

Förderung der Forschung zur Entzündung (FöFoLe-Entzündung)
Informationsschrift zum Else Kröner-Promotionskollegs an der
Medizinischen Fakultät der LMU München



Verantwortlicher Sprecher: Prof. Dr. med. Hans-Joachim Anders
E-Mail: hjanders@med.uni-muenchen.de

Koordinatorin: Priv.-Doz. Dr. Stefanie Steiger
E-Mail: Stefanie.Steiger@med.uni-muenchen.de

1. Zusammenfassung

Mit dem Else Kröner-Promotionskolleg **FöFoLe**-Entzündung ist an der Medizinischen Fakultät der LMU eine zukunftsorientierte Institution eingerichtet, die zusammen mit den Promotionsstudiengängen „Molekulare Medizin“ und „Klinisch-translationaler Medizin“ (FöFoLe) als wichtiges **Bindeglied zwischen Regelstudium und den Clinician Scientist Programmen** der Medizinischen Fakultät am LMU Klinikum fungiert. **FöFoLe**-Entzündung **stärkt die herausragende Entzündungsforschung** bei infektiösen und nicht-infektiösen Erkrankungen am LMU Campus. Dies gelingt mit Hilfe eines auf der Bildungsforschung basierenden Ausbildungsprogramms, das **vom Institut für Didaktik und Ausbildungsforschung in der Medizin gestaltet und begleitet** wird. Das Programm beinhaltet didaktisch gezielte Maßnahmen zur Weiterentwicklung der Persönlichkeit der Studierenden zu forschenden Ärzten.

2. Wissenschaftliche Ausrichtung von FöFoLe-Entzündung

Wissenschaftliche Relevanz. Ärzten kommt in der Gesellschaft die wichtige Aufgabe zu, als Bindeglied zwischen Forschung und Patienten zu fungieren. Die Covid-19 Pandemie wirft unzählige neue Fragen auf. Wieso verursacht das gleiche Virus so unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder? Wann schützt eine Aktivierung des Immunsystems vor dem Virus und wann führt sie zu Organerstörungen? Warum sterben mehr ältere als junge Menschen bzw. mehr Männer als Frauen? Durch Blockade welcher Zytokine lassen sich schwere Verläufe aufhalten? Woher kommt die Annahme, dass ein Medikament (Hydroxychloroquine), welches zur Behandlung der Parasitose Malaria und der Autoimmunkrankheit Lupus zugelassen ist, und ein Antibiotikum (Azithromycin) bei einer Virus Pneumonie wirksam sein könnten? Warum hilft Dexamethason? Diese und weitere Fragen sollen Ärzte Patienten und der Gesellschaft beantworten. Gleichzeitig herrscht eine große Erwartungshaltung der Bevölkerung an Medizin und Forschung, rasch Medikamente gegen Covid-19 und einen Impfstoff zu entwickeln. Hierfür braucht es besondere Ärzte. Ärzte, die eine solide Ausbildung in Immunologie und Entzündungsforschung erhalten haben, und die nicht auf der Grundlage einzelner, unkontrollierter Single-Center Studien unrealistische Hoffnungen verbreiten. Es werden Ärzte benötigt, die gelernt haben, wie Wissen und neue Erkenntnisse entstehen und welche Stufen der kritischen Überprüfung und Validierung durchlaufen werden müssen, einschließlich sorgfältig geplanter und durchgeführter randomisierter Multizenterstudien. Dies gilt insbesondere in Zeiten hoher Dringlichkeit. Vor, während und nach der Pandemie kommt der Entzündungsforschung besondere Bedeutung zu.

Die sogenannte sterile Entzündung umfasst ein breites Spektrum nicht-infektiöser Trigger und steht somit im Gegensatz zu Entzündungsreaktionen, die primär durch infektiöse Erreger ausgelöst werden. Eine zentrale Rolle hierbei spielen unspezifische Entzündungsprozesse des angeborenen (innaten) Immunsystems, aber auch die Antigen-spezifische erworbene (adaptive) Immunität, die v.a. von Immunzellen der Lymphorgane (Antigen-präsentierende Zellen und Lymphozyten) vermittelt wird, kommt bei Autoimmunkrankheiten mit ins Spiel. Dementsprechend findet sich die sterile Entzündung kausal oder begleitend bei einer Vielzahl ganz unterschiedlicher Krankheitsgruppen und bietet somit Projektleitern vieler Fachbereiche sowie Studenten mit ganz unterschiedlichen klinischen Interessen die Möglichkeit, sich an **FöFoLe**-Entzündung zu beteiligen. Das gemeinsame Forschungsinteresse an der Immunologie erlaubt es, v.a. die Studierenden in interdisziplinärer Kommunikation zu schulen und interdisziplinäre Vernetzung aufzubauen, wie sie in der translationalen Forschung unabdingbar ist.

