

Abteilung für Klinische Pharmakologie

Klinikum der Universität München
Leiter: Professor Dr. med. Stefan Endres

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Planstellen

Ärztliche und wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

4 Stellen, hiervon:

Leiter der Abteilung	1
Oberärztinnen und Oberärzte	2,2
Promovierte wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (Besetzung der Planstellen z.T. in Teilzeit)	1

Medizinisch-technischer Dienst 5

Drittmittelstellen

Assistenzärztinnen und Assistenzärzte	1
Tierärztinnen und Tierärzte	1
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, Doktorandinnen und Doktoranden	35
Medizinisch-technischer Dienst	5
Studentische Hilfskräfte	2
Verwaltungsangestellte (Besetzung der Drittmittelstellen z.T. in Teilzeit)	3

Ernennungen, Auszeichnungen, Ehrungen

Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß

Berufung in das Beamtenverhältnis auf Lebenszeit

Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Bewilligung eines ERC Starting Grant ARMOR-T (1,636 Mio €)

Verleihung des Hugo-Wilhelm-von Ziemssen-Preises

Dr. rer. nat. Felicitas Rataj

Posterpreis ITOC Kongress 2017 in Prag

Habilitationen

Dr. Simon Heidegger

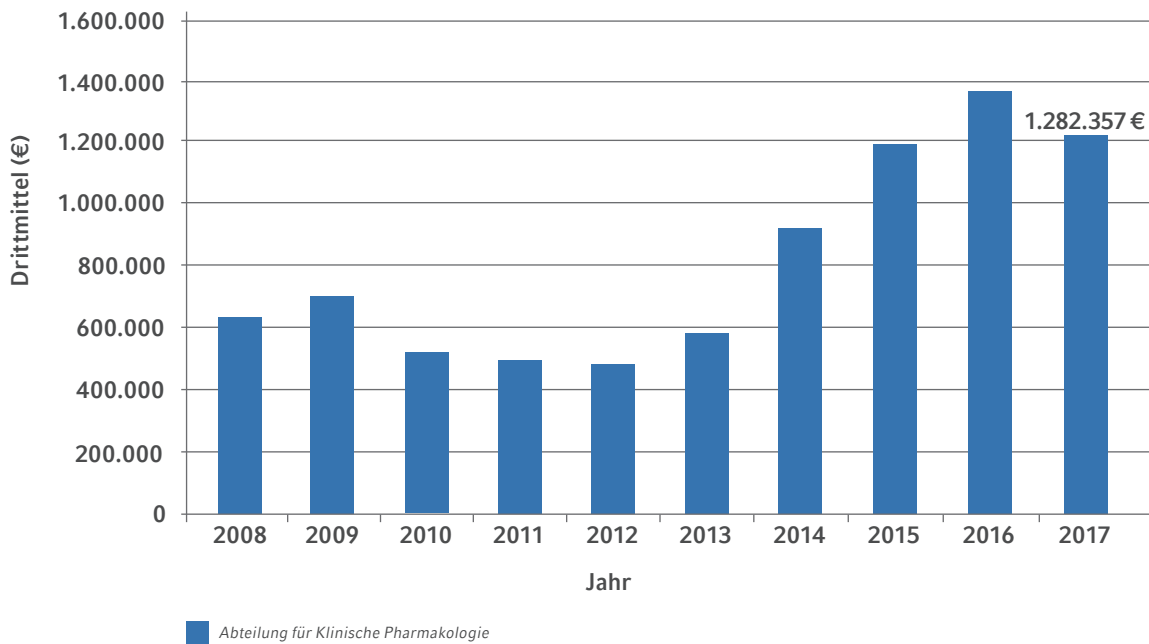
im Fach Experimentelle Medizin

2. Drittmittel

Verausgabte Drittmittel Abteilung für Klinische Pharmakologie

Gesamt 2017: 1.282.357 €

Drittmittelentwicklung 2008 bis 2017



3. Publikationen 2017

Journal Impact-Faktoren

Originalarbeiten

Journal	Impact-Faktor (2017)	Klinikangehöriger Erst- oder Letztautor	Klinikangehöriger Coautor (ausw. Erstautor)
Proc Natl Acad Sci USA	9.504	Voigt C	
Cancer Immunol Res	9.188		Rataj F (Wennhold K)
Front Immunol	5.511	Düwell P	
Sci Rep	4.122	Ahlfeld J	
Mitochondrion	3.226		Schnurr M (Einer C)
PLoS One	2.766		Rothenfusser S (Zwicker S)
Data Brief	-		Schnurr M (Einer C)
Kumulativer IF 2017	34.317		

Übersichtsarbeiten und Letters

Journal	Impact-Faktor (2017)	Klinikangehöriger Erst- oder Letztautor	Klinikangehöriger Coautor (ausw. Erstautor)
Eur Oncol Haematol	-	Cadilha B	
TZM News	-	Kobold S	
Kumulativer IF 2017	-		

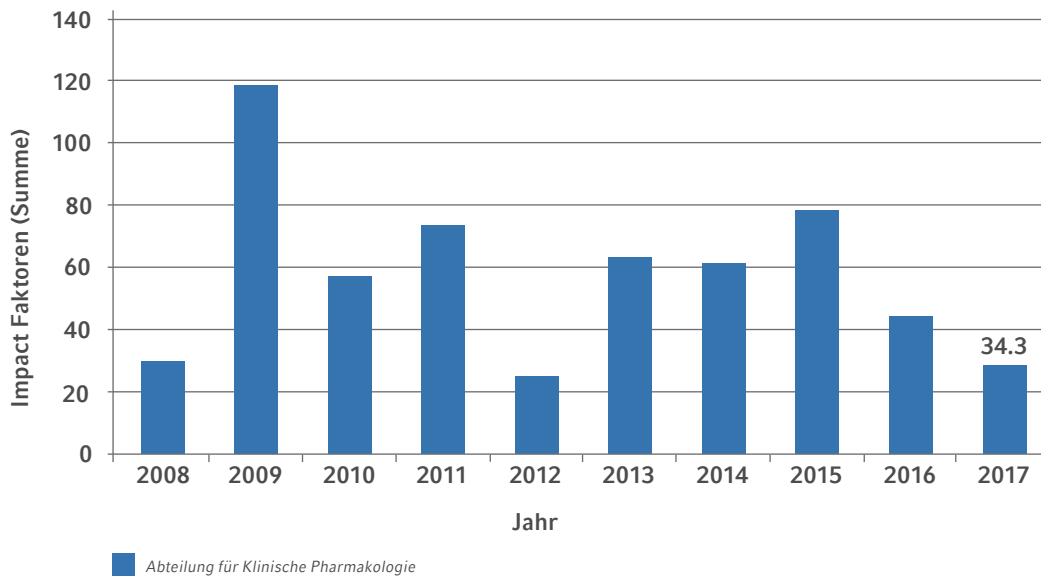
Statistische Angaben

(nur Publikationen mit IF)

	n	IF Summe	IF Mittelwert	IF Maximum
Originalarbeiten, Reviews u. Letters	6	34.317	5.720	9.504
davon Erst- und / oder Seniorautorschaften	3	19.137	6.379	9.504

	n	IF Summe	IF Mittelwert	IF Maximum
Originalarbeiten	6	34.317	5.720	9.504
davon Erst- und / oder Seniorautorschaften	3	19.137	6.379	9.504

Impact-Faktoren der Originalarbeiten 2008-2017



4. Krankenversorgung

Abteilung für Klinische Pharmakologie

Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres

Die 1997 gegründete Abteilung umfasst die Bereiche klinisch-pharmakologische Beratung und pharmakogenetische Untersuchungen sowie die experimentellen Arbeitsgruppen Immunpharmakologie, Intrazelluläre Immunität, Cancer Vaccine Lab und Immunregulation.

Wissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

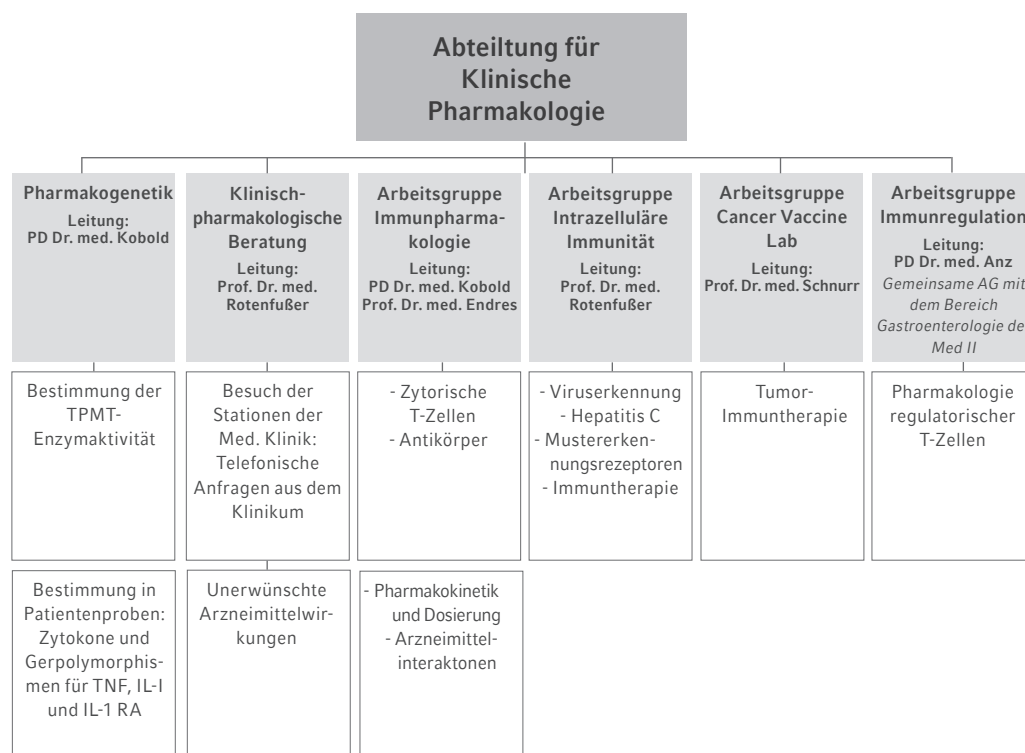
Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
 Prof. Dr. med. Max Schnurr
 Prof. Dr. Wolfgang Alois Zimmermann (Teilzeit)
 Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
 Richard Klaus, Arzt
 Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
 Dr. rer. nat. Julia Ahlfeld
 Priv.-Doz. Dr. med. Theresa Kolben
 Dr. rer. nat. Lars König
 Dr. rer. nat. Benjamin Kühnemuth
 Dr. rer. nat. Anamarija Markota
 Dr. rer. nat. Dharmendra Pandey
 Dr. rer. nat. Felicitas Rataj
 Dr. rer. nat. Justyna Ogonek
 Dr. Jin Zhang (Ph. D.)

Nichtwissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Monika Fahrenkamp, Sekretariat
 Simone Gautier, Projektmanagement Immuntrain
 Dr. Katharina Dennemarck, Projektmanagement
 i-Target (ab 15.06.2017)
 Dr. Inga Gerlach, Projektmanagement i-Target (bis
 30.06.2017)
 Ulrich Katzner, CTA
 Sonia Theodoridou, MTD
 Sophia Cook, studentische Hilfskraft

Funktionsbereiche Klinische Pharmakologie



Wissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
 Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell,
 Apotheker
 Bruno Cadilha, Arzt

Klinisch-pharmakologische Beratung

Leiter: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß

Die Abteilung für Klinische Pharmakologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV der Universität München hat seit 1998 einen klinisch-pharmakologischen Konsiliardienst etabliert. Ärzte und Apotheker der Abteilung besuchen wöchentlich die Stationen der Medizinischen Kliniken am Campus Innenstadt und besprechen vor Ort Anfragen zur Arzneimitteltherapie. Dringende Fälle werden telefonisch oder per E-Mail beantwortet, hierunter auch telefonische Anfragen von Kollegen aus der Psychiatrie, Neurologie, Pädiatrie, Gynäkologie, Urologie und Chirurgie. Eine etwa gleich große Anzahl an Fragen wird mündlich unmittelbar bei der Visite beantwortet. Die gestellten Fragen betrafen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, evidenzbasierte Pharmakotherapie und Pharmakoökonomie, Pharmakokinetik und Dosierung, Arzneimittelinteraktionen, den Wirkungsmechanismus von Medikamenten und die Pharmakotherapie in der Schwangerschaft.

Pharmakophänomik

Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

In einem radiochemischen Assay wird die Enzymaktivität der Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) aus Erythrozyten bestimmt. Die Enzymaktivität unterliegt einem genetischen Poly-morphismus, wobei bei einem von 300 Individuen eine TPMT-Defizienz besteht. Diese ist mit einem hohen Risiko für das Auftreten einer schweren Myelosuppression unter oraler Standard-therapie mit Azathioprin assoziiert. Die Bestimmung der TPMT-Aktivität kann bei Patienten vor oder unter Behandlung mit Azathioprin (oder 6-Mercaptopurin) aus EDTA-Blut (2,5 ml) durchgeführt werden und ermöglicht eine Erhöhung der Therapiesicherheit und -effizienz durch individuelle Dosisanpassung.

Wissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Ulrich Katzner, CTA

5. Wissenschaft

Abteilung für Klinische Pharmakologie

Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres (www.klin-pharm.de)

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. rer. nat. Felicitas Rataj
Dr. rer. nat. Anamarija Markota
Dr. rer. nat. Justyna Ogonek
Jin Zhang, Ph.D.
Richard Klaus, Arzt

Doktorandinnen und Doktoranden

cand. med. Celina Aithal
Mohamed-Reda Benmebarek, M. Sc.
Bruno Cadilha, Arzt
cand. med. Klara Dorman
cand. med. Adrian Gottschlich
cand. med. Severin Jacobi
Clara Karches, Dipl.-Chem.
cand. med. Julius Keyl
cand. med. Angelina Krächan
cand. med. Fabian Kraus
Stefanie Lesch, M. Sc.
cand. med. Lukas Mallaun
Cornelia Ochs, M. Sc.
Javier Suarez Gosalvez, M. Sc.
cand. med. Stefan Stoiber
cand. med. Thomas Ruzicka

Nichtwissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Constanze Heise, BTA
Ulrich Katzner, CTA
Susanne Wenk, CTA

Stichworte

Adoptiver T-Zell-Transfer, bispezifische
Antikörper, Interleukin-22, TLR7,
Tumorimmuntherapie

Arbeitsgruppe Immunpharmakologie

Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

Fokus der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe Immunpharmakologie untersucht drei Hauptthemen: den adoptiven T-Zelltransfer zur Tumorthherapie, den Einfluss von Interleukin-22 auf die Tumorbiologie und den Einsatz neuer TLR7-Agonisten zur Tumorthherapie.

Forschungshighlights 2017

2017 konnten wir erstmals den Mechanismus beschreiben mit dem das Zytokin Interleukin-22 im Tumormilieu reguliert wird. Wir konnten dabei belegen, dass Tumorzellen Interleukin-1 dazu verwenden und dass dies Teil eines allgemeineren Tumorprogressionsmechanismus ist und therapeutisch angegangen werden kann. Diese Arbeit wurde in der Zeitschrift *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America (PNAS)* veröffentlicht.

