

Sonderforschungsbereich (SFB) 685 Immuntherapie: Von den molekularen Grundlagen zur klinischen Anwendung

Hans-Georg Rammensee

Wissenschaftliche Grundlagen

Die sehr hohen Erwartungen, die ursprünglich an die Entwicklung von Krebs-Immuntherapien gestellt wurden, konnten zunächst nicht erfüllt werden. Erst Jahrzehnte nach Entdeckung der Interferone und der Herstellung monoklonaler Antikörper im Labor gibt es heute eindrucksvolle Teilerfolge. Sie zeigen, wie die enge Verbindung von exzellenter Grundlagenforschung und gezielter Anwendungsforschung langfristig zum Erfolg führen kann. Die in diesem SFB vereinigten Arbeitsgruppen bilden durch ihre bisherige erfolgreiche Grundlagenforschung sowie ihre Expertise in der klinischen Anwendung neuer Erkenntnisse einen idealen Boden für innovative translationale Forschung. Bewusst bringen wir hier die Themen Immunantwort gegen Krebs und Autoimmunität zusammen, da wir uns von der gemeinsamen Bearbeitung der mit beiden Themen verbundenen Problemen Synergieeffekte in Form gegenseitiger neuer Anstöße erhoffen. Die maßgeblichen Ziele für die nächsten Jahre sind wirkungsvolle Immuntherapien gegen Krebs und – zeitversetzt – auch gegen Autoimmunkrankheiten zu entwickeln. Dies wird nur möglich sein, wenn eine fundierte Grundlagenforschung die leitenden Fragestellungen bearbeitet und die Ergebnisse direkt für das Design klinischer Studien zur Verfügung stellt. Gleichzeitig müssen aus der Anwendung sich ergebende neue Fragestellungen unmittelbar in die Grundlagenforschung übernommen werden.

Ziele

Auf welche Weise kommt eine wirksame Immunantwort zustande, und wie lässt sich eine solche Immunantwort in einem Krebspatienten gegen den Tumor erreichen, wie lässt sich eine derartige Immunantwort in einem Patienten mit Autoimmunkrankheit verhindern oder inhibieren? Komplexer Hintergrund dieser im ersten Teil einfach klingenden Frage sind mehrere grundsätzliche und praktische Probleme. Zunächst lassen sich antigenspezifische T-Zellantworten zumindest in Mäusen zwar leicht durch Immunisierung mit Antigen und Adjuvans induzieren, jedoch sind solche T-Zellen oft nicht in der Lage, einen etablierten Tumor zu zerstören. Dann kommt das Problem der Translation in die klinische Anwendung: Das in der

Maus erfolgreiche Adjuvans verhält sich im Menschen möglicherweise anders, beispielsweise wegen unterschiedlicher Verteilung von Toll-like-Rezeptoren auf DC-Subpopulationen (DC = dendritische Zellen). Außerdem sind innovative Adjuvantien für die Anwendung am Menschen in der Regel nicht zugelassen, müssen also in GMP-Qualität beschafft werden; das zu verwendende Antigen ohnehin. Für den Bereich der Autoimmunkrankheiten können die gleichen Erkenntnisse über das Zustandekommen einer wirksamen Immunantwort unter entgegengesetzten Vorzeichen verwendet werden.

Strategie

Innovative Vorgehensweisen sollen zu wirkungsvollen Therapieprinzipien führen. Unser Bestreben ist es daher, Grundlagenwissen auf dem Gebiet der Immunologie zu erarbeiten und dieses Wissen zügig zur klinischen Anwendung zu bringen.

Schwerpunkte sind im SFB 685 die Therapie von Leukämien mittels adoptivem Transfer von NK-Zellen und T-Zellen sowie die Therapie solider und hämatopoetischer Tumore mittels innovativer Antikörperkonstrukturen und Fusionsproteinen. Als Tübinger Alleinstellungsmerkmal etablieren wir derzeit die genomsequenzbasierte, patientenindividuelle, molekular definierte Immuntherapie mit eigens für jeden Patienten extra unter GMP-Bedingungen hergestellten Substanzen (synthetische Peptide). Ein weiteres wichtiges Ziel ist die rasche klinische Erprobung von selbst entwickelten und an der Universität ebenfalls unter GMP-Richtlinien produzierten Antikörperstrukturen. Die Entwicklung innovativer und wirksamer Biotherapeutika ist eine zentrale Herausforderung für eine moderne und wirkungsvolle Medizin von Morgen.