- Das Spektrum der Autoimmunkrankheiten umfasst nahezu die gesamte Rheumatologie mit der rheumatoiden Arthritis und den Spondylarthropathien. Rheumatologische Systemkrankheiten, wie Kollagenosen und Vaskulitiden, können sterile Entzündungen und Gewebszerstörungen in nahezu allen Organen verursachen. Darüber hinaus finden sich Organ-spezifische Autoimmunkrankheiten in allen Spezialgebieten der Inneren Medizin, v.a. bei den endokrinen Drüsen; sämtliche chronisch entzündliche Darmerkrankungen und die Autoimmunhepatitis gehören dazu. Ebenso sind die meisten Glomerulonephritiden und einige Formen des

hämolytisch-urämisches Syndrom Autoimmunkrankheiten. Das trifft ebenso auf die Autoimmunhepatitis, die idiopathische Thrombozytopenie, die autoimmun-hämolytischen Anämien sowie zahlreiche hochprävalente Hautkrankheiten wie z.B. die Psoriasis und Augenkrankheiten wie z.B. die Uveitis zu. Auch die Neuroimmunologie umfasst viele Autoimmunkrankheiten, allen voran die Multiple Sklerose.

- Sterile Entzündung ist die Basis aller allergischen Haut- und Atemwegserkrankungen wie Ekzeme, Heuschnupfen, Sinusitis und Bronchialasthma. Diese Volkskrankheiten beeinträchtigen alle Altersgruppen der Bevölkerung und werden oftmals immer noch mit Steroiden behandelt, trotz der arzneimitteltoxischen Langzeitfolgen.

- Selten, aber wissenschaftlich von besonderem Interesse, sind die monogenetischen autoinflammatorischen Krankheiten, bei denen es durch Mutationen in spezifischen Signalwegen der angeborenen Immunität zu einer spontanen Überexpression bestimmter proentzündlicher Zytokine kommt, wie IL-1 bei den Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen, TNF- α bei den TNF-Rezeptor-assoziierten periodischen Syndromen oder IFN- α bei den genetischen Interferonopathien. Auch das bei Migranten häufige familiäre Mittelmeerfieber gehört in diese Krankheitsgruppe.

- Von besonderer Bedeutung sind auch chronisch-degenerative Erkrankungen, bei denen sterile Entzündung zur Progression des Gewebeumbaus und des Funktionsverlusts sowie zum Organversagen beiträgt. Hierzu gehören die Atherosklerose und die schrittweise Verkalkung der Gefäße und damit letztlich Herzinfarkt, ischämischer Schlaganfall und Nekrosen an den Beinen (Raucherbein). Dazu gehören auch die Demenz, die Herzinsuffizienz, die chronische Niereninsuffizienz, die Leberzirrhose, die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung sowie alle Komplikationen des Diabetes.

- Auch Tumorkrankheiten sind von entzündlichen Prozessen begleitet, die die Prognose wesentlich mitbestimmen. Das neue Gebiet der Immunonkologie widmet sich der therapeutischen Modulation dieser Entzündung, um Tumorwachstum, Metastasierung und Therapieansprechen günstig zu beeinflussen.

- Im fortgeschrittenen Stadium aller chronischer Organschäden führen Verschiebungen der Darmflora zu Veränderungen ihres Sekretoms, was zusammen mit einer zunehmenden Störung der Darmbarriere mit vermehrter Translokation von bakteriellen Bestandteilen in die Zirkulation zur systemischen Entzündung des chronisch Kranken führt. Dies hat immer auch eine partielle Immunparalyse zur Folge, weshalb bei chronisch Kranken chronische Entzündung und erworbene Immundefizienz gleichzeitig zu beobachten sind.

