Repair, and Therapy

Stem and progenitor cells from different tissues are already tentatively being used to stimulate repair processes in heart and lung. However, the mechanisms by which stem cells improve the function of heart and lung are still insufficiently characterised. The aim of project area A is to better understand the mechanisms that regulate the self-renewal, differentiation, and homing of stem cells in order to improve therapeutic approaches on a well-founded basis.

Funktion von Herz und Lunge verbessern, sind allerdings unzureichend charakterisiert. Ziel des Projektbereiches A ist das bessere Verständnis der Prozesse, die die Stammzellenrenewal, die Differenzierung und das Homing steuern, um hier eine Verbesserung der therapeutischen Ansätze zu erreichen.

Projektbereich B: Vasculäres Remodeling, Anti-Remodeling und Reverses Remodeling

Der strukturelle Gefäßwandumbau (Remodeling) spielt eine wesentliche Rolle in der Pathogenese zahlreicher kardiopulmonaler Erkrankungen wie Atherosklerose, Restenose, Schlaganfall, systemische und pulmonale Hypertonie. Pathophysiologische Gemeinsamkeiten des Remodelling sind Entzündung, Proliferation und Migration glatter Muskelzellen. Das Ziel dieses Projektbereichs ist die Identifikation molekularer Zielstrukturen (Targets) für die Therapie auf grundlagenwissenschaftlicher Ebene, die Überprüfung solcher neuer Konzepte in präklinischen Modellen und schließlich in klinischen Studien.

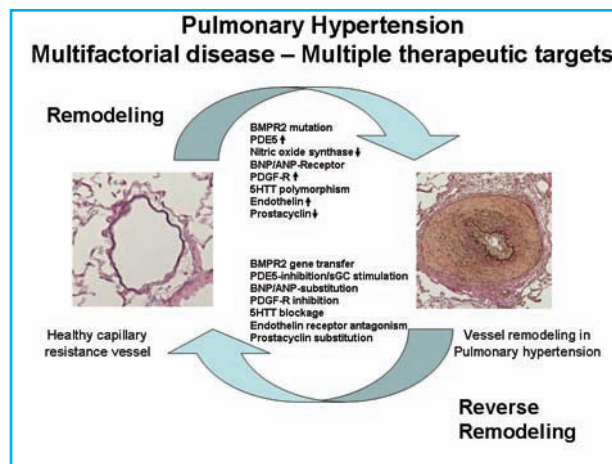


Abb. 1: Vasculäres Remodelling und reverses Remodelling bei Pulmonaler Hypertonie. Oben: Faktoren, die zu vaskulären Remodelling führen können ((BMPR2= bone morphogenetic protein receptor type 2, PDE= phosphodiesterase, BNP/ANP= brain/atrial natriuretic peptide, PDGF-R= platelet-derived growth factor receptor, 5-HTT= serotonin transporter); Unten: Faktoren/Targets, die Reverses Remodelling bewirken können (sGC= soluble guanylate cyclase).

Fig. 1: Vascular remodelling and reverse remodelling in pulmonary hypertension. Above: Factors that lead to vascular remodelling (BMPR2= bone morphogenetic protein receptor type 2, PDE= phosphodiesterase, BNP/ANP= brain/atrial natriuretic peptide, PDGF-R= platelet-derived growth factor receptor, 5-HTT= serotonin transporter); below: Factors/targets that are currently used or offer as targets for intervention (sGC= soluble guanylate cyclase).

Projektbereich C: Angiogenese und Alveogenese

Angiogenese spielt nicht nur beim Tumorwachstum eine Rolle, sondern auch bei der Regeneration des geschädigten Herzmuskels z.B. nach Infarkten. Im Projektbereich C werden sowohl bekannte als auch neue Mechanismen in der Angiogenese-Regulation im Hinblick auf die Entwicklung neuartiger Therapien untersucht.

Die Alveogenese, charakterisiert durch das Wachstum der Alveolarsepten, vergrößert die Gasaustauschoberfläche der Lunge. Projektbereich C untersucht anhand von Mausmodellen, wie die Alveolarisierung ausgelöst, bzw. gehemmt wird.