SFB 685

Immunotherapy: Molecular Basis and Clinical Application

One of the major aims of the Collaborative Research Center 685 is to explore the fundamental principles of immunology and to incorporate this knowledge as rapidly as possible into clinical applications for the benefit of the patient.

The groups that comprise the SFB 685 have already achieved excellent results

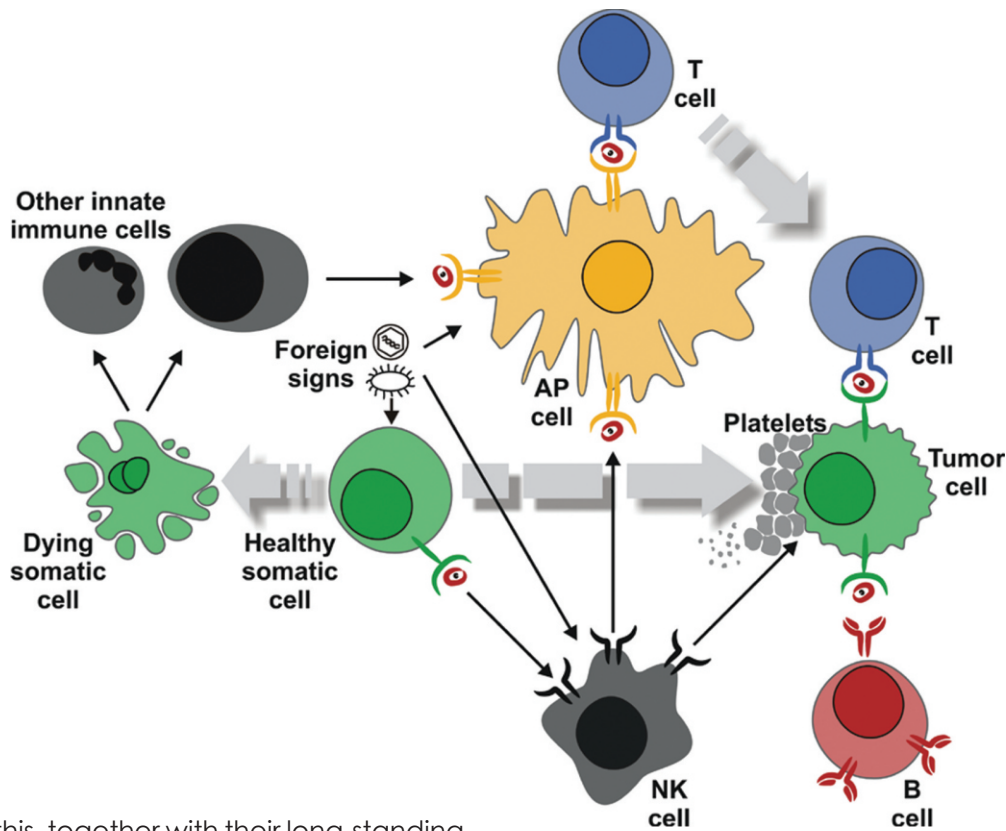


Fig. 1: Graphical presentation of the molecular and cellular interactions investigated by our SFB. Central to this figure is the antigen presenting (AP) cell and its interaction with T cells.



and this, together with their long-standing expertise in transferring novel findings into clinical use, provides an ideal setting for innovative, translational research.

