

Inhalt

Aus der Forschung

- » Leo Rasche
Erfolgreiches Erstantragstellerprojekt führt zu klinischer Phase I Studie
- » Roland Houben, Stefan Gaubatz
Drittmittel für neue Hauttumorforschung

Mitteilungen

- » Ergebnisse Projektantragstellung 2013
- »

Termine

- » Termine des IZKF im Überblick
- » EU-Projekttag „Horizon 2020“

- » Symposium Else-Kröner-Forschungskolleg
- » Retreat 2014

Aus der Geschäftsstelle

- » Stellenangebot EU-Referent
- » Zusammenlegung interne und externe Drittmittelverwaltung
- » Umzug der Geschäftsstelle
- » Öffnungszeiten Weihnachten und Neujahr

Gerätebörse

Zu guter Letzt

Aus der Forschung



Roland Houben,
Universitäts Hautklinik



Stefan Gaubatz
Physiologische Chemie 2

Roland Houben, Stefan Gaubatz Erfolgreiche Forschungskooperation von Hautklinik und Physiologischer Chemie 2. Die Rolle viraler Proteine bei einem Hauttumor

Man nimmt an, dass etwa jede sechste Krebserkrankung durch Viren verursacht wird. Das jüngste Mitglied in der Familie der Virus-induzierten Tumore ist das Merkelzellkarzinom (MCC), ein aggressiver Hauttumor. Bei mindestens 85% aller MCCs findet man das 2008 entdeckte Merkelzellpolyomavirus (MCV) monoklonal im Genom der Tumorzellen integriert.

Im Rahmen des hier vorgestellten IZKF-Projekts wurde zum einen gezeigt, dass vom Virus kodierte Proteine essentiell für die Tumorzellen sind, was die Hypothese, dass die Viren den Tumor verursachen, weiter stützt. Zum anderen konnten erste Hinweise auf molekulare Mechanismen gewonnen werden, mittels derer die viralen Proteine die Hautzellen zu Tumorzellen umprogrammieren, woraus

sich mögliche Angriffspunkte für zukünftige Therapien ergeben. Das MCC ist der aggressivste aller Hauttumoren: Etwa ein Drittel der MCC-Patienten sterben an dieser Erkrankung. Für zukünftige Therapieansätze ist es wichtig, die molekularen Ursachen der Erkrankung zu verstehen. Grundlage für das vom IZKF geförderte Projekt (2010-2012), das von Roland Houben (Würzburger Universitäts-Hautklinik) in Kooperation mit Stefan Gaubatz (Physiologische Chemie 2) bearbeitet wurde, ist die 2008 gemachte Entdeckung, dass ein bis dahin unbekanntes Polyomavirus mit der Erkrankung assoziiert ist. Mit dem Merkelzellpolyomavirus (MCV) liegen erstmals gute Evidenzen vor, dass ein Virus dieser Familie für eine humane Tumorerkrankung verantwortlich ist.

Die bisherigen bekannten und intensiv untersuchten Polyomaviren konnten trotz nachgewiesener Tumorigenität im Tierexperiment und weiter Verbreitung in der menschlichen Bevölkerung nicht für die Entstehung humaner Krebserkrankungen verantwortlich gemacht werden. Polyomaviren, wie z.B. das am besten untersuchte simian vacuolating virus 40 (SV40) kodieren für zwei Proteine, das Large und das small T Antigen (LT und sT), die durch alternatives Splicing gebildet werden. Auch MCV kodiert für ein LT und ein sT, wobei es relativ große Unterschiede zu z.B. SV40 gibt. Darüber hinaus zeichnen sich MCC-assoziierte, im Tumorgenom integrierte MCVs im Gegensatz zu nicht MCC-assoziierten, episomalen MCVs dadurch aus, dass sie stets trunkierende Mutationen im LT Gen aufweisen, die zum Verlust von etwa der Hälfte des Proteins führen, wobei aber die Bindungsdomäne für die Interaktion mit dem humanen Tumorsuppressorprotein RB stets erhalten bleibt. Durch Unterdrückung der Expression der T Antigene mittels gen-