Project Area C: Angiogenesis and Alveogenesis  
Angiogenesis does not only play a role in tumour growth but also in the regeneration of the damaged myocardium e.g. after infarction. In project area C we will address known as well as new mechanisms in the regulation of angiogenesis with focus on the development of novel therapies.

Project Area C: Angiogenesis and Alveogenesis

Alveogenesis, characterised by the growth of alveolar septae, expands the gas exchange area of the lung. Using mouse models, area C looks at how alveolarisation is initiated or how it can be inhibited.

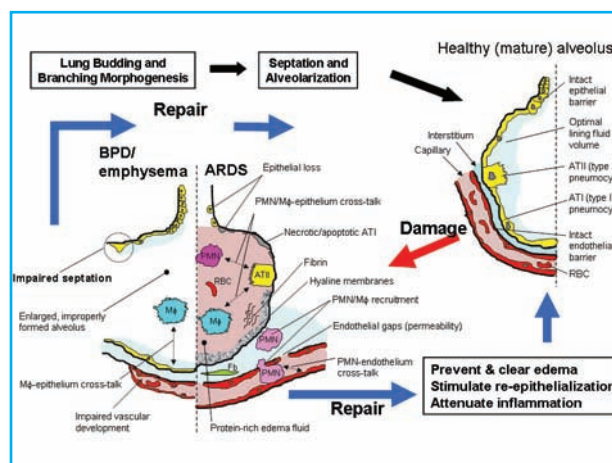


Abb. 2: Schematische Darstellung der Krankheitsbilder BPD/Emphysem und ARDS und deren „Reparatur“ durch Alveogenese-Prozesse (BPD= broncho-alveolar dysplasia, ARDS= adult respiratory distress syndrome, RBC= red blood cell, PMN= polymorphonuclear neutrophils, Mφ= macrophage, Fb= fibroblast, ATI/II= alveolar epithelial cell type I/II).

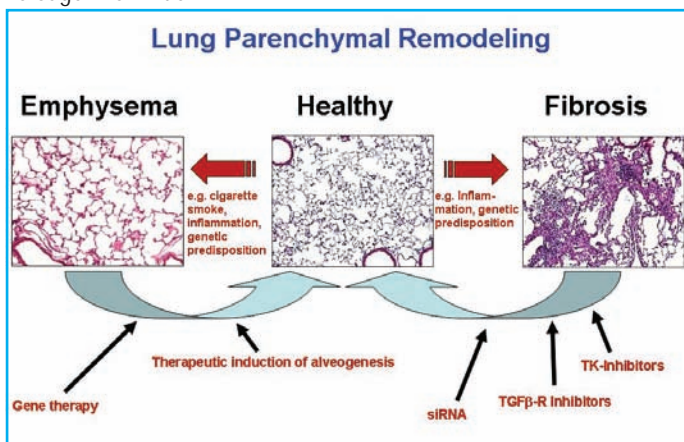
Fig. 2: Schema of the diseases BPD/ emphysema and ARDS and their repair via alveogenesis (BPD= broncho-alveolar dysplasia, ARDS= adult respiratory distress syndrome, RBC= red blood cell, PMN= polymorphonuclear neutrophils, Mφ= macrophage, Fb= fibroblast, ATI/II= alveolar epithelial cell type I/II).





Projektbereich D: Matrix Regulation und Fibrose

Die Prognose vieler chronischer kardiopulmonaler Erkrankungen wird durch pathologische Gewebeeränderungen in Form von Einlagerungen in die Zellzwischenräume limitiert. Organspezifische, für den Struktur- und Funktionserhalt des Organs essentielle Zellpopulationen werden verdrängt und durch eine zunehmende Population aus (Myo-)Fibroblasten ersetzt, was zu fortschreitender Zerstörung des Gewebes und Organversagen führt. Ziele dieses Projektbereiches sind: 1) Aufklärung der Auslösemechanismen intra- und extrazellulärer fibrotischer Prozesse, 2) Charakterisierung dieser Prozesse, 3) Entwurf therapeutischer Strategien, welche die exzessive und fortschreitende Bildung von fibrosierendem Gewebe spezifisch unterbinden und somit das Organversagen verhindern.