The focus on the immune response against cancer parallel to autoimmunity paves the way for synergy effects that arise from the joint investigation of problems relevant for both areas, for example in the form of new impulses. Within the SFB this includes the treatment of leukemia by means of the adoptive transfer of NK- and T cells as well as the treatment of solid and hematopoietic tumors using innovative antibody constructs and fusion proteins. One of the unique characteristics of the work carried out in Tübingen is the establishment of a genome-sequence based, molecularly defined immunotherapy which enables the GMP production of synthetic peptides specifically designed for the treatment of each individual patient. In addition to this, our main objective is to begin the first phase of clinical trials involving antibody structures developed by our research groups under strict GMP conditions here at the University of Tübingen. We have set ourselves concrete plans for the next years which revolve around the development of effective immunotherapies for treating cancer and – at a later point in time – for treating autoimmune diseases. At the very least, at the end of this period we hope to have gone a long way toward achieving these aims. The design and development of innovative and effective biotherapeutics is one of the major challenges for all those whose ambition is to create modern, efficient and well tolerated drugs for the future.

Projektleitung

Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee
(Sprecher SFB 685)
Interfakultäres Institut für Zellbiologie
Abteilung Immunologie
Auf der Morgenstelle 15
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 87628
Fax: 0049/(0)7071/29 5653

rammensee@uni-tuebingen.de

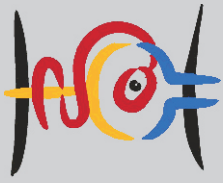
Prof. Dr. Martin Röcken
(Stellvertretender Sprecher SFB 685)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Universitäts-Hautklinik
Liebermeisterstr. 25
72076 Tübingen
martin.roecken@med.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Thilo Stehle
(Stellvertretender Sprecher SFB 685)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Biochemie
Hoppe-Seylewr-Str. 4
72076 Tübingen
thilo.stehle@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Stefan Stevanović
(wissenschaftlicher Sekretär SFB 685)
Interfakultäres Institut für Zellbiologie
Abteilung Immunologie
Auf der Morgenstelle 15
72076 Tübingen

www.sfb685.de

gefördert durch die
DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft



GK 794

Graduiertenkolleg "Zellbiologische Mechanismen immunassoziierter Prozesse"

Hans-Georg Rammensee

Wissenschaftliche Grundlagen

Wir bieten unseren Stipendiaten zahlreiche Forschungsprojekte in den Bereichen Zell- und Molekularbiologie sowie Immunologie. Wir legen besonderen Wert darauf, Grundlagenforschung und klinische Anwendung eng miteinander zu verknüpfen, indem Medizinstudenten Methoden aus der Laborforschung nähergebracht werden, während Naturwissenschaftler mit dem Wissen für klinische Forschung ausgestattet werden.

Der Einsatz zell- und molekularbiologischer Methoden führte in den vergangenen Jahren zu immer neuen Ansätzen in der medizinischen Diagnostik und Therapie. Die Basis für diese neuen Entwicklungen stellt die Analyse zellbiologischer Mechanismen und ihrer pathophysiologischen Ausprägungen dar. Die Aspekte der Zellbiologie sind durch die Forschungsgebiete der Teilnehmer repräsentiert, hierher gehört z. B. die Untersuchung der Struktur und Ultrastruktur der Zelle (Hirnforschung, Augenklinik, Biochemie), die molekularbiologische Analyse der Zelle mit Hilfe der PCR, Sequenzierung, site-directed Mutagenese, Peptidanalyse sowie Gen- und Immuntherapie (Innere Medizin, Augenklinik, Hirnforschung, Physiologie, Zellbiologie, Biochemie, Kinderklinik, Immunologie).

Von besonderer Bedeutung sind für viele der beteiligten Arbeitsgruppen die funktionellen Proteom- und Genomanalysen im weiteren Sinn. Für die Untersuchung von zellbiologischen Mechanismen, die bei immunassozierten Prozessen eine Rolle spielen, ist die Universität Tübingen mit ihrem Umfeld (Max-Planck-Institute, Friedrich-Loeffler-Institut, zahlreiche Biotechnologiefirmen) besonders geeignet. Einige der beteiligten Gruppen arbeiten an neuen Therapieverfahren, wie der therapeutischen Vakzinierung bei Tumorerkrankungen und der Gentherapie bzw. untersuchen die Grundlagen hierfür.

Ziele

Ziel des Graduiertenkollegs ist die Ausbildung und Förderung von naturwissenschaftlichen und medizinischen Doktoranden auf dem Gebiet der Zellbiologie und Immunologie. Es richtet sich an Naturwissenschaftler mit einem abgeschlosse-

nen Studium und Medizinstudenten nach dem Physikum.

