

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

Richard Klaus, Arzt

Julia Kobuch, M. Sc.

Doktorandinnen und Doktoranden

cand. med. Celina Aithal

cand. med. Florian Asang

Mohamed-Reda Benmebarek, M. Sc.

Bruno Cadiha, Arzt

cand. med. Klara Dorman

cand. med. Adrian Gottschlich

cand. med. Jennifer Heinrich

cand. med. Severin Jacobi

Clara Karches, Dipl.-Chem.

cand. med. Angelina Krächan

cand. med. Fabian Kraus

Stefanie Lesch, M. Sc.

cand. med. Lukas Mallau

cand. med. Peter May

Cornelia Ochs, M. Sc.

cand. med. Moritz Schmidbauer

Javier Suarez Gosalvez, M. Sc.

cand. med. Stefan Stoiber

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 und Prof. Dr. med. Stefan Endres

Fokus der Arbeitsgruppe

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

Forschungshighlights 2016

2016 gelang der AG Immunpharmakologie eine wichtige Entwicklung zur therapeutischen Aktivierung von NK-Zellen: die AG konnte im Tiermodell erstmals belegen, dass ein neuer TLR7-Agonist NK-Zellen aktiviert und die Tumor-induzierte NK-Zellsuppression umkehren kann. Die Arbeit wurde in der Zeitschrift Oncoimmunology veröffentlicht. Weitere Fortschritte wurden in der Entwicklung von Rezeptoren, die den adoptiven T-Zelltransfer verbessern können, gemacht, so zum Beispiel zwei neuer Chemokinrezeptoren. Zwei Patentanmeldungen zu diesem Thema erfolgten in 2016. Die Arbeitsgruppe konnte eine Kollaboration mit der Firma TCR2 Inc., Boston, USA, zur Verbesserung der adoptiven T-Zelltherapie initiieren.

Laufende Projekte

1. Center for Integrated Protein Science Munich (CIPS-M)
Förderung: Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder
Förderzeitraum: 2007-2012, 2012-2017
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. Imaging and therapeutic targeting of lymphangiogenesis in melanoma
Förderung: Melanoma Research Alliance, Washington, DC
Förderzeitraum: 2013-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres
4. Tumorspezifische Aktivierung von T-Zellen durch bispezifische Antikörper: Evaluierung in prä-klinischen Mausmodellen
Förderung: LMUexcellent (Förderung im Investitionsfonds)
Förderzeitraum: 2013-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Stefan Endres
5. 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
6. Rolle der CD226 - CD155 Achse in der Tumortherapie mit TLR7-Agonisten
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

7. Einsatz Interleukin-22-neutralisierender Anti-körper in einem murinen Lungenkarzinommodell
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

8. 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: 2014-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Prof. Dr. med. Stefan Endres

9. CC-Chemokinrezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T-Zellen zur Therapie gastro-intestinaler Tumore
Förderung: Deutsche Krebshilfe
Förderzeitraum: 2014-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold, Priv.-Doz. Dr. med. David Anz

10. Transkriptomweite und Einzelzellanalyse von adoptiv transferierten tumorinfiltrierenden T-Zellen
Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung
Förderzeitraum: 2014-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

11. 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

12. Kombination aus monoklonalen Antikörpern und CD16-Fusionsprotein-transduzierten T-Zellen zur Tumorthherapie
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

13. Tumorspezifische Aktivierung von T-Zellen durch bispezifische Antikörper: Evaluierung in präklinischen Mausmodellen
Förderung: LMUexcellent Antikörper Investitionsfonds, Abschubfinanzierung zu IMMUTRAIN
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

14. Impact of TLR7 agonists on NK cell activation, phenotype and migration
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

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

16. 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

17. 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
18. 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
19. 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. Felicitas Rataj
20. 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

Wissenschaftlicher Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. rer. nat. Dharmendra Pandey
Dr. rer. nat. Lars König
Dr. rer. nat. Julia Ahlfeld

Doktorandinnen und Doktoranden

M.Sc. Biol. Viktoria Bothe
cand. med. Hanna Nowotny
cand. med. Michael Ruzicka
cand. med. Paul Schwarzlmüller
cand. med. Johannes Tossounidis

Nichtwissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Simone Willms, BTA
Christine Hörth, CTA

Stichworte

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

Arbeitsgruppe Intrazelluläre Immunität

Leitung: Prof. Dr. med. Simon Rothenfußer

Fokus der Arbeitsgruppe

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit drei 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.