Projektbereich E: Ischämie, Hypoxie und reaktive Sauerstoffspezies  
Veränderungen der zellulären Sauerstoffversorgung sind Schlüsselergebnisse der meisten Erkrankungen im kardio-pulmonalen System. Ischämie (Durchblutungsstopp), Hypoxie und Reoxygenierung sind direkt mit einer Änderung des Redox-Status und der zellulären Sauerstoffradikal (ROS)-Bildung verbunden. ROS sind bedeutende Moleküle der zellulären Signalübermittlung und werden als zentrale Mediatoren sowohl von akuten, als auch von chronischen kardio-pulmonalen Erkrankungen angesehen. Im Projektbereich E werden Mechanismen der ROS-vermittelten Regulationsvorgänge untersucht, um neue Zielstrukturen zur Beeinflussung von oxidativem Stress oder ROS-Signaling zu identifizieren. Langfristig soll dies zu einer spezifischen struktur-gerichteten Therapie führen, die direkt mit Generatoren und Effektoren von oxidativem Stress interagiert.

Projektbereich F: Infektion, Inflammation und Kontrolle der Barrierenfunktion

Die Aktivierung von Entzündungsreaktionen in Lunge und Herz kann die sensible Barrierefunktion endo- und epithelialer Grenzflächen der Gefäße und Organe beeinträchtigen. Im Projektbereich F werden zelluläre Signalfade residenter und inflammatorisch rekrutierter Zellen dahingehend bewertet, ob sie (1) die Integrität der Barrieren im Entzündungsgeschehen schützen oder regenerieren, (2) die gewebeschädigende Inflammation bei Erhaltung der Wirtsabwehr und Reparaturkapazität dämpfen und (3) die lokale Auflösung der Entzündung beschleunigen oder die Reparaturkapazität erhöhen.

Project Area D: Matrix Regulation and Fibrosis

The prognosis of many cardiopulmonary diseases is limited by pathological tissue alterations in the form of material deposits in the extracellular space. Cell populations that are organ specific and essential for its maintenance of structure and function, are replaced by expanding populations of (myo-)fibroblasts leading to progressive destruction of tissue and organ failure. Aims of this project area are: 1) Elucidation of the trigger mechanisms of intra- and extra-cellular fibrotic processes, 2) characterisation of these processes, 3) design of therapeutic strategies that specifically block the excessive and progressive formation of fibrotic tissue and thus prevent organ failure.

Fig. 3: Remodelling of lung tissue resulting in emphysema and fibrosis. Different therapeutic concepts for treatment of emphysema/fibrosis from siRNA-intervention to inhibitors of growth factors (TGF-β=transforming growth factor β) and enzymes (TK=tyrosinkinase).

Abb. 3: Remodelling des Lungengewebes, das in Emphysem oder Lungenfibrose resultieren kann; verschiedene therapeutische Konzepte von Intervention mittels siRNA zu Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (TGF-β=transforming growth factor β) und Enzymen (TK=tyrosinkinase).

Project Area E: Ischemia, Hypoxia, and Reactive Oxygen Species

Alterations of cellular oxygen supply are key events of most cardio-pulmonary diseases. Ischemia (stop of blood flow), hypoxia and re-oxygenation are directly linked to changes in the redox state and to cellular reactive oxygen species (ROS) formation. ROS are important molecules of cellular signal transduction and are regarded as central mediators of acute as well as chronic cardio-pulmonary diseases. Project area E will analyse mechanisms of ROS-mediated regulation processes to identify new targets for interfering with oxidative stress or ROS-signalling. Long term this should lead to a specific, structurally related therapy interacting directly with generators and effectors of oxidative stress.

Project Area F: Infection, Inflammation, and Control of Barrier Function

The activation of inflammatory reactions in lung and heart can impair the sensitive barrier function of endo- and epithelial interfaces of vessels and organs. Project area F will evaluate cellular signalling pathways of organ-resident and inflammation-recruited cells with respect to 1) their capacity to protect or regenerate the integrity of barriers in inflammation, 2) their ability to attenuate the deleterious inflammation while maintaining host defence and restoration capacity, and 3) their ability to accelerate the local resolution of inflammation or increase restoration capacity.