technischer Verfahren konnte sowohl in vitro (in der Zellkulturschale) als auch in einem Tiermodell gezeigt werden, dass MCV-positive MCC Zellen strikt von der Expression dieser Proteine abhängig sind und auf den T Antigen knockdown mit Zellzyklus-Arrest und Zelltod reagieren. Darüber hinaus zeigte sich, dass MCV LT die Fähigkeit, die Proliferation der Tumorzellen zu vermitteln, verliert, wenn künstlich eine Mutation in LT eingeführt wird, die die Interaktion mit RB unterbindet. Dies legt nahe, dass die Inaktivierung von RB durch MCV-LT essentiell für das Wachstum von MCC Zellen ist. Niedermolekulare Inhibitoren, die spezifisch die Interaktion zwischen LT und RB stören würden, können daher als eine attraktive Möglichkeit für eine zukünftige MCC-Therapie angesehen werden. Andererseits konnte die Gruppe um Roland Houben aber auch Hinweise dafür finden, dass MCV-positive MCC Zellen ihre Abhängigkeit von den viralen T Antigenen verlieren können, was auf die Möglichkeit einer sogenannten Hit and Run Onkogenese hindeutet, über die sich auch erklären ließe, warum bei einigen MCCs nicht in jeder Zelle das Virus vorliegt.

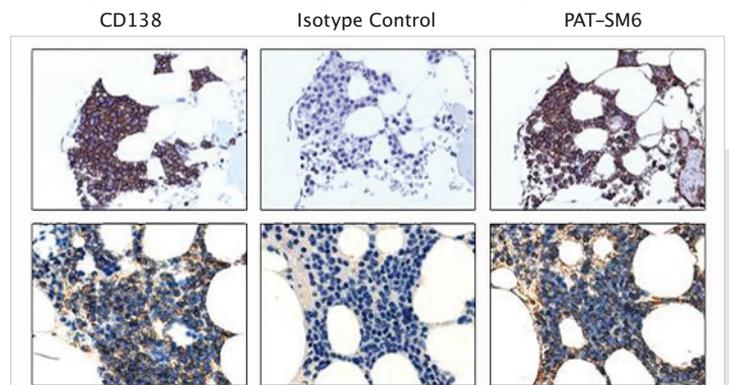
Aufbauend auf den oben genannten Befunden wurde ein Förderantrag bei der Wilhelm-Sander-Stiftung (Analyse von aberranten Signaltransduktionswegen im Merkelzellkarzinom; Antragsteller: Roland Houben;) gestellt und positiv beschieden. (RH)

Leo Rasche Therapie des Multiplen Myeloms mit monoklonalen IgM Antikörpern – from Bench to Bedside

Erfolgreiches Erstantragsteller-Programm führt zur Durchführung einer klinischen Phase I Studie mit einem am Würzburger Pathologischen Institut entwickelten Antikörper

Das Multiple Myelom ist eine seltene, bösartige Erkrankung des Immunsystems, bei der sich Plasmazellen unkontrolliert teilen und das Knochenmark überwuchern. Als Folge leiden betroffene Patienten an Knochenbrüchen, Blutarmut und einer erheblichen Infektanfälligkeit. Darüberhinaus kann freigesetztes Kalzium aus dem Knochen sowie die exzessive Produktion von schädlichen Eiweißen zu einem Nierenversagen führen. Das Multiple Myelom gilt trotz erheblicher Erfolge in der medikamentösen Therapie bis heute als unheilbare Erkrankung. Unsere Arbeitsgruppe konnte nun einen monoklonalen Antikörper generieren, der spezifisch an Zellen des Multiplen Myeloms bindet und diese durch Induktion von Apoptose beseitigt. Dabei konnten präklinische Versuchsreihen mit Patientenmaterial zeigen, dass auch Myelomzellen einer weit fortgeschrittener Erkrankung bzw. auch nach mehrfachen Krankheitsrückfällen durch den Antikörper erkannt und beseitigt werden. Diese Ergebnisse haben nun zur Durchführung einer Phase I Studie mit Patienten an der Medizinischen Klinik II geführt. Seit Mitte der Neunziger Jahre beschäftigt sich die Arbeitsgruppe Tu-

morimmunologie am Pathologischen Institut der Universität mit humaner Tumorimmunität – der Fähigkeit des menschlichen Immunsystems Tumorzellen zu erkennen und zu beseitigen. Dabei wurde der Schwerpunkt auf die Entwicklung und Charakterisierung tumorspezifischer Antikörper gelegt. Dabei konnten mit Hilfe der klassischen Hybridomtechnologie aus lymphatischen Geweben von Tumorpatienten, aber auch aus Lymphknoten von gesunden Probanden, eine Reihe monoklonaler IgM Antikörper generiert werden, die spezifisch an Tumorzellen binden und diese durch Induktion von Apoptose abtöten können. Die Existenz dieser Moleküle bei Gesunden spricht zum einen für eine humorale Immunsurveillance, zum anderen bietet sie die Möglichkeit, diese Antikörper zur Tumortherapie einzusetzen. Die



Immunohistochemistry with PAT-SM6: Representative samples of bone marrow sections stained with PAT-SM6, CD138-positive control antibody or isotype control on bone marrow biopsies of MM patients. PAT-SM6 specifically stained MM cells with a homogenous binding pattern.