Laufende Projekte

1. Center for Integrated Protein Science Munich (CIPS-M)
Förderung: Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder
Förderzeitraum: 2007-2012, 2012-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Stefan Endres
2. Chemokine mit Wirkung auf regulatorische T-Zellen als therapeutische Zielstruktur für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms
Förderung: DFG AN 801/2-1
Förderzeitraum: 2012-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. David Anz
3. Else Kröner-Forschungskolleg: Seltene Erkrankungen des Immunsystems – von der Patho-physiologie zur Entwicklung neuer Therapiestrategien (Sprecher Prof. Dr. C. Klein)
Förderung: Else-Kröner-Fresenius-Stiftung
Förderzeitraum: 2013-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres
4. CC-Chemokinrezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T-Zellen zur Therapie gastrointestinaler Tumore
Förderung: Deutsche Krebshilfe
Förderzeitraum: 2014-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Priv.-Doz. Dr. med. David Anz
5. Transduktion von CD4- und CD8-T-Zellen mit aktivierendem PD-1-CD28-chimären Rezeptor zur Durchbrechung peripherer Toleranz bei adoptiver T-Zell-Therapie von Tumoren
Förderung: Wilhelm-Sander Stiftung
Förderzeitraum: 2014-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres
6. i-Target: Immunotargeting of Cancer. Internationales Doktorandenkolleg
Förderung: Elitenetzwerk Bayern
Förderzeitraum: 2014-2022
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres
7. Transkriptomweite und Einzelzellanalyse von adoptiv transferierten tumorinfiltrierenden T-Zellen
Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung
Förderzeitraum: 2015-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

8. Training Network for the Immunotherapy of Cancer (IMMUTRAIN)
Förderung: Europäische Union (H2020 Programm)
Förderzeitraum: 2015-2019
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

9. Transducing human T-cells with PD1-CD28 fusion receptor plus antigen-specific receptors to enhance anti-tumor activity of adoptive T-cell therapy
Förderung: TCR2, Inc. in Cambridge
Förderzeitraum: 2016-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

10. Etablierung eines Mesothelin-spezifischen chimären Antigenrezeptors zur Therapie des Pankreaskarzinoms
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (21/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Dr. rer. nat. Felicitas Rataj

11. Bispecific antibodies and T cell activation proteins against melanoma
Förderung: Melanoma Research Alliance, Washington, DC
Förderzeitraum: 2016-2019
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

12. Auswirkung des Transkriptionsfaktor microphthalmia-associated-transcription-factor (MITF) auf Chemokine-expression und Infiltration von Immunzellen in einem murinen Melanom-modell
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (04/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

13. Zielgerichtete Therapie des Pankreaskarzinoms durch Kombination aus bispezifischen Antikörpern und transduzierten T-Zellen
Förderung: Jung-Stiftung
Förderzeitraum: 2016-2019
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

14. Einfluss von mRNA-bindenden Proteinen auf murine T-Zellen in der Tumorthherapie
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (10/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Dr. rer. nat. Felicitas Rataj

15. Untersuchung des Wirkpotenzials PD-1-CD28 Fusionsrezeptor-transduzierter T-Zellen nach adoptivem Transfer im murinen T-Zelllymphommodell
Förderung: Friedrich-Baur-Stiftung
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Dr. rer. nat. Felicitas Rataj

16. C-C Chemokinrezeptor 3 transduzierte T-Zellen zur Therapie von soliden Tumoren
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (07/2016)
Förderzeitraum: 2017-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Dr. rer. nat. Felicitas Rataj

17. Entwicklung von CXCR6 als Strategie zur Potenzierung der Wirksamkeit von Zelltherapien in der Onkologie: Adoptiver Transfer von CXCR6-transduzierten T-Zellen zur autologen Therapie von Tumorerkrankungen.
Förderung: Bundesministerium für Bildung und Forschung
Förderzeitraum: 2017-2020
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

18. Rolle von Interleukin-37 auf die Progression von soliden Tumoren.
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (18/2016)
Förderzeitraum: 2017-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
19. Arming multifunctional T cells for cancer therapy
Förderung: EU Horizon 2020 ERC
Förderzeitraum: 2018-2023
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Abgeschlossene Promotionen

1. Doktorandin: cand. med. Yi Zeng
Titel der Arbeit: Gene expression profiles of T cells after adoptive transfer in a mouse model of pancreatic carcinoma
Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
Promotionsdatum: 09.02.2017
Bewertung: magna cum laude
2. Doktorandin: cand. rer. bio. hum. Natascha Küpper
Titel der Arbeit: Analysis of T cells as potential sources of interleukin-22 in colorectal cancer
Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
Promotionsdatum: 22.02.2017
Bewertung: magna cum laude
3. Doktorand: cand. med. Julius Steffen
Titel der Arbeit: In vivo evaluation of the combination of an anti-EGFR x anti-EpCAM bispecific antibody with adoptive T cell transfer in the mGC8 murine gastric cancer tumour model
Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
Promotionsdatum: 09.03.2017
Bewertung: magna cum laude
4. Doktorandin: cand. rer. biol. hum. Cornelia Voigt, Dr. rer. biol. hum.
Titel der Arbeit: Interleukin-1-abhängige Interleukin-22-Sekretion von T-Helfer Zellen im Bronchial- und Mammakrazinom
Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
Promotionsdatum: 24.04.2017
Bewertung: magna cum laude
5. Doktorand: cand. med. Michael Chaloupka
Titel der Arbeit: Charakterisierung des Toll-like-Rezeptor-7-Agonisten SC1 für die Therapie eines murinen Lymphommodells
Betreuer: Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
Promotionsdatum: 27.04.2017
Bewertung: summa cum laude

Wissenschaftlicher Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. rer. biol. hum. Dharmendra Pandey

Dr. rer. nat. Lars König

Dr. rer. nat. Julia Ahlfeld

Arbeitsgruppe Intrazelluläre Immunität

Leitung: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß

Fokus der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit vier Hauptthemen: 1. den Mechanismen der Erkennung viraler Infektionen durch die angeborene Immunität, 2. der Therapie von Tumoren durch immunstimulatorische Nukleinsäuren, 3. dem Einfluss interindividueller genetischer Variationen auf den Verlauf von anti-viralen Immunreaktionen. 4. dem molekularen Verständnis monogenetischer Ursachen für angeborene Immundefekte.

Forschungshighlights 2017

Durch die Anwendung, des sogenannten proximity labeling, einer neuartigen Methode, die auf der Peroxidase (APEX)-vermittelte Biotin-Markierung von Proteinen in enger Umgebung zu einem Zielprotein beruht und in lebenden Zellen durchgeführt wird, gelang es uns neue Interaktionspartner für MAVS zu identifizieren. MAVS ist der zentrale mitochondrial lokalisierte Signaladapter der RIG-I-like Helikasen einer Familie von Mustererkennungsrezeptoren für virale RNA. Diese neuen Kandidaten werden nun in ihrer funktionellen Relevanz weiter charakterisiert.

In einem Mausmodell der AML gelang es, in einer proof-of-concept-Studie einen synergistischen Therapieeffekt durch die Kombination eines RIG-I-Liganden und eines Checkpoint Inhibitors (anti-PD1) zu zeigen.

In Zusammenarbeit mit dem Helmholtzzentrum München (EKLIP) und der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin wurde eine Biobank und Beobachtungsstudie mit Probanden, die mit einem abgeschwächten Lebend-Virus gegen Gelbfieber geimpft aufgebaut. Inzwischen wurden 200 Impf-Probanden erfolgreich eingeschlossen. Die Studie hat zum Ziel, den Einfluss genetischer Faktoren auf eine anti-virale Immunantwort zu untersuchen.

Laufende Projekte

1. Immuntherapie des HCC mit bifunktionaler siRNA
Förderung: Projektförderung im Rahmen der LMU-Sanofi Forschungskooperation
Förderzeitraum: 2015-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Prof. Dr. med. Max Schnurr, Prof. Dr. med. Stefan Endres
2. Erkennung des Gelbfiebervirus durch intrazelluläre Rezeptoren der angeborenen Immunität
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (59/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Dr. rer. nat. Julia Ahlfeld
3. Funktion von TRIM9 in Signalwegen der angeborenen Immunität
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (40/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Dr. rer. biol. hum. Dharmendra Pandey
4. Identifizierung individueller antiviraler Immunsignaturen und früher Prädiktoren für erfolgreiche Impfstrategien: Aufbau einer Gelbfieber-Kohorte
Förderung: BMBF; iMed Programm der Helmholtzgemeinschaft
Förderzeitraum: 2017-2019
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Prof. Dr. med. Stefan Endres
5. Viruslast, Mustererkennungsrezeptoren der angeborenen Immunität und Stärke der adaptiven Immunantwort: gibt es einen Zusammenhang bei der Gelbfieberimpfung
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (32/2016)
Förderzeitraum: 2017-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Dr. rer. nat. Julia Ahlfeld
6. TRIM9 als Modulator antiviraler Immunität
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (33/2016)
Förderzeitraum: 2017-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Dr. rer. biol. hum. Dharmendra Pandey

Abgeschlossene Promotionen

1. Doktorand: cand. med. Herman Colmsee
Titel der Arbeit: Genetische Variabilität in Promotoren der RIG-I-like Helikasen: Auswirkungen auf den Verlauf einer Hepatitis-C-Virus-Infektion
Betreuer: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
Promotionsdatum: 06.04.2017
Bewertung: magna cum laude

Doktorandinnen und Doktoranden

M.Sc. biol. Viktoria Bothe
cand. med. Hanna Nowotny
cand. med. Michael Ruzicka
cand. med. Paul Schwarzlmüller
cand. med. Johannes Tossounidis
cand. med. Magdalena Scheck
cand. med. Clarissa Zappe

Nichtwissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Simone Willms, BTA (bis 30.04.2017)
Christine Hörth, CTA
Natalie Röder, BTA

Stichworte

Virusinfektion, Mitochondrium, Immuntherapie, RIG-I-like-Rezeptoren, Apoptose, Hepatozelluläres Karzinom, akute myeloische Leukämie, Gelbfieber, genetische Variation, angeborene Immundefekte

2. Doktorandin: cand. med. Stefanie Lietke
Titel der Arbeit: CRIF1 and its function in anti-viral immunity
Betreuer: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
Promotionsdatum: 27.04.2017
Bewertung: magna cum laude

Wissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. rer. nat. Lars König, Molekularbiologe

Dr. med. Theresa Kolben, Ärztin

Sabrina Kirchleitner, Ärztin

Doktorandinnen und Doktoranden

Daniel Böhmer, Arzt

Sabrina Schuhbaum, Ärztin

Laura Posselt, M. Sc.

Philipp Metzger, M. Sc.

Simone Leonardo Formisano, M. Sc.

Rachel Makanyengo, M. Sc.

cand. med. Lorenz Kocheise

cand. med. Raphael Kfuri Rubens

cand. med. Cornelia Reichl

cand. med. Iris Ritter

Nichtwissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Christine Hörth, CTA

Stichworte

Tumorimmuntherapie, Pankreaskarzinom,

HCC, RIG-I-like Helikasen, Inflammasom,

Colitis

Arbeitsgruppe Cancer Vaccine Lab

Leiter: Prof. Dr. med. Max Schnurr und Dr. rer. biol hum. Peter Düwell (Stellvertreter)

Fokus der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe befasst sich thematisch mit zwei Schwerpunkten. 1. Entwicklung von Strategien zur Durchbrechung tumorinduzierter Immunsuppression bei gastrointestinalen Tumoren mit dem Ziel, innovative Immuntherapien für das Pankreaskarzinom und hepatozelluläre Karzinom (HCC) zu entwickeln. 2. Rolle von Inflammasomen bei entzündlichen Erkrankungen, wie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Atherosklerose.

Forschungshighlights 2017

In einer präklinischen Studie zum Pankreaskarzinom konnten wir zeigen, dass durch Liganden von sog. RIG-I-like-Helikasen in Tumorzellen ein immunogener Zelltod ausgelöst wird. Daraus resultiert eine gegen den Tumor gerichtete zytotoxische T-Zellantwort. Durch die Freisetzung von Typ I Interferon wird die tumorinduzierte Immunsuppression aufgehoben. In murinen Pankreaskarzinommodellen führte die Therapie mit der immunaktiven RNA zu einer T-Zellantwort gegen den Tumor mit konsekutiver Verlängerung des Überlebens. Ferner zeigte sich eine funktionelle Umprogrammierung von immunsuppressiven myeloiden Suppressorzellen. In aktuellen von der DFG und Sanofi geförderten Projekten, die auf diesen Ergebnissen aufbauen, untersuchen wir die Immuntherapie des HCC mit bifunktionaler siRNA. Zudem werden die molekularen Mechanismen des RNA-induzierten Zelltods in Tumorzellen mittels RNAseq und CRISPR/Cas9-Technologie unter die Lupe genommen.

Bei Untersuchungen zur tumorinduzierten Immunsuppression ist aufgefallen, dass durch den Einfluss des Tumorüberstandes das Enzym Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) in T-Zellen hochreguliert wird. Dieses Enzym, welches immunsuppressive Funktionen vermittelt, ist bislang nur in antigenpräsentierenden Zellen und epithelialen Zelltypen sowie Tumorzellen beschrieben worden. Die Regulation von IDO1 in T-Zellen und deren Proliferationsfähigkeit korrelieren invers, was auf einen neuen Mechanismus tumorinduzierter Immunsuppression hinweist. In einem von der DFG geförderten Projekt wird dieser Mechanismus untersucht und für in vivo Untersuchungen eine neue Mauslinie mit konditionellem Ido1-Knockout in T-Zellen generiert. In weiteren Projekten evaluierten wir die Rolle des Inflammasoms in murinen Modellen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sowie der Atherosklerose. Mäuse mit Nlrp3-Defizienz zeigten interessanterweise eine geringer ausgeprägte Colitis bei verschiedenen Kolitismodellen. Hierbei scheint die Balance der beiden Zytokine IL-1 β und IL-18, die beide durch das Inflammasom aktiviert werden, eine entscheidende Rolle bei der lokalen Reifung spezieller DC-Subtypen zu spielen (Mak'Anyengo R, Düwell P et al. JCI Insight 2018).

In einer Kooperation mit Kollegen an der Fakultät für Geowissenschaften haben wir den Einfluss von Vulkanstaub auf Makrophagen untersucht und hierbei eine spezifische Aktivierung des Nlrp3 Inflammasoms festgestellt (Damby,..., Schnurr,...Düwell, Front Immunol 2018). Über diesen Mechanismus könnte Vulkanasche einen pathogenen Faktor für Lungenerkrankungen darstellen. Aktueller Fokus liegt auf der Analyse der Darmflora (Mikrobiom) als wichtiger Spieler phänotypischer Unterschiede in verschiedenen Mauslinien. Ein weiterer Vertreter der NLR/Inflammasom-Proteine ist das Nlrp6-Inflammasom. Ähnlich dem Nlrp3-Inflammasom, kommt es zur Aktivierung von Caspase-1 und folglich zur Freisetzung von bioaktivem IL-1 β und IL-18. Ein Unterschied zu Nlrp3 wird durch die Lokalisation überwiegend im intestinalen Bereich begründet. Lange ist bekannt, dass das Mikrobiom durch genetische bzw. Umwelt- und Nahrungsfaktoren beeinflusst wird und so den Verlauf einer Vielzahl von Krankheiten steuert. Diese Untersuchungen zielen auf das Verständnis von Mikrobiom und dem Nlrp6-Inflammasom in der Pathogenese von Atherosklerose.

Laufende Projekte

1. Mechanisms of microbiota-mediated alteration in atherogenesis
Förderung: DFG SFB 1123
Förderzeitraum: 2014-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell, Prof. Dr. med. Max Schnurr
2. Targeting myeloid-derived suppressor cells in pancreatic cancer with ligands of RIG-I like helicases
Förderung: Elitenetzwerk Bayern
Förderzeitraum: 2014-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr
3. Die Rolle des Nlrp3 Inflammasoms bei der Interaktion von Mikrobiom und Darm-assoziierten Immunzellen bei CED
Förderung: FöFoLe 911, Anschubfinanzierung
Förderzeitraum: 2015-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
4. Targeting tumor-associated fibroblasts with anti-fibroblast activation protein antibodies for delivery of bifunctional siRNA into tumors.
Förderung: Marie-Curie, ITN, EU
Förderzeitraum: 2015-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr
5. Immuntherapie des HCC mit bifunktionaler siRNA
Förderung: Projektförderung im Rahmen der LMU-Sanofi Forschungskooperation
Förderzeitraum: 2015-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Prof. Dr. med. Max Schnurr, Prof. Dr. med. Stefan Endres
6. Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-Induktion in T-Zellen als neuer Mechanismus tumorinduzierter Immunsuppression im Pankreaskarzinom
Förderung: DFG DU 1522/1-1
Förderzeitraum: 2016-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
7. Indolamin-2,3-Dioxygenase (IDO)-Induktion in T-Zellen als neuer Mechanismus tumorinduzierter Immunsuppression im Pankreaskarzinom
Förderung: DFG SCHN664/6-1
Förderzeitraum: 2016-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr
8. Das Nlrp3-Inflammasom als Regulator des Zusammenspiels von Mikrobiota und Immunzellen im Transferkolitis Modell
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (45/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr, Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
9. Zellspezifisches Targeting von Triphosphat-RNAs zur Immuntherapie von Tumoren
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (62/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr, Dr. rer. nat. Lars König
10. Charakterisierung einer neuen genetisch-modifizierten Mauslinie mit konditionellem Knockout von Indol-2,3-Dioxygenase (IDO) in T-Zellen.
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (38/2016)
Förderzeitraum: 2017-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr, Priv.-Doz. Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell

Abgeschlossene Promotionen

1. Doktorandin: cand. rer. biol. hum. Rachel Mak'Anyengo
Titel der Arbeit: Role of the Nlrp3 inflammasome in regulation of the tolerogenic function of CD103+ DCs in CD4+CD45RbHigh T cell transfer colitis and in steady state
Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Bauer, Prof. Dr. med. Max Schnurr
Promotionsdatum: 04.08.2017
Bewertung: summa cum laude

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. rer. nat. Benjamin Kühnemuth

Doktorandinnen und Doktoranden

cand. med. Maximilian Knott

cand. med. Viola Vetter

cand. med. Ignazio Piseddu

cand. med. Bastian Meyer

Nichtwissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Patrick Layritz, BTA

Stichworte

Immunregulation, Autoimmunität,
Tumorimmunologie, Chemokine

Arbeitsgruppe Immunregulation

Leiter: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz

(gemeinsame Arbeitsgruppe mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, Direktorin Prof. Dr. med. Julia Mayerle)

Fokus der Arbeitsgruppe

Die Aktivität des Immunsystems muss streng reguliert werden: eine unzureichende Aktivierung verhindert die Bekämpfung von Infektionen und fördert Entstehung und Wachstum maligner Tumore, dagegen führt Überaktivität zur Entwicklung von Autoimmunerkrankungen. Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die beteiligten Steuerungsvorgänge biologisch besser zu verstehen und dabei Angriffspunkte für pharmakologische Interventionen zu identifizieren. Ein Fokus ist dabei auch die Erforschung von Chemokinen, die die Migration der beteiligten Immunzellen steuern.

Forschungshighlights 2017

Suppression durch regulatorische T-Zellen ist ein wesentlicher Bestandteil der fehlenden Immunantwort gegen maligne Tumore. Wir konnten am Beispiel des Mammakarzinoms zeigen, dass im Tumorgewebe dieser Tumore die Chemokine CCL1 und CCL22 exprimiert werden, welche die Migration von regulatorischen T-Zellen in das Tumorgewebe fördert. Wir konnten zeigen, die Menge an CCL1-Expression in Tumor-infiltrierenden Immunzellen mit der Anzahl an regulatorischen T-Zellen korreliert. Keine Korrelation ergab sich jedoch für das Chemokin CCL22. Dies ist erstaunlich, da durch CCL22 eine potente Migration induziert wird. Unsere Beobachtung indentifiziert CCL1 als ein mögliches Target für immuntherapeutische Ansätze im Mammakarzinom und malignen Tumoren allgemein. Ein entsprechendes Manuskript wird aktuell zur Veröffentlichung vorbereitet.

Laufende Projekte

1. Chemokine mit Wirkung auf regulatorische T-Zellen als therapeutische Zielstruktur für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms
Förderung: DFG AN801/2-1
Förderzeitraum: 2012-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres
2. CC-Chemokinrezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T-Zellen zur Therapie gastro-intestinaler Tumore
Förderung: Deutsche Krebshilfe
Förderzeitraum: 2014-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
3. Das Chemokin CCL22 als Suppressor einer antitumoralen Immunantwort im Pankreaskarzinom
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (42/2015)
Förderzeitraum: 2016-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Dr. rer. nat. Benjamin Kühnemuth
4. Der CCL22-CCR4-Signalweg als therapeutisches Target zur Immuntherapie des Pankreaskarzinoms
Förderung: Wilhelm Sander Stiftung
Förderzeitraum: 2016-2018
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres

5. Neutralisierung des Chemokins CCL22 zur Steigerung der Wirksamkeit einer Immun-checkpoint-Inhibition

Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU (3/2016)

Förderzeitraum: 2017-2018

Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Dr. rer. nat. Benjamin Kühnemuth

Stichworte

Oligonukleotide, RNA-Interferenz,
Immunsystems, Tumorimmuntherapie,
Viruserkrankung

Abgeschlossene Promotionen

1. Doktorand: cand. med. Sascha Haubner

Titel der Arbeit: Expression der regulatorische-T-Zell-rekrutierenden Chemokine CCL22 und CCL28 im humanen Mammakarzinom

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres

Promotionsdatum: 04.05.2017

Bewertung: suma cum laude

2. Doktorand: cand. med. Maximilian Wintergerst

Titel der Arbeit: Regulation der Immunantwort: CCL22 und CCL17 vermitteln die Interaktion zwischen dendritischen Zellen und regulatorischen T-Zellen

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres

Promotionsdatum: 01.06.2017

Bewertung: magna cum laude

3. Doktorand: cand. med. Wolfgang Kunz

Titel der Arbeit: Regulation der Immunantwort: CCL22 und CCL17 vermitteln die Interaktion zwischen dendritischen Zellen und regulatorischen T-Zellen

Betreuer: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres

Promotionsdatum: 19.10.2017

Bewertung: magna cum laude

Internationales Doktorandenkolleg i-Target "Immunotargeting of Cancer"

Sprecher: Prof. Dr. med. Stefan Endres (www.immunotarget.de)

Wissenschaftlicher Koordinator: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Fokus des Doktorandenkollegs

Tumorerkrankungen stellen ein medizinisches, gesellschaftliches und ökonomisches Problem zunehmenden Ausmaßes dar. Früherkennungsmaßnahmen und stark verbesserte operative, medikamentöse und strahlentherapeutische Behandlungen erreichen häufig eine Heilung in frühen Stadien. Doch die Prognose der meisten Tumore im fortgeschrittenen Stadium ist weiterhin schlecht. Eine wichtige Erkenntnis des vergangenen Jahrzehnts ist, dass das körpereigene Immunsystem genutzt werden kann, um Patienten zu behandeln. Dies konnte anhand einzelner Antikörper eindrucksvoll belegt und zur klinischen Anwendung gebracht werden.