Im Graduiertenkolleg "Zellbiologische Mechanismen immunassoziierter Prozesse" sollen Medizinstudenten an Methoden und Arbeitsweisen der Grundlagenforschung herangeführt und Naturwissenschaftlern ein vertieftes Verständnis für klinisch relevante Forschung vermittelt werden. Neben diesen vorrangigen wissenschaftlichen und fachlichen Zielen will das Graduiertenkolleg auch als Schnittstelle zwischen Hochschule und praxisorientierter Gesundheitsforschung fungieren.

Strategie

Neben einer fundierten wissenschaftlichen und methodischen Ausbildung sollen die Kollegiaten in Kommunikation, der effektiven Präsentation von Ergebnissen, Mitarbeiterführung, Antragswesen und Wissenschaftsethik geschult werden. Wegen der institutsübergreifenden Zusammenarbeit können die Forschungsthemen im Kolleg so gewählt werden, dass die Graduierten ein möglichst umfassendes Bild der derzeitigen zellbiologischen Aufgabenstellungen gewinnen.

Als weiteren Schwerpunkt stellt sich das Graduiertenkolleg die Aufgabe, die Zusammenarbeit mit der Industrie zu intensivieren und hochmotivierten Doktoranden die Möglichkeit zu geben, bereits während der beruflichen Orientierungsphase zur Zeit der Promotion auch praktische Erfahrungen in einem biomedizinisch arbeitenden Unternehmen zu sammeln und die ersten Kontakte zu knüpfen. Das Berufsprogramm soll daher durch Trainee-Phasen in Pharmafirmen oder auch an einer ausländischen Forschungseinrichtung abgerundet werden.

GK 794

Research Training Group "Cellular Mechanisms of Immune-Associated Processes"

We offer our research fellows a wide range of opportunities for research and study in the fields of molecular and cell biology as well as immunology. A hallmark of this programme is to bridge basic research with clinical applications, teaching research methods to medical students while providing natural scientists with the knowledge for clinical research.

In the doctoral program "cellular mechanisms of immune-associated processes", MD students will be introduced to methods and procedures in basic science, while Ph.D. students are provided with an in-depth knowledge of clinically relevant research. In addition to these scientific and study-related aims, the doctoral program functions as an interface between academics and application-oriented medical research.

Scholars are not only provided with a thorough scientific and methodological education, but also with skills in communication, presentation of results, funding and ethics. Due to the collaboration of several institutes, the scholars can choose their research subject from a wide range of topics and in doing so get a comprehensive view of current subjects in basic science as well as in clinical research.

Another focus of the doctoral program is the intensive collaboration with industrial partners in order to offer highly motivated graduates the opportunity to gain experience in biomedical companies as a means of career planning already during their doctorate training. The career development part of our program therefore includes trainee positions in the pharmaceutical industry and lab rotations in research institutes abroad.



GK 794
*Cellular mechanisms of
immune-associated processes*



Fig. 1: 4th Network Meeting of the research training schools GK 520, GK 592 and GK 794, November 15-17, 2009, Kloster Schöntal

Projektleitung

Prof. Dr. Hans-Georg Rammensee
(Sprecher GK 794)

Eberhard Karls Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Zellbiologie
Abteilung Immunologie
Auf der Morgenstelle 15
72076 Tübingen

Tel.: 0049/(0)7071/29 87628
Fax: 0049/(0)7071/29 5653

rammensee@uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Konrad Kohler
(Stellvertretender Sprecher GK 794)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Zentrum für Regenerationsbiologie und
Regenerative Medizin (zrm)
Paul-Ehrlichstr. 15
72076 Tübingen
konrad.kohler@regmed.uni-tuebingen.de

Prof. Dr. Jürgen Frank
Forschungsmanagement
(Kordinator GK 794)
Eberhard Karls Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Zellbiologie
Abteilung Immunologie
Auf der Morgenstelle 15
72076 Tübingen
juegen.frank@uni-tuebingen.de

www.zellbiologie-tuebingen.de

gefördert durch die

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft

