

Dritter Zwischenbericht des Forschungszentrums Immunologie (FZI)

a) Sachbericht über den Stand der Zielerreichung

Präambel

Das Forschungszentrum *Immunologie* (FZI) wurde in der konstituierenden Sitzung am 13.08.2008 gegründet. Es vereinigt Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Fachbereiche Medizin, Biologie und Chemie mit Expertise in klinisch- und grundlagenorientierter immunologischer Forschung, um basierend auf einem besseren Verständnis immunologischer Grundlagen Therapien zur Behandlung von Infektionen, Allergien, Autoimmunerkrankungen und Tumoren zu entwickeln. Seine Aufgaben bestehen in der Vernetzung interdisziplinär in der immunologischen Forschung arbeitender Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, der Verbesserung der internationalen Sichtbarkeit und wissenschaftlichen Exzellenz ihrer Arbeit, der Koordination und Unterstützung interdisziplinärer Projekte, der Einwerbung kooperativer Drittmittel und der Graduierten- und Nachwuchsförderung.

Das FZI repräsentiert den stärksten Forschungsverbund der Universitätsmedizin. Dies zeigt sich daran, dass trotz der Beendigung von 2 Sonderforschungsbereichen die überwiegende Anzahl der Gruppenförderinstrumente im FZI beheimatet sind und die FZI Mitglieder fast 40% der Drittmittel und fast 30% der Impact-Punkte der Universitätsmedizin generieren. Wichtigstes Ziel des FZI in der nächsten Förderperiode wird die Einwerbung neuer Gruppenförderungen sein. Diesbezüglich sind mehrere Initiativen in Vorbereitung. Von gleicher Bedeutung wird der weitere Ausbau des FZI als Einrichtung sein, die bisher als einziges Forschungszentrum oder –schwerpunkt die Universitätsmedizin mit der Johannes Gutenberg-Universität durch gezielte Fördermaßnahmen miteinander verbindet.

Mitgliedschaft, Aufgaben, Aufbau und Leitung des FZI sind in der Satzung festgelegt. Alle Details sind auf der neu eingerichteten home page des FZI dargestellt (siehe www.fzi-mainz.de; Satzung).

Ziel	Stand der Umsetzung
Gründung und Einrichtung eines Forschungsschwerpunkts	i) Gründung des Paul Klein Zentrums für Immunologie (PKZI) ii) Einrichtung eines Nationalen Immunologischen Centrums (NICE) im Anschluss an die PKZI Gründung
Die Gründung des PKZI ist als immunologisches Profilzentrum vor-	

gesehen und soll in zeitlicher und inhaltlicher Abstimmung mit der Zentrenbildung an der Universitätsmedizin Mainz erfolgen.

Die bauliche Umsetzung des PKZI wurde in die Wege geleitet. Im Rahmen des Verfahrens zur Forschungsbauförderung nach Art. 91b Abs. 1 Nr. 3 GG wurde im November 2010 eine Antragsskizze zur Errichtung des PKZI eingereicht. Die Skizze wurde zur Antragstellung aufgefördert und zum 15.03.2011 eingereicht.

Nach Abstimmung mit dem wissenschaftlichen Vorstand soll das PKZI Departmentstatus besitzen. Die Gründung des Immunologischen Zentrums ist im Anschluss an die Gründung des PKZI geplant und ist nach Abschluss der Zentrenbildung vorgesehen. Als wichtiges Element ist die Besetzung der W3-Professur für Klinische Immunologie und W3-Professur für Translationale Onkologie und Immunologie in Vorbereitung. Die Sprecher des FZI sind Mitglieder der Findungskommission zur Besetzung der Professuren.

Im Rahmen des Ausbaus des Forschungsschwerpunkts wurde Prof. Dr. Dr. D. Schuppan (Harvard Medical School, USA) auf eine Gutenberg Forschungsprofessur berufen. Die Berufung erfolgte zum 01.12.2010 und wurde durch das FZI mit 230.000 € unterstützt.

Darüber hinaus wurde Prof. Dr. Ari Waisman auf die W3-Professur Molekulare Medizin berufen. Diese, besonders für die Herstellung gentechnisch veränderter Tiermodelle zentrale Berufung wurde mit 140.000 € durch das FZI unterstützt.

Seit dem 01.01.2009 werden Core Facilities durch das FZI nach einem internen Auswahlverfahren gefördert. Diese Core Facilities stellen ein zentrales Element des Forschungsschwerpunkts und des zukünftigen PKZI dar und ermöglichen eine intensive Interaktion der verschiedenen Arbeitsgruppen innerhalb der Universitätsmedizin und des Campus. Ursprünglich wurden 11 Core Facilities eingerichtet. In der letzten Begutachtungsrunde im November 2010 wurden 8 Core Facilities zur Weiterförderung empfohlen. Sie umfassen aktuell folgende Angebote:

- 3D Elektronenmikroskopie und Proteinstruktur
- Asthma Core Facility
- Konfokale Laserscanning Mikroskopie
- Lentivirale Transduktion
- Histologie
- FACS Core Facility
- Core Facility zur Herstellung Transgener Mäuse
- Core Facility für Proteinbiochemie und Massenspektrometrie

Nachfolgend sind ausgewählte Publikationen, die mit Hilfe der FZI Core Facilities im Jahr 2010 entstanden sind, aufgeführt.

Interferon-Regulatory Factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells Staudt, V., Bothur, E., Klein, M., Lingnau, K., Reuter, S., Grebe, N., Gerlitzki, B., Hoffmann, M., Ulges, A., Taube, C., Dehzad, N., Becker, M., Stassen, M., Steinborn., A., Lohoff, M., Schild, H., Schmitt, E., and T. Bopp. *Immunity* **33**:192-202

Teufel, A., T. Maass, S. Strand, S. Kanzler, T. Galante, K. Becker, D. Strand, S. Biesterfeld, H. Westphal, and P.R. Galle. 2010. Liver-specific Ldb1 deletion results in enhanced liver cancer development. *J Hepatol.* **53**:1078-84

Zupke, O., E. Distler, D. Baumann, D. Strand, R.G. Meyer, K. Landfester, W. Herr, and V. Mailander. Preservation of dendritic cell function upon labeling with amino functionalized polymeric nanoparticles. *Biomaterials.* **31**:7086-95. 2010.

Daubner, T., A. Fink, A. Seitz, S. Tenzer, J. Muller, D. Strand, C.K. Seckert, C. Janssen, A. Renzaho, N.K. Grzimek, C.O. Simon, S. Ebert, M.J. Reddehase, S.A. Oehrlein-Karpi, and N.A. Lemmermann. 2010. A novel transmembrane domain mediating retention of a highly motile herpesvirus glycoprotein in the endoplasmic reticulum. *J Gen Virol.* **91**:1524-34

Lemmermann, N.A., K. Gergely, V. Bohm, P. Deegen, T. Daubner, and M.J. Reddehase. 2010. Immune evasion proteins of murine cytomegalovirus preferentially affect cell surface display of recently generated peptide presentation complexes. *J Virol.* **84**:1221-36.

Kreiter S, Selmi A, Diken M, Koslowski M, Britten C, Huber C, Türeci O and U. Sahin. 2010. Potent prophylactic and therapeutic antitumoral immunity elicited by intranodal vaccination with naked antigen-encoding RNA *Cancer Res.* **70**:9031-40.

S. Balkow, S. Heinz, P. Schmidbauer, W. Kolanus, B. Holzmann, S. Grabbe, M. Laschinger (2010) Dynamic regulation of LFA-1 activity on dendritic cells promotes antigen-specific T cell activation and effective immune responses. *Blood* **116**: 1885-1894.

Nachfolgende Tabelle (unterteilt nach gewichtetem Impact-Faktor und gewichteten Drittmitteln der Jahre 2007-2009) spiegelt den Anteil der FZI-Mitglieder an der gesamtwissenschaftlichen Leistung der Universitätsmedizin wider.

	Einrichtungen		Drittmittel		Impact-Faktor	
	Gesamt	%	Gesamt (x1000 €)	%	Gesamt	%
UMM	54		24.107		1549	
FZI	6	11,1	8.989	37,3	440	28,4

Einwerbung weiterer
Drittmittel

laufende Förderungen:

SFB-TR52 „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell Populationen“ (Serfling/Schmitt; 7/2008 – 6/2012)

SFB 490 „Invasion und Persistenz bei Infektionen“
(Bhakdi/Reddehase/Schild; 1/2009 – 12/2011)

GRK 1043 „Antigenspezifische Immuntherapie“ (Wölfel/Schild; 1/2009 – 6/2013)

KFO 183 „Optimierte allogene Lymphozytentherapie“
(Herr/Theobald/Reddehase; 10/2010 – 9/2013). q

Geplante Einwerbung weiterer Drittmittel:

Im Rahmen des **BMBF-Spitzencluster** Wettbewerbs wird der Antrag „Individualisierte Immuntherapie – CI3“ (Sahin/Türeci) den Empfehlungen der Begutachtung im Jahr 2010 folgend, überarbeitet und erneut eingereicht.

Antrag auf Förderung eines Forschungsbaus nach Art. 91b Abs. 1 Nr. 3 GG: Paul Klein Zentrum für Immunintervention (PKZI), Einreichungsfrist: 15.03.2011

Darüber hinaus sind folgende Initiativen in Vorbereitung:

- SFB-TR Initiative „Initiating/effector versus regulatory mechanisms in Multiple Sclerosis“ (Zipp/Wiendl), eingereicht 12/2010
- SFB Initiative „Targeting inefficient immunity in malignant and chronic infectious diseases“ (Schild/Theobald)
- SFB Initiative „Pathophysiologische Konvergenz bei chronischen Entzündungsprozessen und ihre therapeutische Modulation“ (Galle),
- SFB Initiative „Nanodimensionale polymere Therapeutika für die Tumorthherapie“ (Zentel, Grabbe)

Nachwuchsförderung

GRK 1043 „Antigenspezifische Immuntherapie“

Im Rahmen des **FZI** wurden nach Erstellung eines Rahmenvertrages in Abstimmung mit der Universität und der Universitätsmedizin Promotionsstipendien vergeben. Die Stipendiaten sind mit dem GRK 1043 assoziiert. Neben Stipendien im Rahmen des *Jürgen Knop Programms* (siehe unten) wurden auch erneut 6 Stipendien im Rahmen des *Gender Equality Programms* vergeben. Diese Förderung

unterstützt Doktorandinnen, die bei Wissenschaftlerinnen mit Kindern (<16 Jahren) promovieren. Neben der wissenschaftlichen Ausbildung soll diese spezielle Konstellation zusätzliche Kompetenzen bezüglich der Vereinbarkeit von Familie und Beruf vermitteln.

Ausbau der Kooperationen

Im Rahmen des **FZI** wurde das *Jürgen Knop Programm* in Abstimmung mit dem Forschungsschwerpunkt **SAMT** eingerichtet. In diesem Programm werden 9 Projekte gefördert. Das *Jürgen Knop Programm* erfordert eine Kooperation von Wissenschaftlern aus dem Fachbereich Medizin mit Kollegen aus den Fachbereichen 09, 10 sowie den Max-Planck Instituten und dem Paul Ehrlich Institut in Langen. Die Förderungen durch das FZI wurden nach Ausschreibung durch ein Leitgremium erfahrener Wissenschaftler im Dezember 2008 vergeben und begannen erstmals zum 01.03.2009. Die dritte Begutachtung der Anträge erfolgte im Dezember 2010. Von 12 eingereichten Anträgen wurden 9 zur Förderung zum 01.03.2011 empfohlen. Es zeichnet sich ab, dass die durch diese Förderung initiierten Kooperationen eine wichtige Grundlage für die geplanten SFB-Initiativen Schild/Theobald und der SAMT-Gruppe (Zentel/Grabbe) bilden. Nach aktuellem Stand hat diese Fördermaßnahme 5 Teilprojekte zu den geplanten Initiativen beigetragen.

