

IZKF-Newsletter 3/2009 (Juli 2009)

- Aus den IZKF-Projekten ...
- Mitteilungen
- Programminformationen – Ausschreibungen
- Termine – Veranstaltungen
- Was sonst noch wichtig ist...

Aus den IZKF-Projekten ...

- **Die Early Clinical Trial Unit Würzburg – eine der ersten funktionierenden onkologischen Phase-I Units in Deutschland**
- Ein Bericht von Dr. Ralf Bargou und Dr. Maria-Elisabeth Göbeler

Early Clinical Trial Units (ECTU, syn. Phase-I Unit) sind hoch spezialisierte klinische Einheiten zur Durchführung neuer und experimenteller Tumorthérapien. Solche Therapieeinheiten sind heutzutage wesentliche Voraussetzung für translationale medizinische Forschung und integraler Bestandteil moderner Comprehensive Cancer Center. Während Phase-I Units in den USA und Großbritannien bereits vor 10 Jahren etabliert wurden, fanden sich in Deutschland zu Beginn der ersten Förderperiode (2007) praktisch kaum funktionierende ECTUs im Bereich der Onkologie auf universitärer Ebene. Dies ist ein erheblicher Standortnachteil sowohl für die deutsche akademische Forschung als auch für die deutsche/europäische Biotech-Industrie. Gerade der akademisch-translationalen Forschung fehlt der ideale klinische Ansprech- und Umsetzungspartner. Das Fehlen von Phase-I Units stellt desweiteren einen erheblichen Nachteil in der Patientenversorgung dar. So haben Patienten in Deutschland meist erst nach der offiziellen Zulassung eines neuen Medikamentes durch die zuständige Behörde (EMA) Zugang zu neuen Tumorthérapien.

Seit 2007 konnte jetzt mit Hilfe der Fördermaßnahmen für Core Facilities des IZKF der Universität Würzburg eine der ersten funktionierenden onkologischen Phase-I Units in Deutschland aufgebaut werden. Diese Einheit hat bereits nach kurzer Zeit zur klinischen Umsetzung neuer Therapieverfahren geführt, die national wie international Beachtung finden.

Die Würzburger ECTU dient der Katalysierung und Verbesserung der translationalen onkologischen Forschung und der Entwicklung neuer Medikamente und Therapieansätze unter optimierten Bedingungen und gemäß den neuen Standards der Arzneimittelentwicklung (GCP-gerechte Studiendurchführung). Gemäß internationalen Vorbildern dient die

ECTU als interdisziplinäre Plattform für die Behandlung von Tumorpatienten im Rahmen von Phase-I und IIa/b – Studien. Bereits jetzt hat die Einheit den Bereich der translationalen medizinischen Forschung an der Universität Würzburg erheblich gestärkt und zu international beachteten Studienergebnissen geführt. So konnte mit Hilfe der ECTU in Würzburg weltweit zum ersten Mal erfolgreich das klinische Proof-of-Concept T-Zell rekrutierender Antikörper bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und akuter lymphatischer Leukämie demonstriert werden (Abbildung 1; Bargou et al., Science, 2008).

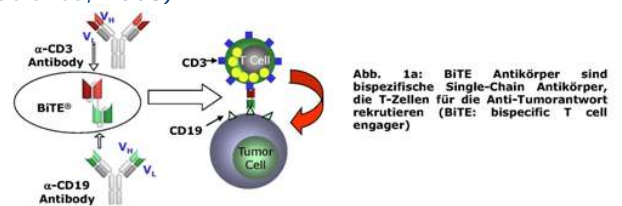
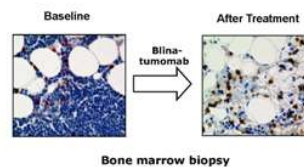


Abb. 1a: BITE Antikörper sind bispezifische Single-Chain Antikörper, die T-Zellen für die Anti-Tumorantwort rekrutieren (BITE: bispecific T cell engager)