Arbeitsgruppe wird von Frau Dr. rer. nat. Stephanie Brändlein geleitet.

Im Rahmen des Erstantragstellerprogrammes Z3/15 konnte Dr. med. Leo Rasche aus der Medizinischen Klinik II zeigen, dass einer dieser Antikörper mit dem Namen „PAT-SM6“ spezifisch an Zellen des multiplen Myeloms bindet und diese durch Induktion von Apoptose sowie durch Aktivierung des Komplementsystems abtöten kann. Dabei bindet der Antikörper an dem Chaperone-Molekül GRP78/BIP, welches neben dem Endoplasmatischen Retikulum auch auf der Zellmembran von Myelomzellen exprimiert wird. In präklinischen Versuchsreihen konnte er zeigen, dass der Antikörper auch mit primären Myelomzellen reagiert, die mittels Knochenmarkpunktion von erkrankten Patienten gewonnen wurden. Dieses Material spiegelt die tatsächliche Tumorbiologie wesentlich besser wieder, als es das Arbeiten mit Zelllinien ermöglicht. Die Arbeit wurde in der Fachzeitschrift PLOS One veröffentlicht (Rasche et al., 2013). Die Ergebnisse haben dazu geführt, dass der Entschluss gefasst wurde, PAT-SM6 in einer Phase I Studie bei Patienten zu testen.

Gemeinsam mit dem australischen Biotechnologie Unternehmen Patrys Limited konnte eine größere Menge des Antikörpers unter sogenannten GMP - (Good manufacturing practice) Bedingungen

hergestellt werden und nach Abschluss zahlreicher Toxikologiestudien wurde die Genehmigung durch das Paul-Ehrlich Institut im Herbst 2012 erwirkt, die Studie durchführen zu dürfen. Es wurde sich für ein klassisches Phase 1 Studiendesign entschieden, bei dem eine Dosisskalation in 4 Dosisgruppen a 3 Patienten geplant wurde. Eingeschlossen werden Patienten mit multiplen Myelom, die einen Krankheitsrückfall erlitten haben und bereits aller Standardtherapeutika erhalten hatten.

Seit November 2012 rekrutierte die Studie, die monozentrisch an der Medizinischen Klinik II durchgeführt wird, bereits 11 Patienten. Erfreulicherweise konnte bislang eine ausgezeichnete Verträglichkeit beobachtet werden. Relevante Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Zudem konnte bei 4 Patienten, die intensiv vorbehandelt waren, eine Krankheitsstabilisierung beobachtet werden. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die vorläufigen Ergebnisse der Studie wurden dieses Jahr auf dem amerikanischen Hämatologie-Kongress ASH präsentiert. (LR)

Mitteilungen

Projektantragstellung 2013

Am 22. und 23. Oktober fand die externe Begutachtung der Projektantragstellung 2013 statt. Von insgesamt 33 eingereichten Projekten waren 14 zur externen Begutachtung weitergeleitet worden. Im hochkompetitiven Verfahren konnten sich fünf Projekte die volle Förderung sichern, ein Projekt erhält eine Rotationsstelle, ein weiteres wird zunächst mit einer Anschubfinanzierung ausgestattet.

Dieses Jahr fand die Begutachtung ausnahmsweise im alten Hörsaal der Hautklinik statt. So saßen Antragsteller, Gutachter und Zuhörer gemeinsam im Halbrund auf den knarrenden Holzbänken des in die Jahre gekommenen Hörsaals. Die Antragsteller mussten Ihr Projekt in einer zehnminütigen Kurzpräsentation den Gutachtern aus dem Externen Beirat des IZKF vorstellen und anschließend Rede und Antwort stehen. Sehr lobend äußerte sich der Beirat über das tolle Zeitmanagement, da fast alle Vortragenden ihre Präsentationen auf die Minute genau einhielten.



v.l.n.r.: Pause bei der Externen Begutachtung des IZKF, Präsentationen im alten Hörsaal der Hautklinik, Professor Hünig führt durch die Externe Begutachtung

Aufgrund der finanziell angespannten Lage im IZKF war den Antragstellern bekannt, dass nur maximal die Hälfte der 14 Projekte aus dieser Begutachtung mit einer Förderung rechnen konnten. Entsprechend angespannt war auch die Stimmung. Obwohl alle Projekte wissenschaftlich überzeugten, konnten leider nur fünf eine volle Förderung erhalten. Ein weiteres Projekt wurde mit einer Rotationsstelle ausgestattet, ein anderes erhielt zunächst eine Anschubfinanzierung. Der externe Beirat sowie der Vorstand des IZKF betonten im Nachgang noch einmal ausdrücklich, dass die Auswahl der bewilligten Projekte sehr schwer gefallen sei, man aber leider ein sehr begrenztes Budget zur Verfügung habe und deshalb nicht über die beschlossene Förderung hinausgehen konnte. (CEK)

Termine

Übersicht aller bereits feststehenden Termine des IZKF für 2014:

Datum	Veranstaltung
23.01.	Infoveranstaltung zum neuen Europäischen Forschungsrahmenprogramm 2014-2020: „Horizon 2020“
19.02.	Vorstandssitzung IZKF
26.03.	Vorstandssitzung IZKF
11./12.04.	Else-Kröner-Symposium
07.05.	Vorstandssitzung IZKF
27./28.06.	Retreat Kloster Banz
02.07.	Vorstandssitzung IZKF
September	Ausschreibung Erstantragstellerprogramm
23.09.	Vorstandssitzung IZKF
11.11.	Vorstandssitzung IZKF
09.12.	Vorstandssitzung IZKF

EU-Projekttag für Mediziner und Medizinerinnen

Donnerstag, 23. Januar 2014
ZIM Hörsaal 1, 15:30 Uhr
Frau Dr. Iana Buch, (BayFOR)

Am Donnerstag den 23. Januar 2014 wird Frau Dr. Iana Buch eine Infoveranstaltung zum neuen Europäischen Forschungsrahmenprogramm 2014-2020: „Horizon 2020“ halten.

In dem Vortrag von Frau Dr. Buch erhalten Sie alle wichtigen Informationen zu den aktuellen EU-Ausschreibungen in den Bereichen „Health, Demographic Change and Well-Being“, ERC (Starting Grants, Consolidator Grants, Advanced Grants, „Proof of Concept“-Grants) und den Marie-Sklodowska-Curie Actions sowie wichtige Tipps und Hinweise für die Antragstellung. Der Schwerpunkt wird auf die Ausschreibungen für das Jahr 2014 gesetzt. Eine weitere Informationsveranstaltung für die Ausschreibungen 2015 ist für Juni geplant.

Einzelberatungen

Sollten Sie bereits einen Antrag in Planung haben, besteht im Vorfeld der Veranstaltung die Möglichkeit zur Einzelberatung bei Frau Buch. Bei Interesse wenden Sie sich bitte zur Terminvereinbarung an Maike Rothgang, Email: rothgang_m@ukw.de, Tel.: 0931-201 47407 (CEK)

Zweites Else-Kröner-Symposium „Translational Immunology – From Target to Therapy“

Am 11. und 12. April 2014 findet das zweite Symposium des Else-Kröner-Forschungskollegs Würzburg zum Thema „Translational Immunology – From Target to Therapy“ statt.



Else-Kröner-Forschungskolleg, Symposium 2013

Wie auch im letzten Jahr ist die Veranstaltung im Gartenpavillon des Juliusspitals Würzburg platziert. Nach dem erfolgreichen Debut des Symposiums im März diesen Jahres plant das Else-Kröner-Forschungskolleg bereits die nächste Veranstaltung für 2014. Wie in diesem Jahr konnten wieder national und international hochrangige Redner gewonnen werden. Wer am Symposium teilnehmen möchte, sollte sich rechtzeitig anmelden, da die Plätze auf 100 Teilnehmer beschränkt sind. Die Teilnahme ist kostenlos.

Nähere Informationen ab 2014. Anmeldung erforderlich (first-come, first served).

Kontakt: Maike Rothgang, Email: rothgang_m@ukw.de, Telefon: 0931-201-47407 (MR)

Retreat Kloster Banz 2014 (nächstes Jahr erst Ende JUNI)

Das nächste IZKF-Retreat findet am 27. und 28. Juni 2014 auf Kloster Banz statt. Auch im kommenden Jahr wird das IZKF wieder den wissenschaftlichen Austausch abseits vom Klinikalltag mit einem zweitägigen Seminar fördern.