Bei all diesen Krankheiten bieten Manipulationen des Immunsystems einen Therapieansatz. Das angeborene Immunsystem bietet als potenzielle Therapietargets eine gezielte Blockade wichtiger Zytokine, Lipidmediatoren, Erkennungsrezeptoren und intrazellulärer Signalwege in Makrophagen und anderen Zellen des angeborenen Immunsystems aus dem Knochenmark. Auch neutrophile Granulozyten und deren Tendenz, extrazelluläre Chromatinnetze zu bilden, sind aktive Forschungsfelder. Das erworbene Immunsystem kann durch Antigen-spezifische Desensibilisierung, Kostimulations-Blockade oder selektive Immunsuppressiva manipuliert werden. Ganz neu ist die Depletion von Krebszellen durch chimäre Antigen-Rezeptor (CAR)-T Zellen, ein Therapieverfahren, das aus der Grundlagenforschung heraus entwickelt wurde.

Die Entwicklung spezifischer Antikörper (Biologika), zuerst murin, dann teilweise und zuletzt vollständig humanisiert, haben die Behandlung von autoinflammatorischen- und Autoimmun-krankheiten revolutioniert. Sie sind aus dem medizinischen Alltag nicht mehr wegzudenken und verlangen profunde Fachkenntnis der immunologischen Grundlagen bei den behandelnden Ärzten. Für viele der oben genannten chronisch-entzündlichen Volkskrankheiten ist ihr therapeutisches Potenzial bisher aber noch weitgehend ungenutzt. Positive Hinweise existieren für die IL-1 Blockade bei Atherosklerose und die IL-6 Blockade bei Covid-19. Langfristig sollen teure Biologika aber auch wieder durch preisgünstigere niedermolekulare Substanzen ersetzt werden können, wie etwa durch Jak/Stat-Inhibitoren bei der rheumatoiden Arthritis. Die Verbesserung der Prognose zahlreicher Volkskrankheiten erfordert aber nicht nur immunologisches Wissen und Fertigkeiten. Es

müssen auch das Potenzial modernster analytischer Technologien, künstliche Intelligenz, *machine learning* und Bioinformatik in diese Entwicklungsprozesse integriert werden. Bei dieser großen Herausforderung für die Medizin im 21. Jahrhundert müssen die Universitäten eine Führungsrolle übernehmen. Hierfür wollen wir **die nächste Generation forschender Ärzte ausbilden**.

3. Forschungszeit der Studierenden in FöFoLe-Entzündung

Studierende im klinischen Studienabschnitt werden über mindestens ein Semester plus angrenzende vorlesungsfreie Zeit **9 Monate verpflichtende Vollzeitforschung** absolvieren (Abb. 1). Das hierfür nötige vorlesungsfreie Semester ist im modularen Regelstudium Human- und Zahnmedizin der LMU als sogenanntes Wissenschaftsmodul 6 vorgesehen und wird zusammen mit den angrenzenden Semesterferien i.d.R. für wissenschaftliche Projektarbeit in Anspruch genommen. Dieses Vorgehen funktioniert in den existierenden Promotionsstudiengängen **FöFoLe-Molekulare Medizin** und **FöFoLe-Klinisch-Translationale Medizin** seit Jahren problemlos. Insofern ist eine Umstellung des Lernplans bzw. eine Unterbrechung des Regelstudiums im **FöFoLe-Entzündung** nicht erforderlich. Studierende können sich für ein weiteres Freisemester entscheiden um die Experimentalphase im Labor zu verlängern. Dies kommt im Rahmen der existierenden Promotionsstudiengänge häufig vor. Die Absolvierung des Medizinstudiums ist weiterhin in Mindeststudienzeit möglich, was besonders für BAföG-Empfänger bedeutsam ist. **FöFoLe-Entzündung** unterstützt die Finanzierung des Lebensunterhalts für **13 Studierende**. Zudem stehen für 12 Monate Sachmittel, Reisemittel (z.B. für eine Kongressreise) sowie Mittel für Ausbildungszwecke (z.B. Kurse) zur Verfügung.

Während der Präsenzphase sind die Studierenden ganztags in Vollzeit in den Forschungslabors tätig und nehmen an den regelmäßigen und unregelmäßigen Ausbildungsangeboten des Forschungscurriculums teil. Anschließend wird das Regelstudium gemeinsam mit den bisherigen Semesterkollegen wiederaufgenommen. Dadurch gestaltet sich nach unserer bisherigen Erfahrung die Reintegration problemlos. Studienbegleitend sind weitere 3 Monate Forschungscurriculum zu absolvieren und parallel bzw. im weiteren Verlauf die schriftliche Promotionsarbeit anzufertigen. Die Verbindung von klinischer und wissenschaftlicher Ausbildung stimuliert bei den zukünftigen Ärzten fachübergreifendes Denken und Netzwerkbildung. Die schriftliche Promotionsarbeit und idealerweise eine Erstautor-Originalarbeit werden nach erfolgreichem Abschluss des Studiums beim Promotionsbüro eingereicht.