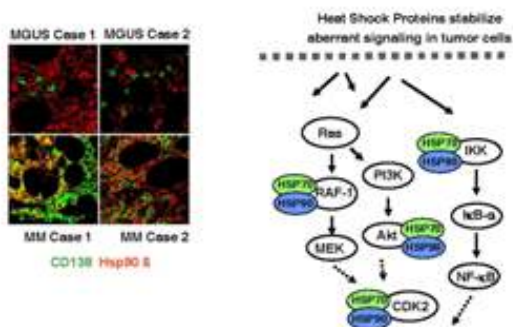
Bone marrow biopsy

Abb. 1b: Der gegen das B-Zell Antigen CD19 gerichtete BITE Antikörper Blna-tumomab konnte in einer Phase-I Studie bei Patienten mit rezidiviertem Non-Hodgkin Lymphom komplette Remissionen erreichen (Bargou et al., Science, 2008). Die Abbildung zeigt die Wirksamkeit bei einem Patienten mit Non-Hodgkin Lymphom und Knochenmarkbefall.

Desweiteren gelang es in einer Phase-I/II Studie durch die Entwicklung einer neuartigen Kombinationstherapie, bestehend aus einer immunmodulatorischen Substanz und konventionellen Zytostatika, Therapieresistenz zu durchbrechen und somit die Behandlungsmöglichkeiten refraktärer Myelom-Patienten deutlich zu verbessern (Knop et al., Blood, 2009). In einer weiteren Studie der ECTU werden zurzeit Stress-Response Gene als mögliche neue therapeutische

Zielstrukturen in der Tumorthherapie geprüft. Diesen Studien liegen präklinische Beobachtungen Würzburger Wissenschaftler zugrunde, dass Stress Response Gene eine wesentliche Rolle bei der Tumorentstehung spielen (Abbildung 2; Chatterjee et al., Blood, 2007).

Abb. 2: Der Heat-Shock-Protein 90 (HSP90) ist in Myelom-Tumorproben überexprimiert und trägt entscheidend zum malignen Phänotyp bei (Chatterjee et al., Blood, 2007)



Insgesamt konnten seit Beginn der Etablierung der ECTU im Jahr 2007 bereits neun Phase-I/II Studien initiiert werden.

Somit wurde mit der ECTU für Patienten mit zu meist fortgeschrittener Tumorerkrankung am Universitätsklinikum Würzburg eine Einrichtung geschaffen, die konzentriert und umfangreich neueste Substanzen zum Therapieversuch in ansonsten oft scheinbar aussichtsloser Situation anbieten kann.

In der 2. Förderperiode soll die Einheit weiter aus

gebaut und professionalisiert werden. Ein wesentliches Ziel ist der Ausbau der ECTU zu einer voll interdisziplinären Therapie- und klinischen Forschungs-Einheit im Rahmen des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken (CCCMF). Hierzu gehören die Ausweitung der Studienaktivität insbesondere im Bereich der soliden Organ-Tumore und die Zertifizierung der Einheit. Ein weiteres Ziel ist es, den Anteil der Investigator-initiierten Studien (IIT) zu erhöhen sowie weitere neue Therapieprinzipien zu entwickeln. Hierzu gehört die Evaluation neuer Heat Shock Protein-Inhibitoren, Histon-Deacetylase-Inhibitoren, Signaling-Inhibitoren und neuer immuntherapeutischer Ansätze. Der inhaltliche Schwerpunkt der ECTU liegt somit in der Entwicklung zielgerichteter molekularer Therapieansätze. Desweiteren hat die ECTU Modellcharakter für andere klinische Schwerpunktbereiche der Universität und des IZKF. So besteht ab 2010 auch eine enge Kooperation mit dem CHFC (Comprehensive Heart Failure Center), um auch im Bereich Herz-Kreislauf die translationale Forschung in Würzburg weiter zu stärken.



Prof. Dr. Bargou

Mitteilungen

▪ Neuer Externer Beirat berufen:

- Prof. Dr Axel Brakhage, Abteilung Molekulare und Angewandte Mikrobiologie, Jena
- Prof. Dr Gerhard Ehninger, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden
- Prof. Dr. Axel Haverich, Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Thorax-, Herz-, und Gefäßchirurgie, Hannover
- Prof. Dr. Johannes Hebebrand, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- u. Jugendalters, Essen
- Prof. Dr. Andreas Heinz, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Charité – Universitätsmedizin, Berlin
- Prof. Dr. Heinz Höfler, Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie, Klinikum rechts der Isar, München
- Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld, Institut für Klinische Neuroimmunologie – Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, München
- Prof. Dr. Dietrich Kabelitz, Institut für Immunologie, Campus Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel
- Prof. Dr. Michael Kneba II, Medizinische Klinik und Poliklinik, Kiel
- Prof. Dr. Alexander Knuth, Universitätsspital Zürich, Klinik- und Poliklinik für Onkologie, Zürich
- Prof. Dr. Johannes Kornhuber, Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik Erlangen, Erlangen
- Prof. Dr. Florian Lang, Physiologisches Institut I, Tübingen
- Prof. Dr. Ludwig Neyses, Manchester Royal Infirmary, M13 9WL
- Prof. Dr. Johannes Oldenburg Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Bonn
- Prof. Dr. Ursula Ravens, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinisches Theoretisches Zentrum, Dresden
- Prof. Dr. Jürgen Schrader, Institut für Herz- und Kreislaufphysiologie, Düsseldorf
- Prof. Dr. Markus Schwaiger, Lehrstuhl für Nuklearmedizin TU München, München
- Prof. Dr. Hermann Wagner, Institut für med. Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Technische Universität München, München

▪ IZKF-Jahresbericht 2008

Der offizielle Jahresbericht 2008 wird in Kürze in der Geschäftsstelle des IZKF erhältlich sein.



Programminformationen – Ausschreibungen

▪ Erstantragsteller Programm

Anfang Juli 2009 wird zum zweiten Mal das Erstantragsteller-Programm des IZKF ausgeschrieben. Es richtet sich an Medizinerinnen und Mediziner nach dem dritten Staatsexamen. Mit dieser Förderung will das Zentrum die frühe wissenschaftliche Selbständigkeit fördern. Den jungen Forscherinnen und Forschern wird die Möglichkeit gegeben, eigene Forschungsansätze, z.B. aus Promotion, auszubauen und eine eigene Arbeits-

gruppe zu bilden. Auf diese Weise sollen die notwendigen Vorarbeiten geleistet werden, die für eine erfolgreiche externe Drittmittelinwerbung Voraussetzung sind. Ein erfahrener Mentor unterstützt die Erstantragsteller bei der Projektdurchführung und auf dem Weg zur externen Antragstellung.

- **Ausschreibung: Juli 2009**
- **Deadline: 31. Oktober**

▪ IZKF – Die interne Begutachtung

▪ Interne Begutachtung des IZKF abgeschlossen - 34 Projekte zur Vollantragstellung aufgefordert!

Im Mai fand die interne Begutachtung des IZKF für die eingereichten Skizzen der Antragsrunde 2010-2012 statt. Von den insgesamt 73 eingereichten Projektskizzen sind 34 zur Vollantragstellung aufgefordert worden.

Die interne Begutachtung des IZKF verläuft nach einem festgelegten Procedere, das großen Wert auf Transparenz und Klarheit legt. Beteiligt an der Internen Begutachtung sind ausgewählte Gutachter und der Vorstand des IZKF. Die Begutachtung ist in mehrere Arbeitsabläufe gegliedert:

1. Nach Zugang aller Skizzen schlagen die Vorstandsmitglieder interne Gutachter aus Klinik und Theorie vor. Das Reviewer-Board ist öffentlich.

Für jede eingereichte Skizze werden 3 interne Gutachten eingeholt, davon sollte je eins mindestens von einem Kliniker und von einem theoretischen Wissenschaftler erstellt werden.

2. Die eingegangenen Gutachten werden von der Geschäftsstelle anonymisiert und aufgrund der Bewertungen der Gutachter in eine vorläufige Reihenfolge gebracht.

3. Die Skizzen eines Themenbereiches gehen dann zusammen mit den anonymisierten Gutachten an mindestens zwei Berichterstatter aus dem Vorstand, die die Gutachten und Skizzen inhaltlich miteinander vergleichen.

4. In einer darauf folgenden Vorstandssitzung stellen die Berichterstatter die Ergebnisse der In-

ternen Begutachtung dem gesamten Vorstand vor, der dann die Skizzen auswählt, die eine Aufforderung zur Vollantragstellung erhalten sollen. Je nach Höhe der Bewertungen und unter Berücksichtigung der Kommentare der Gutachter werden Projekte mit unterschiedlicher Förderdauer (2 oder 3 Jahre) oder mit Verweis auf das Erstantragstellerprogramm berücksichtigt.

5. Nach dem die Ergebnisse feststehen, erhalten alle Antragsteller, unabhängig davon ob sie gefördert werden oder nicht, die Kommentare der anonymisierten Gutachten ihrer Skizze. Dies soll den Antragstellern die Möglichkeit geben, die Vorschläge der Gutachter mit in den Vollantrag aufzunehmen, bzw. bei abgelehnten Forschungsvorhaben die Kritik gewinnbringend für ihr Projekt bzw. für eine spätere Antragstellung zu nutzen.

▪ **Man könnte es auch so sehen...**

**Fortuna – oder warum Rot eine schöne Farbe ist...
Eine Glosse zur Internen Begutachtung**

Es ist Freitagabend, 23.00 Uhr, an einem geheimen Ort irgendwo in Mainfranken. Draußen regnet es in Strömen – und obwohl der Juni sich im Kalender breit gemacht hat, sind die Temperaturen alles andere als früh-sommerlich. Drinnen allerdings ist es heiß - kaum auszuhalten, so stickig ist die Luft. Drückend legen sich dicke Nebelschwaden zwischen die erhitzten, roten Gesichter. Schweißperlen rinnen hie und da von den ange-grauten Köpfen der Eminenzen.

So drückend wie die Luft ist auch die Stimmung in dem fensterlosen Kellerraum. Schwerwiegende Entschei-dungen müssen getroffen werden, geht es doch um die Zukunft der Wissenschaft in Deutschland, besser ge-sagt, in Würzburg. Natürlich sind sich alle der Tragweite Ihrer Entscheidungen bewusst und selbstverständlich handelt hier jeder nach bestem Wissen und Gewissen, dazu sind sie ja ausgewählt worden, in den Kreis der Erlesenen, doch manchmal ist es eben doch nicht so einfach die richtige Entscheidung zu treffen.

Prof. Dr. Julius Hoch von Geist stellt einen Antrag vor, der nur bei allerhöchstem Wohlwollen eine Förderung erfahren sollte, da der Antragsteller noch nicht die nötige Erfahrung für das Vorhaben mit sich bringt. Also von seiner Seite aus eine klare Entscheidung gegen eine Förderung, wenn da nicht Prof. Dr. Franz von Ehrgeiz wä-re, der in dem jungen Antragsteller einen Hoffnungsträger seiner unlängst erfolgreichen Arbeitsgruppe sieht, und eine Förderung für geradezu unabdingbar hält. Nachdem Herr von Ehrgeiz also sein Plädoyer zugunsten des jungen Antragstellers gehalten hat, tritt Stille ein – gefolgt von Raunen und Gemurmel.

Einigung ist hier nicht in Sicht, das ist bereits zu spüren, daher wählt man die übliche Lösung. Schnell wird die Mitte des Tisches freigeräumt. Es wird Platz gemacht für das ROULETTE, das jetzt alle zusammen auf dem Tisch aufbauen.

Sorgfältig breiten sie das grüne Spieltuch aus, und bestimmen einen der Ihren als Croupier. Die Spielregeln sind relativ simpel: bleibt die Kugel auf einer roten Zahl liegen, wird gefördert, bleibt sie auf einer schwarzen Zahl liegen, wird nicht gefördert!

Der Vorsitzende des Instituts wirft die Kugel in den Roulette Kessel, der vom gewählten Croupier bereits an-gedreht wurde. Die Kugel klappert auf und ab, bleibt kurz hängen, fällt wieder, klettert noch einmal hoch, wird langsamer und sucht sich einen Platz. Mucksmäuschen still ist es im Raum, man hört kaum noch jeman-den atmen. Die Luft ist noch stickiger als vorher und die Anspannung der Anwesenden ist deutlich spürbar. So ganz wohl ist den meisten nicht, bei dieser Art der Entscheidungsfindung, aber seit es so gehandhabt wird, laufen die Sitzungen viel friedlicher UND vor allem auch schneller ab. Gegen Fortuna, die jetzt über den Wer-degang des Projektes entscheidet, gibt es nun mal keine Argumente.

SCHWARZ hat gewonnen – Enttäuschung macht sich bei Professor von Ehrgeiz breit. Ein kurzes Zucken seiner Mundwinkel hat ihn verraten. Jetzt aber hat er sich wieder im Griff, Contenance, es hätte auch zu seinen Gunsten ausgehen können. Professor Hoch von Geist versucht seine Freude zu verbergen, diesmal hatte er Glück, aber wer weiß, wie es beim nächsten Mal ausgeht.

Das Roulette wird wieder eingepackt, das nächste Projekt besprochen. Einstimmig diesmal, und so geht die interne Begutachtung ihren Lauf, bis zum nächsten zwiespältigen Projekt...

Termine – Veranstaltungen

▪ **Externe Begutachtung des IZKF 2009**

Die externe Begutachtung der zur Vollantragstellung aufgeforderten Projekte findet am 22./23. September 2009 in Würzburg statt.

▪ **Projektleiter Seminar IZKF**

Das Projektleiter Seminar für die Projektleiter der neu geförderten Projekte aus der Antragsphase 2010-2012 ist für den 7./8. Mai 2010 auf Kloster Banz terminiert.

▪ **Ernst Klenk Symposium in Köln, Oktober 2009**

Das 25. Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine, „Extracellular Matrix in Health and Disease“ findet vom 04. - 06.10.2009 in der Medizinischen Fakultät der Universität Köln statt. Organisiert wird das Symposium vom Zentrum für Molekulare Medizin der Universität zu Köln (ZMMK). Es werden keine Anmeldegebühren fällig. Mehr Informationen gibt es unter: www.zmmk.uni-koeln.de

Was sonst noch wichtig ist...

5 Stipendien im MD/PhD Programm zu vergeben

Die Graduate School of Life Sciences (GSLS) und das IZKF schreiben 5 Stipendien im MD/PhD Programm aus

Ärztinnen und Ärzten, die bereits eine experimentelle medizinische Promotion abgeschlossen haben, können sich bis zum 11. August 2009 für ein Stipendium im MD/PhD Programm der Universität Würzburg bewerben.

mehr Informationen unter www.izkf-wuerzburg.de

Stellenausschreibung auf IZKF-Homepage

Für Stellenausschreibungen in den IZKF-Projekten kann die Homepage als kostenlose Plattform genutzt werden. Bitte senden Sie uns dazu Ihren Ausschreibungstext als Word-Dokument per Mail.

**Die IZKF Geschäftsstelle wünscht Ihnen eine schöne Sommerzeit.
Der nächste Newsletter erscheint im Dezember 2009.**

IMPRESSUM

IZKF-Geschäftsstelle

Verantwortlich: Claudia Elsner

Haus E 2

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

izkf@uni-wuerzburg.de

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