Diese neue Therapiesäule ist derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher und klinischer Entwicklung. Der Bedarf an in diesem Gebiet gut ausgebildeten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern steigt in Industrie und Akademie rasant an. Bisher gab es im deutschen Raum kein Programm, welches gezielt angehende Wissenschaftler in der präklinischen Entwicklung von Tumorimmuntherapien ausbildet. Zehn bayerische Hochschullehrer haben sich unter der Federführung der Ludwig-Maximilians-Universität München (Sprecher Prof. Endres) zusammengeschlossen, um innovative Immuntherapien zu erforschen und hochbegabte Doktorandinnen und Doktoranden in einem kompetitiven Umfeld auszubilden.

Das Ausbildungsprogramm, welches in Zusammenarbeit mit dem *international advisory board* entwickelt wurde, umfasst wöchentliche Seminare, vierteljährliche Workshops und jährliche Konferenzen. Ein besonderes Merkmal des Programms ist die starke Industriebeteiligung und die Bildung internationaler Kollaborationen als integraler Bestandteil der Doktorandenprojekte.

Stichworte

Immuntherapie, Tumortherapie, Antikörper,
T-Zellen, Vakzinierungen

Laufende Projekte

Bereich 1: Targeted cellular therapy

A., B., C. Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres)

D. Prof. Dr. med. Marion Subklewe

Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Hidemann)

Bereich 2: Targeted antibody therapy

E. Prof. Dr. rer. nat. Karl-Peter Hopfner

Gene Center and Department of Biochemistry, Ludwig-Maximilians Universität München

F. Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Dr. von Hauner Children's Hospital, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein)

G. Prof. Dr. med. Andreas Mackensen, Priv.-Doz. Dr. med. Dimitrios Mouggiakakos

Department of Internal Medicine V, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Bereich 3: Targeted immunomodulatory therapy

I. Prof. Dr. rer. nat. Kirsten Lauber

Molecular Oncology Group, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka)

J. Prof. Dr. med. Jürgen Ruland

Molecular Immunology Group, Institute for Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technische Universität München

K. Prof. Dr. med. Maximilian Schnurr

Cancer Vaccine Lab, Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres)

Assoziierter Projektleiter

L. Prof. Dr. med. Percy A. Knolle

Institut für Molekulare Immunologie, Fakultät für Medizin, Technische Universität München

Internationales Netzwerk IMMUTRAIN "Innovative Training Network for the Immunotherapy of Cancer" (2015 bis 2019)

Sprecher: Prof. Dr. med. Stefan Endres

(www.klinikum.uni-muenchen.de/Immutrain/de)

Wissenschaftlicher Koordinator: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Stichworte

Immuntherapie, Tumortherapie, Antikörper,
T-Zellen, dendritische Zellen, Nukleinsäuren

Fokus des Netzwerkes

Tumorerkrankungen stellen ein medizinisches, gesellschaftliches und ökonomisches Problem zunehmenden Ausmaßes dar. Früherkennungsmaßnahmen und stark verbesserte operative, medikamentöse und strahlentherapeutische Behandlungen erreichen häufig eine Heilung in frühen Stadien. Doch die Prognose der meisten Tumore im fortgeschritten Stadium ist weiterhin schlecht. Eine wichtige Erkenntnis des vergangenen Jahrzehnts ist, dass das körpereigene Immunsystem genutzt werden kann, um Patienten zu behandeln. Die Anwendung von Antikörpern in der onkologischen Therapie stellt dabei einen wachsenden Teil dieser Therapiesäule dar, die derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher und klinischer Entwicklung ist.

Laufende Projekte

Bereich 1: Targeted cellular therapy

A., B., C. Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres
Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres)

D. Prof. Dr. med. Marion Subklewe
Medizinische Klinik und Poliklinik III, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Hidemann)

Bereich 2: Targeted antibody therapy

E. Prof. Dr. rer. nat. Karl-Peter Hopfner
Gene Center and Department of Biochemistry, Ludwig-Maximilians Universität München

F. Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein
Dr. von Hauner Children's Hospital, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein)

G. Prof. Dr. med. Andreas Mackensen, Priv.-Doz. Dr. med. Dimitrios Mouggiakakos
Department of Internal Medicine V, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Bereich 3: Targeted immunomodulatory therapy

I. Prof. Dr. rer. nat. Kirsten Lauber
Molecular Oncology Group, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Klinikum der Universität München (Direktor: Prof. Dr. med. Claus Belka)

J. Prof. Dr. med. Jürgen Ruland
Molecular Immunology Group, Institute for Clinical Chemistry and Pathobiochemistry, Technische Universität München

K. Prof. Dr. med. Maximilian Schnurr
Cancer Vaccine Lab, Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres)

Assoziierter Projektleiter

L. Prof. Dr. med. Percy A. Knolle
Institut für Molekulare Immunologie, Fakultät für Medizin, Technische Universität München

Internationales Netzwerk IMMUTRAIN "Innovative Training Network for the Immunotherapy of Cancer" (2015 bis 2019)

Sprecher: Prof. Dr. med. Stefan Endres
(www.klinikum.uni-muenchen.de/Immutrain/de)
Wissenschaftlicher Koordinator: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Stichworte

Immuntherapie, Tumortherapie, Antikörper,
T-Zellen, dendritische Zellen, Nukleinsäuren

Fokus des Netzwerkes

Tumorerkrankungen stellen ein medizinisches, gesellschaftliches und ökonomisches Problem zunehmenden Ausmaßes dar. Früherkennungsmaßnahmen und stark verbesserte operative, medikamentöse und strahlentherapeutische Behandlungen erreichen häufig eine Heilung in frühen Stadien. Doch die Prognose der meisten Tumore im fortgeschritten Stadium ist weiterhin schlecht. Eine wichtige Erkenntnis des vergangenen Jahrzehnts ist, dass das körpereigene Immunsystem genutzt werden kann, um Patienten zu behandeln. Die Anwendung von Antikörpern in der onkologischen Therapie stellt dabei einen wachsenden Teil dieser Therapiesäule dar, die derzeit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher und klinischer Entwicklung ist.

Der Bedarf an gut ausgebildeten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern in diesem Gebiet steigt in Industrie und Akademie rasant an. Das seit Dezember 2015 bestehende Netzwerk IMMUNTRAIN verbindet Experten aus neun europäischen Ländern mit dem Fokus auf monoklonale Antikörper, dendritische Zellen, T-Zellen und immunstimulierende Nukleinsäuren. Zudem sind fünf industrielle Partner an dem Netzwerk beteiligt, die den jungen Wissenschaftlern des Programmes interessante Perspektiven und Einblicke in diverse Forschungsbereiche bieten. Neun akademische Forschungsgruppen erforschen innovative Immun-therapien und bieten hochbegabten Doktorandinnen und Doktoranden eine umfangreiche Ausbildung in einem kompetitiven Umfeld.

Wissenschaftliche Ziele

Wissenschaftliches Ziel von IMMUNTRAIN ist die Entwicklung neuer Therapiestrategien, die insbesondere drei Eigenschaften von Antikörpern berücksichtigen sollen:

1. Tumorpenetration
2. Immunzellstimulierung
2. Stofftransport

Mit Hilfe dieser Strategien sollen Resistenzmechanismen, die während einer klassischen Antikörpertherapie auftreten können, verhindert oder umgangen werden. Die therapeutischen Antikörper werden anschließend mit alternativen immun-stimulierenden Stoffen kombiniert, um die Antitumor-Wirksamkeit zu erhöhen.

So werden die wissenschaftlichen Ziele des Netzwerks in vier Arbeitspakete verfolgt, die sich auf die folgenden vier zukunftssträchtigen Strategien konzentrieren:

- Arbeitspaket 1 „Combination of antibodies with adoptive T cell transfer“ zur Erhöhung der Tumordinfiltration
- Arbeitspaket 2 „New formulations of antibodies to activate immune cells“ zur Wiederherstellung von immunaktivierenden Mechanismen
- Arbeitspaket 3 „Combination of antibodies with dendritic cell therapy“ zur Auslösung von zellinduzierten Immunantworten durch dendritische Zellen
- Arbeitspaket 4 „Combination of antibodies with therapeutic nucleic acids“ zur spezifischen Freisetzung immunstimulierender Nukleinsäuren

Arbeitspakete

Arbeitspaket 1: Combination of antibodies with adoptive T cell transfer

Prof. Dr. med. Stefan Endres, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres)

Prof. Robert Rees

College of Arts and Science, School of Science & Technology, Nottingham Trent University, UK (Leiter des Van Geest Cancer Research Centre)

Prof. Per Thor Straten

Department of Immunology and Microbiology, University of Copenhagen Herlev Hospital, Denmark

Arbeitspaket 2: New formulations of antibodies to activate immune cells

Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner

Gene Center and Department of Biochemistry, Ludwig-Maximilians-Universität München

Dr. Claudio Sustmann

Department for Molecular Design & Engineering Pharmaceutical Research and Early Development (pRED), Roche Innovation Center Munich

Dr. Maria Rescigno

Department of Experimental Oncology, Istituto Europeo di Oncologia, Milano, Italy

Arbeitspaket 3: Combination of antibodies with dendritic cell therapy

Prof. Gosse Adema

Department of Tumor Immunology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands

Assoc. Prof. Patrizia Stoitzner

Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

Arbeitspaket 4: Combination of antibodies with therapeutic nucleic acids

Prof Laurence Zitvogel

Tumor immunology and immunotherapy, Institute Gustave Roussy, Villejuif Cedex, France

Prof. Dr. rer. nat. Carole Bourquin

Department Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Schweiz

Prof. Dr. med. Max Schnurr

Abteilung für Klinische Pharmakologie, Klinikum der Universität München (Leiter: Prof. Dr. med. Stefan Endres)

Dr. Maria S. Soengas

Molecular Oncology Programme, Melanoma group, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid Spanien

Ernennungen, Auszeichnungen, Ehrungen

Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß

Berufung in das Beamtenverhältnis auf Lebenszeit

Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Verleihung des ERC Starting Grant

Verleihung des Hugo-Wilhelm-von Ziemssen-Preises

Dr. Felicitas Rataj

Verleihung Posterpreis ITOC Kongress 2017 in Prag

Drittmittel Abteilung für Klinische Pharmakologie

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitel	Bewilligungszeitraum	Summe / Einnahmen 2017 (€)	Davon verausgabt in 2017
1. Arbeitsgruppe Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold und Prof. Dr. med. Stefan Endres					
DFG AN 801/2-1 S. Endres, D. Anz	80335030-E	Chemokine mit Wirkung auf regulatorische T-Zellen als therapeutische Zielstruktur für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms	2012-2017	228.660	16.625
Center for Integrated Protein Science Munich (CIPS-M); Zweite Förderlinie der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder S. Endres	80335034	Protein nucleic acid interactions	2012-2018	738.000	145.570
4SC S. Endres, S. Kobold	82435004	Präklinische Entwicklung neuer TLR7/8-Agonisten	2013-2015	198.000	14.100

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitle	Bewilligungszeit- raum	Summe / Einnahmen 2017 (€)	Davon verausgabt in 2017
Wilhelm-Sander Stiftung S. Endres, S. Kobold	80735149	Transduktion von CD4- und CD8-T-Zellen mit aktivierendem PD-1-CD28-chimären Rezeptor zur Durchbrechung peripherer Toleranz bei adoptiver T-Zell-Therapie von Tumoren	2014-2017	210.884	4.279
Deutsche Krebshilfe S. Kobold, D. Anz	80935057	CC-Chemokin-rezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T-Zellen zur Therapie gastrointestinaler Tumore	2014-2018	117.851	61.722
LMU Förderung S. Endres, S. Kobold	50116001, 50116002, 50116004	i-Target Doktorandenkolleg	2014-2022	240.000	30.010
Elitenetzwerk Bayern S. Endres, S. Kobold, M. Schnurr	80635040-A bis -F	Immunotargeting of cancer (i-Target)	2014-2022	637.000	41.454
Else Kröner-Fresenius-Stiftung S. Kobold	80735160	Transkriptomweite und Einzelzell-analyse von adoptiv transferierten tumorinfiltrierenden T-Zellen	2015-2018	252.620	75.225
Internationales Trainingsnetzwerk IMMUTRAIN S. Endres, S. Kobold,	82835003-DD	Immunotherapy of cancer (IMMUTRAIN)	2015-2019	96.960	25.662
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Kobold	53814035	Auswirkung des Transkriptionsfaktor microphthalmia-associated-transcription-factor (MITF) auf Chemokinexpression und Infiltration von Immunzellen in einem murinen Melanom-modell	2016-2017	16.000	12.617
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Kobold	53814036	Einfluss von mRNA-bindenden Proteinen auf murine T-Zellen in der Tumorthherapie	2016-2017	16.000	11.741
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Kobold	53814037	Etablierung eines Mesothelin-spezifischen chimären Antigenrezeptors zur Therapie des Pankreaskarzinoms	2016-2017	16.000	11.864
Friedrich-Baur-Stiftung F. Rataj	80735182	Untersuchung des Wirkpotenzials PD-1-CD28 Fusionsrezeptor-transduzierter T-Zellen nach adoptivem Transfer im murinen T-Zelllymphommodell	2016-2017	9.000	8.689
TCR ² , Inc. S. Endres, S. Kobold	82635072	Transducing human T-cells with PD1-CD28 fusion receptor plus antigen-specific receptors to enhance anti-tumor activity of adoptive T-cell therapy	2016-2018	360.000	51.285
Melanoma Research Alliances S. Endres, S. Kobold	80735176	Bispecific antibodies and T cell activation proteins against melanoma	2016-2019	128.906	68.130
Jung-Stiftung S. Kobold	80735177	Zielgerichtete Therapie des Pankreaskarzinoms durch Kombination aus bispezifischen Antikörpern und transduzierten T-Zellen	2016-2019	210.000	325

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitel	Bewilligungszeitraum	Summe / Einnahmen 2017 (€)	Davon verausgabt in 2017
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Endres, S. Kobold	53814048	C-C Chemokinrezeptor 3 transduzierte t-Zellen zur Therapie von soliden Tumoren	2017-2018	16.000	2.905
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Endres, S. Kobold	53814050	Rolle von Interleukin-37 auf die Progression von soliden Tumoren	2017-2018	16.000	2.905
Bundesministerium für Bildung und Forschung S. Kobold	80135050	Entwicklung von CXCR6 als Strategie zur Poten- zierung der Wirksamkeit von Zelltherapien in der Onkologie: Adaptiver Transfer von CXCR6- transduzierten T-Zellen zur autologen Therapie von Tumorerkrankungen.	2017-2020	1.202.588	23.991
ERC	82835008	Arming multi-functional T cells for cancer therapy	2018-2023	1.636.711	0
2. Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Simon Rothenfußer					
HCC Sanofi-Aventis S. Rothenfußer, M. Schnurr, S. Endres	81035250	Immuntherapie des HCC mit bifunktionaler siRNA	2015-2017	486.000	81.804
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfußer, D. Pandey	53814040	Funktion von TRIM9 in Signalwegen der angeborenen Immunität	2016-2017	16.000	8.018
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfußer, J. Ahlfeld	53814043	Erkennung des Gelbfie- bervirus durch intrazellu- läre Rezeptoren der angeborenen Immunität	2016-2017	16.000	12.015
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfußer J. Ahlfeld	53814053	Viruslast, Mustererken- nungsrezeptoren der angeborenen Immunität und Stärke der adaptiven Immunantwort: gibt es einen Zusammenhang bei der Gelbfieberimpfung	2017-2018	16.000	7.238
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfußer, D. Pandey	53814054	TRIM9 als Modulator antiviraler Immunität	2017-2018	16.000	7.508
iMed_Gelbfieber-impfko- horte S. Rothenfußer	81135104-B	Identifizierung individu- eller antiviraler Immunsig- naturen und früher Prädiktoren für erfolgrei- che Impfstrategien	2017-2019	379.150	93.874
EKliP_Gelbfieber-impfko- horte S. Rothenfußer	81135104-C	Aufbau und Analyse einer Gelbfieber-impfkohorte	2017-2019	215.750	171.003
3. Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Max Schnurr					
Lebmit 18/277.10 SFB1123 M. Schnurr	53813002	Mechanisms of microbio- ta-mediated alteration in atherogenesis	2014-2018	2.200	0