Forschungshighlights 2016

In einem Mausmodell für die AML gelang es, in proof-of-concept-Studien eine anti-tumorale Wirksamkeit für RIG-I-Liganden zu zeigen und Mechanismen aufzudecken, die für den Therapieeffekt wichtig sind. Im Rahmen einer genomweiten SNP-Assoziierungsstudie von Hepatitis C Patienten wurden SNPs im Promoterbereich eines Gens der TRIM-Familie identifiziert, die mit einem Einfluss auf die Ausheilungswahrscheinlichkeit assoziiert sind. Unter Verwendung des CRISPR-Cas9 genome-editing gelang es, knock-out-Zelllinien für dieses Gen im Labor zu generieren, und durch loss of function Experimente, dessen Einfluss auf die Replikation des Hepatitis C Virus und anderer Modell-Viren zu untersuchen. In Zusammenarbeit mit dem Helmholtzzentrum München und der Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin konnten wir eine Beobachtungsstudie mit Probanden, die mit einem abgeschwächten Lebend-Virus gegen Gelbfieber geimpft werden, initiieren und die ersten 100 Impfungen erfolgreich einschließen. Die Studie hat zum Ziel, den Einfluss genetischer Faktoren auf eine anti-virale Immunantwort zu untersuchen.

Laufende Projekte

1. Identifizierung individueller antiviraler Immunsignaturen und früher Prädiktoren für erfolgreiche Impfstrategien: Aufbau einer Gelbfieber-Kohorte
Förderung: BMBF; iMed Programm der Helmholtzgemeinschaft
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfußer, Prof. Dr. med. Stefan Endres

2. Personalisierte AML Therapie mit mutations-spezifischer bifunktionaler siRNA
Förderung: BFBF; TCP Förderung des Helmholtz Zentrums München
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß, Prof. Dr. med. Stefan Endres
3. 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
4. Aktivierung von RIG-I-like-Helikasen mit modifizierten siRNAs als duale Therapiestrategie beim hepatozellulären Karzinom
Förderung: DFG RO2525/5-1
Förderzeitraum: 2012-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
5. Molekularer Mechanismus der Modulation von Viruserkennung durch die RNA Helikase Lgp2
Förderung: DFG Schm2670/1-1
Förderzeitraum: 2012-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
6. Virus-induzierte Thrombozytopenie: Spielen Nukleinsäure-Erkennungsrezeptoren der angeborenen Immunität in Megakaryozyten eine Rolle?
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Dr. rer. nat. Dharmendra Pandey, Prof. Dr. med. Stefan Endres
7. 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
8. 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

Abgeschlossene Promotionen

1. Doktorand: cand. med. Nicolas Linder
Titel der Arbeit: Die Trailer-Sequenz der viralen RNA ist Teil des RIG-I Liganden bei Infektion mit Vesicular Stomatitis Virus
Betreuer: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
Promotionsdatum: 02.06.2016
Note: magna cum laude
2. Doktorandin: cand. med. Sarah Sophie Nagel
Titel der Arbeit: Regulation des Chemokines CCL22 im Ovarialkarzinom durch immunologische Mustererkennungsrezeptoren
Betreuer: Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß
Promotionsdatum: 14.01.2016
Note: magna cum laude

Wissenschaftliche

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter

Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell, Apotheker

Dr. rer. biol. hum. Tina Adunka, Biologin

Dr. med. Theresa Kolben, Ärztin

Dr. rer. nat. Lars König, Biologe

Doktorandinnen und Doktoranden

cand. med. Daniel Böhmer

Simone Leonardo Formisano, M. Sc.

cand. med. Sabrina Kirchleitner

cand. med. Lorenz Kocheise

Rachel Makanyengo, M. Sc.

Philipp Metzger, M. Sc.

Laura Posselt, M. Sc.

cand. med. Cornelia Reichl

cand. med. Iris Ritter

cand. med. Sabrina Schuhbaum

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 zu entwickeln. 2. Rolle von Inflammasomen bei entzündlichen Erkrankungen, wie der chronisch entzündlichen Darmerkrankung und Artherosklerose.

Forschungshighlights 2016

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 tumorgerichtete 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 (Düwell et al. Cell Death Differ 2014, Düwell et al. Oncoimmunology 2015). Ferner zeigte sich eine funktionelle Umprogrammierung von immunsuppressiven myeloiden Suppressorzellen. In aktuellen von der DFG und dem Unternehmen Sanofi geförderten Projekten, die auf diesen Ergebnissen aufbauen, untersuchen wir des Weiteren die Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit bifunktioneller siRNA.

Bei den Untersuchungen zur tumorinduzierten Immunsuppression ist interessanterweise aufgefallen, dass durch den Einfluss des Tumorüberstandes das Enzym Indoleaminoxylase (IDO1) in T-Zellen nicht nur vorhanden, sondern auch reguliert wird. Dieses Enzym ist bislang nur in antigenpräsentierenden Zellen und epithelialen Zelltypen beschrieben. Die Regulation von IDO1 in T-Zellen und deren Proliferationskapazität korrelierten hierbei invers, was auf einen neuen Mechanismus tumorinduzierter Immunsuppression hinweist. Erste Daten zeigen, dass durch gezielte Inhibition von IDO1 bzw. dem nachfolgenden Arylhydrocarbonsäure Signalwegs die T-Zell-Suppression zum Teil aufgehoben werden kann. In einem aktuell bewilligten DFG Einzelantrag wird dieser Mechanismus genauer untersucht und es kommt eine eigens dafür generierte und bislang nicht beschriebene Mauslinie, mit konditionellem IDO1-Knockout in T-Zellen, zum Einsatz.