Teilnehmer des Retreats auf Kloster Banz Anfang Juni in Bad Staffelstein

Eingeladen sind alle IZKF-Projektleiter mit Ihren Arbeitsgruppen sowie alle interessierten Forscher und Forscherinnen aus dem Uniklinikum solange freie Plätze vorhanden sind. Am Freitagnachmittag gibt es zunächst Vorträge aus den aktuellen bzw. gerade ausgelaufenen IZKF-Projekten sowie nach dem Abendessen noch eine Posterpräsentation. Samstagvormittag schließen sich wieder Vorträge bis ca. 13:00 Uhr an. Zwischen den Vorträgen und am Freitagabend gibt es genug Möglichkeiten, sich innerhalb des Rahmenprogramms auszutauschen. Bitte merken Sie sich den Termin vor. Anmeldeunterlagen werden rechtzeitig von der Geschäftsstelle versandt. (CEK)

Aus der Geschäftsstelle

Umorganisation der Drittmitteladministration am UKW

Zum 1. November wurde das Referat „Drittmittelangelegenheiten“ der neuen Abteilung

3.4 „Internes und Externes Forschungsfördermittelmanagement“ (FoMM) zugeordnet.

Die neue Abteilung besteht aus den Referaten

3.4.1 „Drittmittelangelegenheiten“ und

3.4.2 „IZKF/Interne Forschungsförderung“.

Leiterin der Abteilung 3.4 ist Dr. Andrea Thelen-Frölich.

Ziel der neu geschaffenen Abteilung ist es Synergien zu schaffen und eine effiziente serviceorientierte Plattform für die Forschungsförderung am UKW aufzubauen. Unter anderem mit folgenden Serviceleistungen:

- » Informationen über interessante Ausschreibungen
- » Unterstützung bei der Antragstellung
- » Garantie für eine zuwendungsgebergerechte und effiziente Administration der Drittmittelprojekte

Auf diesem Wege soll die medizinische Forschung am Universitätsklinikum weiter gefördert und gestärkt werden. Das Team der Abteilung 3.4 freut sich auf eine gute und konstruktive Zusammenarbeit mit allen Beteiligten.

Umzug des IZKF

Mit der Zusammenlegung des IZKF und des Referats Drittmittelangelegenheiten ist auch eine örtliche Zusammenlegung vorgesehen. Die Abteilung „3.4 „Internes und Externes Forschungsfördermittelmanagement (FoMM)“ wird im Januar neue Räumlichkeiten im Gebäude D 21 im 1. Stock beziehen. Über den genauen Umzugstermin sowie ggf. Änderungen der Telefonnummern und der Anschrift werden wir Sie rechtzeitig auf der Website des IZKF und per Mail informieren.

Stellenangebot

EU-Referent/in

Es ist vorgesehen für die neue Abteilung „Internes und Externes Forschungsfördermittelmanagement“ (FoMM) eine EU-Referentin oder einen EU-Referenten einzustellen. Weitere Informationen finden Sie demnächst auf der Internetseite des UKW unter „Stellenangebote“.

Öffnungszeiten IZKF Weihnachten und Neujahr

Wir sind auch zwischen den Jahren (in kleiner Besetzung) für Sie erreichbar.

Gerätebörse

Wir möchten nochmals an die Möglichkeit erinnern, nicht mehr genutzte Geräte aus Instituten oder Kliniken im News-

letter und auf der Homepage des IZKF anbieten zu können. Anstatt nur Platz wegzunehmen, könnten so die Geräte gegebenenfalls anderweitig noch sinnvoll eingesetzt werden.

Wer ein Gerät abzugeben hat sendet bitte eine Email mit den Daten des Gerätes und des Ansprechpartners an Claudia Elsner-Kunze, E-mail: elsner_c@ukw.de.

Zu guter Letzt...

...wünschen wir Ihnen eine friedliche und besinnliche Weihnachtszeit und einen guten Start ins Jahr 2014.



IMPRESSUM

IZKF-Geschäftsstelle
 Verantwortlich: Claudia Elsner-Kunze
 Haus D7/2.OG
 Josef-Schneider-Str. 2
 97080 Würzburg
 izkf@uk-wuerzburg.de
 www.izkf.ukw.de

Wir freuen uns über Anregungen, Kommentare und konstruktive Kritik und vor allem über interessante Beiträge aus den Projekten und Programmen!