Projektbereich G: Vaskuläre Konsequenzen des „Metabolischen Syndroms“

Die mit kardiovaskulären Komplikationen verknüpfte Entwicklung eines Metabolischen Syndroms, definiert als Übergangszustand zwischen dem normalen physiologischen Zustand und der pathologischen Situation eines Typ-2 Diabetes, ist kausal-mechanistisch unklar; sie steigt mit dem „body-mass-index“, mit dem Alter sowie nach der Menopause. Im Projektbereich G sollen die Mechanismen, die zum Metabolischen Syndrom führen, identifiziert werden und dadurch neue molekulare Zielstrukturen (Targets) für die Therapie der kardiovaskulären Folgeerkrankungen entdeckt werden.

Projektbereich I: Molekulare Signatur-Analyse für die individualisierte Therapie

Derzeit folgt sowohl die Prognoseeinschätzung als auch die therapeutische Entscheidungsfindung für Patienten mit Herz- und/oder Lungenerkrankungen evidenzbasierten Kriterien und den Erkenntnissen aus großen klinischen Studien.

Ziel der molekularen Signaturanalyse ist es, Genexpressionsmuster und deren Übersetzung in phänotypische Muster (z.B. das Vorhandensein von Biomarkern) zu identifizieren, welche mit der spezifischen Entstehung einer Erkrankung, der Prognose oder der Therapieantwort assoziiert sind. Die Muster molekularer Signaturen sollen zur Bestimmung der individuellen Prognose und Therapieplanung erfasst und bewertet werden.

Project Area G: Vascular Consequences of Metabolic Syndrome  
The causes and mechanisms of the development of metabolic syndrome, defined as transition from normal physiological state to pathological diabetes type-2, are not clear. The risk increases with body-mass-index, age as well as post-menopausal. Project area F will identify the mechanisms leading to the development of metabolic syndrome and will thereby discover new molecular targets for therapy of the ensuing cardiovascular diseases.

Project Area I: Molecular Signature Analysis for Individualised Therapy  
Currently prognosis as well as therapeutic decision in heart and lung

diseases follows evidence-based criteria and the results of big clinical trials. The aim of molecular signature analysis is to identify gene expression patterns and their translation into phenotypes (e.g. the existence of biomarkers) which are associated with the specific development of disease, prognosis or therapeutic response. The patterns of molecular signatures will be recorded and evaluated to facilitate individual prognosis and therapeutic planning.

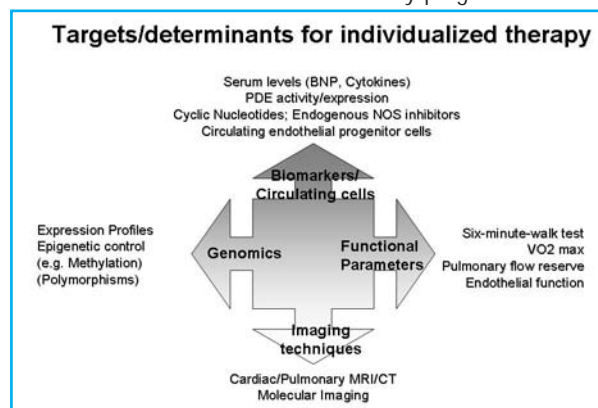


Abb. 4: Schematische Übersicht möglicher Targets und Determinanten für individualisierte Therapie

Fig. 4: Summary of possible targets or determinants of individualised therapy and prognosis.

#### KONTAKT / CONTACT:

Prof. Dr. Werner Seeger

Sprecher des ECCPS  
Medizinische Klinik II  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Klinikstraße 36  
D-35392 Gießen

Tel.: ++49 (0)641 99-42411

E-Mail: Werner.Seeger@innere.med.uni-giessen.de  
www.eccps.de

Prof. Dr. Andreas M. Zeiher

Sprecher des ECCPS der Goethe-Universität Frankfurt  
Zentrum der Inneren Medizin  
Medizinische Klinik III (Kardiologie)  
Universitätsklinikum Frankfurt am Main  
Theodor-Stern-Kai 7  
D-60590 Frankfurt am Main

Tel.: ++49 (0)69 6301-5789

E-Mail: zeiher@em.uni-frankfurt.de