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, und somit auf den Verlauf der Pathogenese. 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 hier 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 entscheidend steuert. Diese Untersuchungen fokussieren auf das Verständnis von Mikrobiom und dem Nlrp6-Inflammasom in der Pathogenese von Atherosklerose.

Laufende Projekte

1. Aktivierung von RIG-I-like Helikasen mit siRNAs als duale Therapiestrategie beim HCC
Förderung: DFG SCHN664/5-1
Förderzeitraum: 2012-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr
2. Mechanismen der Immunaktivierung ISCOM-basierter Vakzine
Förderung: CSL Limited (Australien)
Förderzeitraum: 2014-2016
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr, Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell

3. 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
4. Mechanisms of microbiota-mediated alteration in atherogenesis
Förderung: DFG SFB 1123
Förderzeitraum: 2014-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr, Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
5. Die Rolle des Nlrp3 Inflammasoms bei der Interaktion von Mikrobiom und Darm-assoziierten Immunzellen bei CED
Förderung: FöFoLe 911, Anschubfinanzierung
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
6. 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
7. 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, Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
8. 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
9. Targeting tumor-associated fibroblasts with anti-fibroblast activation protein antibodies for delivery of bifunctional siRNA into tumors.
Förderung: DFG SFB Marie-Curie, ITN, EU
Förderzeitraum: 2015-2018
Verantwortlich: Prof. Dr. med. Max Schnurr
10. 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, Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell
11. 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: Dr. rer. biol. hum. Peter Düwell, Prof. Dr. med. Max Schnurr

**Wissenschaftliche
Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter**

Dr. rer. nat. Benjamin Kühnemuth

Doktorandinnen und Doktoranden

cand. med. Maximilian Knott

cand. med. Viola Vetter

cand. med. Ignazio Piseddu

**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 IV, Bereich Gastroenterologie, verausgabte Drittmittel und Publikationen: vgl. Beitrag Gastroenterologie)

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 2016

Suppression durch regulatorische T-Zellen ist ein wesentlicher Bestandteil der fehlenden Immunantwort gegen maligne Tumore. Wir konnten am Beispiel des Pankreaskarzinoms und des hepatozellulären Karzinoms zeigen, dass im Tumorgewebe dieser Tumore das Chemokin CCL22 exprimiert wird, welches die Migration von regulatorischen T-Zellen in das Tumorgewebe fördert. Wir konnten nun erstmals zeigen, dass Tumorzellen lösliche Faktoren sezernieren und dadurch die CCL22-Expression in Tumor-infiltrierenden Immunzellen induzieren. Ein wesentlicher Bestandteil dieser löslichen Faktoren ist das Zytokin Interleukin-1. Eine Blockade durch den Antagonist Anakinra führte tatsächlich zu einer verminderten Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen. Diese Ergebnisse zeigen, dass Interleukin-1 als Zielstruktur bei der Immuntherapie in Betracht gezogen werden sollte. Unsere Ergebnisse konnten wir in der renommierten Fachzeitschrift Oncoimmunology (JIF 7,3) publizieren.

Laufende Projekte

1. CC-Chemokinrezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T-Zellen zur Therapie gastro-intestinaler Tumore
Förderung: Deutsche Krebshilfe
Förderzeitraum: 2014-2017
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold
2. Chemokine mit Wirkung auf regulatorische T-Zellen als therapeutische Zielstruktur für die Behandlung des hepatozellulären Karzinoms
Förderung: DFG AN801/2-1
Förderzeitraum: 2012-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres
3. Das Chemokin CCL27 als Suppressor antitumoraler Immunantwort
Förderung: Programm Molekulare Medizin der Medizinischen Fakultät der LMU
Förderzeitraum: 2015-2016
Verantwortlich: Priv.-Doz. Dr. med. David Anz, Prof. Dr. med. Stefan Endres
4. 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
5. 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

Graduiertenkolleg 1202 „Oligonukleotide in Zellbiologie und Therapie“ 2004 bis 2016

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

Fokus des Graduiertenkollegs

Oligonukleotide sind kurzkettige DNA- oder RNA-Moleküle. Dieses Graduiertenkolleg umfasst zwei wichtige aktuelle Entwicklungen: i) immunologisch aktive Oligonukleotide zur Steuerung des Immunsystems, und ii) RNA-Interferenz (siRNA, small interfering RNA) zur selektiven Hemmung der Genexpression. Ziel ist es, über die Steuerung des Immunsystems und über die Hemmung von Zielgenen innovative Ansätze für die Therapie von Tumorerkrankungen, von Infektionen und von Autoimmunität zu entwickeln.

Nach zehn Jahren produktiver Forschung und Lehre wurde das Graduiertenkolleg 1202 am 30. September 2015 beendet. Aus dem Graduiertenkolleg 1202 wurden noch zwei weitere Originalarbeiten im Jahr 2016 veröffentlicht. Zwei neue Doktorandenkollegs konnten eingeworben und erfolgreich initiiert werden: 1) „i-Target: Immunotargeting of Cancer“ (2014 bis 2018), Internationales Doktorandenkolleg gefördert durch das Elitenetzwerk Bayern und 2) „IMMUTRAIN: Training Network for the Immunotherapy of Cancer“ (2015 bis 2019), gefördert durch das European Union's Horizon 2020 und das Marie-Sklodowska-Curie Programm.

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.

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. Hiddemann)

Stichworte

Oligonukleotide, RNA-Interferenz, Immunsystems, Tumorimmuntherapie, Virusinfektion



Stichworte

Immuntherapie, Tumortherapie, Antikörper, T-Zellen, Vakzinierungen

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., H. Prof. Dr. med. Andreas Mackensen, Priv.-Doz. Dr. med. Dimitrios Mougiakakos

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

Abgeschlossene Promotionen

1. Doktorandin: cand. rer. nat. Nadine Moritz, M. Sc.

Titel der Arbeit: Blocking the 'don't eat me' checkpoint in acute myeloid leukemia-development of a novel antibody format

Betreuer: Prof. Dr. Karl-Peter Hopfner

Promotionsdatum: 16.03.2016

Bewertung: magna cum laude



Stichworte

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

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

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)

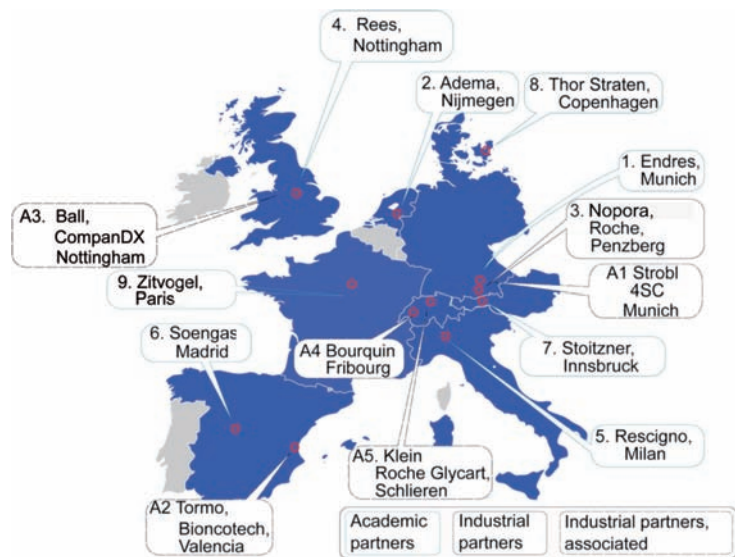
Prof. Per Thor Straten
Department of Immunology and Microbiology, University of Copenhagen Herlev Hospital, Denmark

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

Priv.-Doz. Dr. med. David Anz

Facharzt für Gastroenterologie

Priv.-Doz. Dr. med. David Anz

Ernennung zum Oberarzt, Bereich Gastroenterologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV

Prof. Dr. med. Stefan Endres

Wiederwahl zum Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät (2016 bis 2019, vierte Amtszeit)

Wiederbenennung zum Mitglied im Aufsichtsrat des Klinikums der Universität München (2016 bis 2021, dritte Amtszeit)

Benennung zum Vorsitzenden der Wissenschaftskommission der Else Kröner-Fresenius-Stiftung, Bad Homburg

Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold

Verleihung des Ernst Jung-Förderpreises

Verleihung des BMS-Melanoma Research Alliance-Young Investigator Award

Verleihung des Vincenz-Czerny-Preises für Onkologie

Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß

Facharzt für Gastroenterologie

Drittmittel Abteilung für Klinische Pharmakologie

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitle	Bewilligungszeit- raum	Summe / Einnahmen 2016 (€)	Davon verausgabt in 2016
1. Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Stefan Endres und Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Kobold					
Center for Integrated Protein Science Munich (CIPS-M); Zweite Förderlinie der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder S. Endres	80335034	Protein nucleic acid interactions	2012-2017	600.000	109.288
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	32.426
4SC S. Endres, S. Kobold	82435004	Präklinische Entwicklung neuer TLR7/8-Agonisten	2013-2015	198.000	13.199
LMU excellent (Förderung im Investitionsfonds) S. Endres	80635036	Tumorspezifische Aktivierung von T-Zellen durch bispezifische Antikörper: Evaluierung in präklinischen Mausmodellen	2013-2016	140.000	39.929
Melanoma Research Alliances S. Endres, S. Kobold	80735136	Imaging and therapeutic of lymphangiogenesis in melanoma	2013-2016	102.099	1.686
Else-Kröner-Fresenius-Stiftung S. Endres, S. Kobold		Seltene Erkrankungen des Immunsystems- von der Patho-physiologie zur Entwicklung neuer Therapiestrategien (Sprecher Prof. C. Klein)	2013-2017	100.000	0
Elitenetzwerk Bayern S. Endres, S. Kobold, M. Schnurr	80635040-A bis -F	Immunotargeting of cancer (i-Target)	2014-2018	660.000	26.634
Else Kröner-Fresenius-Stiftung S. Kobold	80735160	Transkriptomweite und Einzelzell-analyse von adoptiv transferierten tumorinfiltrierenden T-Zellen	2014-2017	252.620	72.858
Deutsche Krebshilfe S. Kobold, D. Anz	80935057	CC-Chemokin-rezeptor 4 (CCR4)-transduzierte tumorspezifische T-Zellen zur Therapie gastrointestinaler Tumore	2014-2017	235.702	65.830
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	2014-2016	197.700	135.063
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Endres, S. Kobold	53814020	Einsatz Interleukin-22-neutralisierender Antikörper in einem murinen Lungenkarzinom-modell	2015-2016	16.000	11.948
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Endres, S. Kobold	53814026	Rolle der CD226 – CD155 Achse in der Tumorthherapie mit TLR7-Agonisten	2015-2016	16.000	11.524

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitel	Bewilligungszeitraum	Summe / Einnahmen 2016 (€)	Davon verausgabt in 2016
Internationales Trainingsnetzwerk IMMUTRAIN S. Endres, S. Kobold, M. Schnurr	82835003-A bis -M, 82835003-O	Immunotherapy of cancer (IMMUTRAIN)	2015-2019	869.953	89.090
LMUexcellent Antikörper Investitionsfond 865149-9 S. Kobold	80635042	Auschubfinanzierung zu IMMUTRAIN	2015-2016	43.100	42.222
LMU Förderung S. Endres, S. Kobold	50116001, 50116002, 50116004	i-Target Doktorandenkolleg	2014-2018	90.000	28.818
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 Melanommodell	2016-2017	16.000	3.212
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	2.346
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Kobold	53814037	Etablierung eines Mesothelin-spezifischen chimären Antigenrezeptors zur Therapie des Pankreaskarzinomes	2016-2017	16.000	3.112
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	3.796
Friedrich-Baur-Stiftung F. Rataj	80735182	Untersuchung des Wirkpotenzials PD-1-CD28 Fusionsrezeptortransduzierter T-Zellen nach adoptivem Transfer im murinen T-Zelllymphommodell	2016-2017	9.000	166

2. Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Simon Rothenfuß

DFG Schm 2670/1-1 S. Rothenfusser	80335027	Molekularer Mechanismus der Modulation von Viruserkennung durch die RNA Helikase Lgp2	2012-2016	270.050	69.003
DFG RO 2525/5-1 S. Rothenfuß	80335032	Aktivierung von RIG-I-like Helikasen mit modifizierten siRNAs als duale Therapiestrategie beim hepatozellulären Karzinom	2012-2016	166.500	819
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU F. Lichtenegger	53414005	Zielgerichtete Immuntherapie der AML mit bifunktionaler siRNA	2015-2016	16.000	7.513
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfuß, D. Pandey	53814032	Virus-induzierte Thrombozytopenie: Spielen Nukleinsäure-Erkennungsrezeptoren der angeborenen Immunität in Megakaryozyten eine Rolle?	2015-2016	16.000	7.235
EKLIP_AML siRNA S. Rothenfuß	81135104-D	Personalisierte AML Therapie mit mutationspezifischer bifunktionaler siRNA	2015-2016	120.000	83.992

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitle	Bewilligungszeit- raum	Summe / Einnahmen 2016 (€)	Davon verausgabt in 2016
HCC Sanofi-Aventis S. Rothenfuß, M. Schnurr, S. Endres	81035250	Immuntherapie des HCC mit bifunktionaler siRNA	2015-2017	486.000	157.782
iMed_Gelbfieberimpfko- horte S. Rothenfuß	81135104-B	Identifizierung individu- eller antiviraler Immunsig- naturen und früher Prädiktoren für erfolgrei- che Impfstrategien	2015-2017	280.000	205.686
EKliP_Gelbfieberimpfko- horte S. Rothenfuß	81135104-C	Aufbau und Analyse einer Gelbfieber-impfko- horte	2015-2017	116.600	13.438
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfuß, D. Pandey	53814040	Funktion von TRIM9 in Signalwegen der angeborenen Immunität	2016-2017	16.000	6.667
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU S. Rothenfuß, J. Ahlfeld	53814043	Erkennung des Gelbfie- bervirus durch intrazellu- läre Rezeptoren der angeborenen Immunität	2016-2017	16.000	3.378

3. Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. Max Schnurr

DFG SCHN 664/5-1 M. Schnurr	80335031, 80335031-0	Aktivierung von RIG-I- like Helikasen mit siRNAs als duale Therapiestrategie beim HCC	2012-2016	400.000	28.014
DFG SFB 1123 M. Schnurr, P. Düwell	80425004-K	Mechanisms of microbio- ta-mediated alteration in atherogenesis	2014-2018	400.000	53.327
CSL Limited M. Schnurr, P. Düwell	82635000	Mechanismen der Im- munaktivierung ISCOM- basierter Vakzine	2014-2018	21.000	2.134
Lebmit 18/277.10 SFB1123 M. Schnurr	53813002	Mechanisms of microbio- ta-mediated alteration in atherogenesis	2014-2018	3.000	0
FöFoLe-Programms der Medizinischen Fakultät der LMU, Nr. 911 P. Düwell	53811003	NLRP3 Inflammasom und Mikrosom bei CED	2015-2016	54.300	21.816
LMU Förderung M. Schnurr	50116006	Doktorandenkolleg i-Target 6	2014-2018	40.000	9.991
Promotionsstudiengang „Molekulare Medizin“, FöFoLe-Programm der Medizinischen Fakultät der LMU M. Schnurr, P. Düwell	53814042	Das Nlrp3-Inflammasom als Regulator des Zusammenspiels von Mikrobiota und Immun- zellen im Transferkolitis Modell	2016-2017	16.000	7.217
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	5.209
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	17.970
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	0

Förderer Fördernummer Antragsteller	Kostenstelle	Projekttitle	Bewilligungszeit- raum	Summe / Einnahmen 2016 (€)	Davon verausgabt in 2016
---	--------------	--------------	---------------------------	----------------------------------	--------------------------------

4. Arbeitsgruppe Priv.-Doz. Dr. med. David Anz

(siehe Bereich Gastroenterologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV)

Gesamtförderung				6.921.284	1.394.338
-----------------	--	--	--	-----------	-----------

Publikationen Abteilung für Klinische Pharmakologie

Originalarbeiten

Castoldi R, Schanzer J, Panke C, Jucknischke U, Neubert N, Croasdale R, Klein C, Scheuer W, Niederfellner G, Auer J, **Kobold S**, Sustmann C. TetraMabs: Simultaneous targeting of four oncogenic receptor tyrosine kinases for tumor growth inhibition in heterogeneous tumor cell populations. *Protein Eng Des Sel.* 2016;29:467-75. (IF 2.043)

Freier CP, Kuhn C, **Endres S**, Mayr D, Freise K, Jeschke U, **Anz D**. FOXP3+ cells recruited by CCL22 into breast cancer correlates with less tumor nodal infiltration. *Anticancer Res.* 2016;36:3139-45. (IF 1.937)

Heidegger S, Gößl D, Schmidt A, Niedermayer S, Argyo C, **Endres S**, Bein T, Bourquin C. Immune response to functionalized mesoporous silica nanoparticles for targeted drug delivery. *Nanoscale.* 2016;8:938-48. (IF 7.367)

Matheis F, Heppt MV, Graf SA, **Düwell P**, Kammerbauer C, Aigner A, Besch R, Berking C. A bifunctional approach of immunostimulation and uPAR inhibition shows potent antitumor activity in melanoma. *J Invest Dermatol.* 2016; 136:2475-84. (IF 6.287)

Pritsch M, Ben-Khaled N, **Chaloupka M**, **Kobold S**, Berens-Riha N, Peter A, Liegl G, Schubert S, Hölscher M, Löscher T, Wieser A. Comparison of intranasal outer membrane vesicles with cholera toxin and injected MF59C.1 as adjuvants for malaria transmission blocking antigens AnAPN1 and Pfs48/45. *J Immunol Res.* 2016;2016:3576028. (IF 3.276)

Rapp M, **Grassmann S**, **Chaloupka M**, **Layritz P**, Kruger S, Ormanns S, **Rataj F**, Janssen KP, **Endres S**, **Anz D**, **Kobold S**. C-C chemokine receptor type-4 transduction of T cells enhances interaction with dendritic cells, tumor infiltration and therapeutic efficacy of adoptive T cell transfer. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;5:e1105428. (IF 4.711)

Roskopf CC, Braciak TA, Fenn NC, **Kobold S**, Fey GH, Hopfner KP, Oduncu FS. Dual-targeting triplebody 33-3-19 mediates selective lysis of biphenotypic CD19+ CD33+ leukemia cells. *Oncotarget* 2016;7:22579-89. (IF 5.168)