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitle	Bewilligungszeit- raum	Summe / Einnahmen 2017 (€)	Davon verausgabt in 2017
DFG SFB 1123 M. Schnurr, P. Düwell	80425004-K	Mechanisms of microbio- ta-mediated alteration in atherogenesis	2014-2018	400.100	54.453
CSL Limited M. Schnurr, P. Düwell	82635000	Mechanismen der Im- munaktivierung ISCOM- basierter Vakzine	2014-2018	21.000	6.249
LMU Förderung M. Schnurr	50116006	Doktorandenkolleg i-Target	2014-2022	80.0000	10.380
FöFoLe-Programms der Medizinischen Fakultät der LMU, Nr. 911 P. Düwell	53811003	Die Rolle des Nlrp3 In- flammasoms bei der Interaktion von Mikrobi- om und Darm-assoziierten Immunzellen bei CED	2015-2017	54.300	19.776
Internationales Trainings- netzwerk IMMUTRAIN M. Schnurr	82835003-H	Immunotherapy of cancer (IMMUTRAIN)	2015-2019	48.480	17.813
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU M. Schnurr, P. Düwell	53814042	Das Nlrp3-Inflammasom als Regulator des Zusam- menspiels von Mikrobiota und Immunzellen im Transferekolitis-Modell	2016-2017	16.000	7.674
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU M. Schnurr, L. König	53814044	Zellspezifisches Targe- ting von Triphosphat- RNAs zur Immuntherapie von Tumoren	2016-2017	16.000	9.630
DFG SCHN 664/6-1 M. Schnurr, P. Düwell	80335056	Indolamin-2,3-Dioxi- genase (IDO)-Induktion in T-Zellen als neuer Me- chanismus tumorindu- zierter Immunsuppressi- on im Pankreaskarzinom	2016-2018	150.500	150
DFG DU 1522/1-1 P. Düwell, M. Schnurr	80335057	Indolamin-2,3-Dioxi- genase (IDO)-Induktion in T-Zellen als neuer Me- chanismus tumorindu- zierter Immunsuppressi- on im Pankreaskarzinom	2016-2018	150.500	5.382
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU M. Schnurr, P. Düwell	53814055	Charakterisierung einer neuen genetisch-modifi- zierten Mauslinie mit konditionellem Knockout von Indol-2,3-Dioxygena- se (IDO) in T-Zellen	2017-2018	16.000	7.895
4. Arbeitsgruppe Priv.-Doz. Dr. med. David Anz					
DFG AN801/2-1 D. Anz S. Endres	80335030	Chemokine mit Wirkung auf regulatorische T- Zellen als therapeutische Zielstruktur für die Be- handlung des hepatozel- lulären Karzinoms	2012-2017	228.660	50.878
Deutsche Krebshilfe S. Kobold, D. Anz	80935057-A	CC-Chemokin-rezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T- Zellen zur Therapie gastrointestinaler Tumore	2014-2018	117.851	10.331
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU D. Anz B. Kühnemuth	53814041	Das Chemokin CCL22 als Suppressor einer antitu- moralen Immunantwort im Pankreaskarzinom	2016-2017	16.000	12.344

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitel	Bewilligungszeitraum	Summe / Einnahmen 2017 (€)	Davon verausgabt in 2017
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU D. Anz B. Kühnemuth	53814047	Neutralisierung des Chemokins CCL22 zur Steigerung der Wirksam- keit einer Immun-check- point-Inhibition	2017-2018	16.000	3.767
Wilhelm Sander Stiftung D. Anz S. Endres	80735183	Der CCL22-CCR4-Signal- weg als therapeutisches Target zur Immuntherapie des Pankreaskarzinoms	2017-2019	160.070	75.076
Gesamtförderung				9.705.741	1.282.357

Publikationen Abteilung für Klinische Pharmakologie

Originalarbeiten

Ahlfeld J, Filser S, Schmidt F, Wefers AK, Merk DJ, Glaß R, Herms J, Schüller U. Neurogenesis from Sox2 expressing cells in the adult cerebellar cortex. *Sci Rep.* 2017;7:6137. (IF 4.122)

Damby D, Horwell C, Baxter P, Kueppers U, **Schnurr M**, Dingwell D, **Duewelle P**. Volcanic ash activates the NLRP3 inflammasome in murine and human macrophages. *Front Immunol.* 2018;8:2000. (IF 5.511)

Einer C, Hohenester S, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, Schulz S, Gosmann C, Simmons A, Leitzinger C, Eberhagen C, Borchard S, Schmitt S, Hauck SM, von Toerne C, Jastroch M, Walheim E, Rust C, Gerbes AL, Popper B, Mayr D, **Schnurr M**, Vollmar AM, Denk G, Zischka H. Data on chow, liver tissue and mitochondrial fatty acid compositions as well as mitochondrial proteome changes after feeding mice a western diet for 6-24 weeks. *Data Brief.* 2017;15:163-9. (IF -)

Einer C, Hohenester S, Wimmer R, Wottke L, Artmann R, Schulz S, Gosmann C, Simmons A, Leitzinger C, Eberhagen C, Borchard S, Schmitt S, Hauck SM, von Toerne C, Jastroch M, Walheim E, Rust C, Gerbes AL, Popper B, Mayr D, **Schnurr M**, Vollmar AM, Denk G, Zischka H. Mitochondrial adaptation in steatotic mice. *Mitochondrion.* Epub 2017 Sep 19. (IF 3.226)

Voigt C, **May P**, **Gottschlich A**, **Markota A**, **Wenk D**, **Gerlach I**, Voigt S, Stathopoulos GT, Arendt K, **Heise C**, **Rataj F**, Janssen KP, Königshoff M, Winter H, Himsl I, Thasler W, **Schnurr M**, **Rothenfuß S**, **Endres S**, **Kobold S**. Cancer cells induce interleukin-22 production from memory CD4+ T cells via interleukin-1 to promote tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;11:12994-9. (IF 9.504)

Wennhold K, Thelen M, Haustein N, Reuter S, **Rataj F**, **Kobold S**, Garcia-Marquez M, Schlösser H, Chakupurakal G, Theurich S, Hallek M, Shimabukuro-Vornhagen A, von Bergwelt-Baildon M. Using antigen-specific B cells to combine antibody and T cell-based cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Res.* 2017;5:730-43. (IF 9.188)

Zwicker S, Hattinger E, Bureik D, Batycka-Baran A, Schmidt A, Gerber PA, **Rothenfusser S**, Gilliet M, **Ruzicka T**, Wolf R. Th17 micro-milieu regulates NLRP1-dependent caspase-5 activity in skin autoinflammation. *PLoS One.* 2017;12:e0175153. (IF 2.766)

Übersichten, Buchbeiträge und Letters

Cadilha B, **Dorman K**, **Rataj F**, **Endres S**, **Kobold S**. Enabling T cell recruitment to tumors as a strategy for improving adoptive T cell therapy. *Eur Oncol Haematol.* 2017;13:66-73. (IF -)

Kobold S. Komplexe Biosimilars in der Onkologie. Rituximab, Trastuzumab & co. *TZM News* 2017; Ausgabe 4. (IF -)