Abb. 1: Zeitachse eines Jahrgangs bei **FöFoLe-Entzündung**. Die Folgejahrgänge laufen analog.

4. Ausbildung der Studierenden in FöFoLe-Entzündung

Das unter der wissenschaftlichen Mitwirkung vom Institut für Didaktik und Ausbildungsforschung erarbeitete Ausbildungskonzept soll die forschenden Studierenden dabei unterstützen, ausgehend von einem „*unmet medical need*“, selbstständig wissenschaftliche Hypothesen und Forschungsfragen zu formulieren. Diese sollen mit geeigneten Methoden experimentell überprüft werden und die Versuchsergebnisse sollen anschließend kritisch gewertet und unter Berücksichtigung publizierter Daten diskutiert werden. Zentrale und dezentrale Formate vermitteln klinische und wissenschaftliche Aspekte der Entzündung sowie allgemeine wissenschaftliche

Themen und Fertigkeiten in englischer Sprache. Die hinter den angewandten Methoden liegenden Stile wissenschaftlichen Denkens und Argumentierens sollen thematisiert und über die Projekte hinweg hinterfragt werden.

- a) **Journal Club** (dezentral, wöchentlich, auf Englisch in der jeweiligen Arbeitsgruppe)
- b) **Progress Report** (dezentral, wöchentlich, auf Englisch in der jeweiligen Arbeitsgruppe)
- c) **Ringvorlesung zu allgemeinen wissenschaftlichen Themen und Skills** (zentral, wöchentlich 1h, Englisch)
- d) **Vorträge nationale und internationale Rollenmodelle und deren Wissenschaftskarriere**
- e) **Journal Club** (zentral, wöchentlich 1h, Englisch)
- f) **Kongressteilnahme und Ausbildungskurse** (dezentral)
- g) **Berichtskolloquium/Status-Seminar** (zentral, jährlich, Englisch) in Herrsching am Ammersee

5. Ablauf und Qualitätssicherung von FöFoLe-Entzündung

Die **Promotionsordnung** vom 27. September 2018 hat die strukturierte Promotion zum allgemeinen Standard erhoben (siehe Merkblatt FöFoLe – Ordnung für das strukturierte Promotionsstudium <https://www.med.uni-muenchen.de/forschung/foerderprogramme/foefole/index.html>) und stellt ein starkes Instrument der Qualitätssicherung auch für **FöFoLe-Entzündung** dar. Im Folgenden ist der aktuelle Standard des **FöFoLe** Programms sowie in **FöFoLe-Entzündung** aufgelistet

- a) nur **strukturierte Promotionen**, hier mit **interner Projektvorbegutachtung**
- b) verbindliche **Registrierung** online (<https://www.mmrs.med.uni-muenchen.de/de>),
- c) eine **Betreuungsvereinbarung**, die Pflichten und Rechte der Beteiligten regelt,
- d) eine **Betreuungskommission** bestehend aus drei Hochschullehrern,
- e) eine schriftliche **Zielvereinbarung** spätestens zwei Monate nach Anmeldung,
- f) Bearbeitung eines Forschungsprojekts über mindestens acht Monate,
- g) Einhaltung der **Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis**,
- h) Schriftlich dokumentierte **Zwischenevaluierungen** und Endevaluation. Diese können auch als virtuelles Treffen durchgeführt werden.
- i) **Logbuch** Nachweis von 60 Stunden Wissenschaftscurriculum,
- j) Die Qualitätssicherung der Promotion erfolgt durch die formalen Anforderungen zum Einreichen der Promotionsarbeit, die einen **elektronischen Plagiatscheck** per iThenticate umfasst.
- k) Der Betreuer verfasst zudem das **Votum informativum**, in dem die schriftliche Promotionsleistung bewertet, aber auch die Zwischenevaluierungen, Kongressbeiträge, Publikationen, Preise und die persönliche Entwicklung des Studierenden Erwähnung finden wird.
- l) Die **Begutachtung der Promotionsarbeit** erfolgt durch vom Promotionsausschuss ausgewählte Gutachter.
- m) Der Promotionsausschuss bewertet die Gutachten und gewährt i.d.R. daraufhin die Freigabe zur **mündlichen Promotionsprüfung**. Die mündliche Note bestimmt ein Drittel der Endnote.