Tufman A, Huber RM, **Völk S**, Aigner F, Edelmann M, Gamarra F, Kiefl R, Kahnert K, Tian F, Boulesteix AL, **Endres S**, **Kobold S**. Interleukin-22 is elevated in lavage from patients with lung cancer and other pulmonary diseases. *BMC Cancer.* 2016;16:409. (IF 3.288)

Wiedemann G, **Jacobi S**, **Chaloupka M**, Hamm S, Strobl S, Baumgartner R, **Rothenfusser S**, **Düwell P**, **Endres S**, **Kobold S**. A novel TLR7 agonist reverses NK cell anergy and cures lymphoma-bearing mice. *Oncoimmunology.* 2016;5:e1189051. (IF 7.719)

Wiedemann G, **Knott M**, **Vetter V**, **Rapp M**, **Haubner S**, **Fesseler J**, **Kühnemuth B**, **Layritz P**, **Thaler R**, **Kruger S**, Ormanns S, Mayr D, **Endres S**, **Anz D**. Cancer cell-derived IL-1 induces CCL22 and the recruitment of regulatory T cells. *Oncoimmunology* 2016;5:e1175794. (IF 7.719)

Übersichten, Buchbeiträge und Letters

Bauer C, **Kuehnemuth B**, **Duewell P**, Ormanns S, Gress T, **Schnurr M**. Prevailing over T cell exhaustion: New developments in the immunotherapy of pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2016;381:259-68. (JIF 6.375)

Endres S. 50 Jahre Fortschritte in der Arzneimitteltherapie - Rückblick und Ausblick. *Drug Res (Stuttg).* 2016;66(S 01):S4. (IF -)

Endres S. Facharztprüfung Innere Medizin in Fällen, Fragen und Antworten. 5. Auflage. Urban & Fischer/Elsevier Verlag, München 2016.

Kobold S, **Endres S**. Prinzipien der Immunotherapie von Tumoren. *Zeitschrift der Tumorzentriums München. TZM News* 2016;18:1.

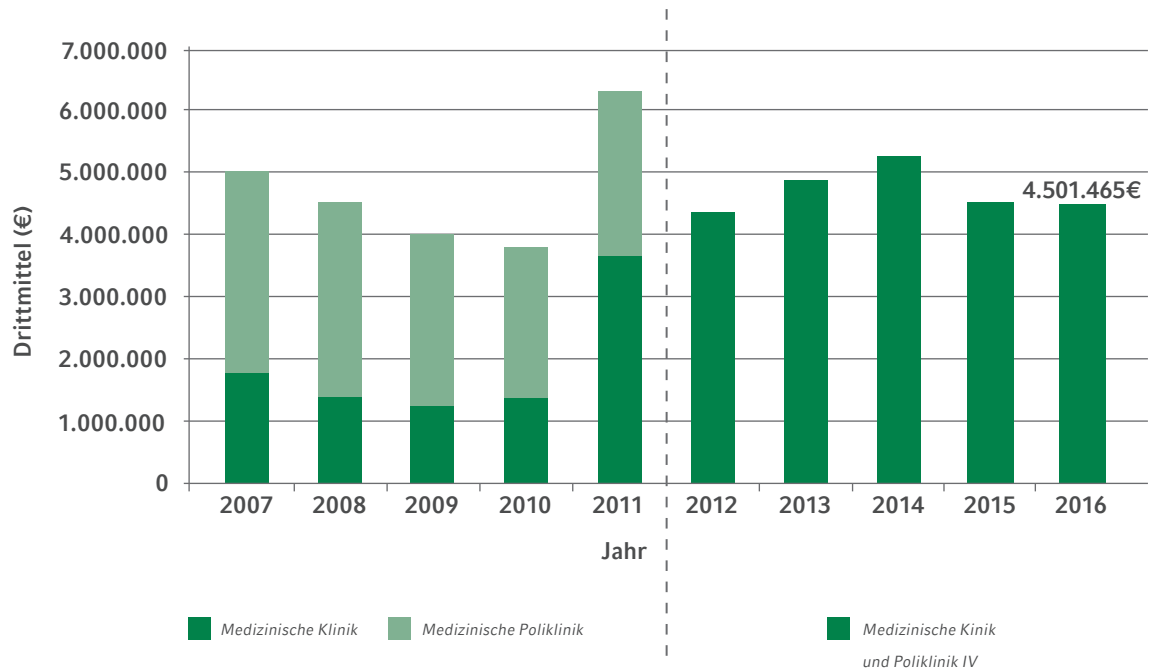
4. Drittmittel

Verausgabte Drittmittel Medizinische Klinik und Poliklinik IV

(ohne Abteilung für Klinische Pharmakologie)

Gesamt 2016: 4.501.465 €

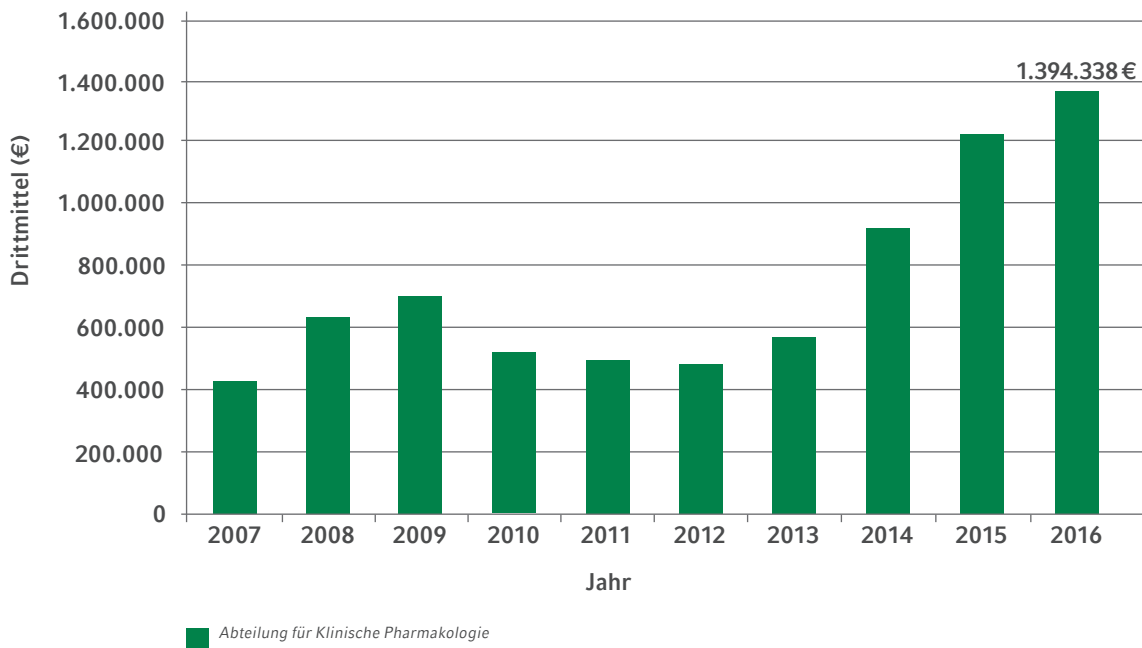
Drittmittelentwicklung 2007 bis 2016



Verausgabte Drittmittel Abteilung für Klinische Pharmakologie

Gesamt 2016: 1.394.338 €

Drittmittelentwicklung 2007 bis 2016



5. Publikationen 2016

Journal Impact-Faktoren

(Medizinische Klinik und Poliklinik IV und Abteilung für Klinische Pharmakologie)

Originalarbeiten

Journal	Impact-Factor (2016)	Klinikangehöriger Erst- oder Letztautor	Klinikangehöriger Coautor (ausw. Erstautor)
N Engl J Med	72.406		Collaborator: Fischereder M (Peyvandi F)
N Engl J Med	72.406		Collaborator: Hoffmann U (Hiatt WR)
Nature	40.137		Nelson PJ (Schläger C)
Cell	30.410		Hofman SM (Finan B)
Cancer Cell	27.407		Beuschlein F (Zheng S)
Eur Heart J	5.812		Vogt A (Moriarty PM)
Gut	16.658		Holinski-Feder E (Møller P)
Nat Commun	12.124	Mulay SR	
Diabetes Care	11.857	Seissler J	
Lancet HIV	9.842		Collaborator: Bogner JR (Mocroft A)
Am J Hum Genet	9.025		Laner A (Adam R)
Ann Surg	8.980		Nelson PJ (Wang Y)
J Am Soc Nephrol	8.966	Andersen K	
J Am Soc Nephrol	8.966	Kumar VRS	
J Am Soc Nephrol	8.966	Mulay SR	
J Am Soc Nephrol	8.966		Cohen CD (O'Reilly VP)
Diabetes	8.684		Bielohuby M (Wiedemann T)
Kidney Int	8.395		Anders HJ (Seleznik G)
Kidney Int	8.395		Lindenmeyer MT (Vasilopoulou E)
Clin Chem	8.008	Reincke M	
Oncoimmunology	7.719	Wiedemann G	
Oncoimmunology	7.719	Wiedemann G	
Haematologica	7.702		Adler-Reichel S (Straka C)
Nanoscale	7.367	Heidegger S	
Hypertension	6.857	Williams TA	
Hypertension	6.857		Dietz AS (Monticone S)
Aging Cell	6.714		Bidlingmaier M (Teumer A)
Aging Cell	6.714		Bielohuby M (Hoeflich A)
J Invest Dermatol	6.287		Düwell P (Matheis F)
Am J Translant	6.165		Bidlingmaier M (Burn F)
Cell Death Dis	5.965	Thomasova D	
Cell Mol Immunol	5.897	Blüm P	
J Clin Lipidol	5.812	Vogt A	
J Clin Lipidol	5.812		Vogt A (Moriarty PM)