Es wurde eine Kooperationsvereinbarung mit Verein für immunologische Krebstherapie (CIMT) getroffen. Hierin ist eine enge und langfristige Zusammenarbeit verabredet, die das FZI zum offiziellen Koorganisator des jährlichen internationalen Kongresses in Mainz macht und so eine internationale Sichtbarkeit bietet.

Das FZI hat den Aufbau einer *Next-Generation-Sequencing* Einheit am Fachbereich Biologie mit 50.000 € unterstützt.

Änderungen und Anpassungen im Forschungskonzept, Meilensteine

Immunologisches Zentrum

Die Gründung des Immunologischen Zentrums ist im Anschluss an die Gründung des PKZI geplant und soll in Abstimmung mit der Zentrenbildung an der Universitätsmedizin durchgeführt werden. Der aktuelle Zeitplan für diese Umstrukturierungen ist uns nicht bekannt. Allerdings sind die für das Zentrum wichtigen Berufungen (W3-Professur für Klinische Immunologie und W3-Professur für Translationale Onkologie und Immunologie) in Vorbereitung. Die Sprecher

des FZI sind Mitglieder der Findungs- bzw. Berufungskommission zur Besetzung der Professuren. Nach Besetzung der Positionen soll im Vorgriff auf die Fortsetzung der Zentrenbildung an der Universitätsmedizin das Immunologische Zentrum als Profizentrum eingerichtet werden (Herbst 2012).

Neue Ziele

Meilensteine

SFB Initiativen

TRR-52, Einreichung des Verlängerungsantrags Ende 2011, (geplanter Wechsel der Sprecherschaft nach Mainz)

TRR-Initiative „Initiating/effector versus regulatory mechanisms in Multiple Sclerosis – Progress towards unraveling and treating the disease“ (Zipp/Wiendl), Begutachtung des Vorantrags Mai 2011

SFB-Initiative „Targeting inefficient immunity in malignant and chronic infectious disease“ (Schild/Theobald), Einreichung des Vorantrags bis Sommer 2011 (Zeitplan ist vorbehaltlich der angefragten DFG-Entscheidung zur Teilnahme der Translationalen Onkologie (TrOn) gGmbH an Gruppenförderinstrumenten)

SFB-Initiative „Nanodimensionale polymere Therapeutika für die Tumorthherapie“ (Zentel, Grabbe), Einreichung des Vorantrags bis Herbst 2011

SFB Initiative „Pathophysiologische Konvergenz bei chronischen Entzündungsprozessen und ihre therapeutische Modulation“ (Galle), geplante Einreichung des Vorantrags im Herbst 2011

BMBF Spitzencluster Wettbewerb

Einreichung des Vorantrags „Individualisierte Immuntherapie – CI3“, Frühjahr 2011

Forschungs- und Ausbildungsstrukturen

Bauliche Umsetzung des Paul Klein Zentrums für Immunintervention (Planung 2011/2012) in Abhängigkeit der Entscheidung über den Antrag auf Förderung eines Forschungsbaus nach Art. 91b Abs. 1 Nr. 3 GG: Paul Klein Zentrum für Immunintervention (PKZI), Einrichtung der W3-Professur für Zellbiologie im Rahmen der PKZI Planung

Profizentrum Klinische Immunologie, Besetzung der W3-Professuren für Klinische Immunologie und für Translationale Onkologie und Immunologie (2012)

Ausbau des MD/PhD Programms „Translationale Medizin“ (gemeinsam mit dem neurologischen Schwerpunkt und dem FB Biologie) (geplant für 2012)

Neustrukturierung des Masterstudiengangs „Biomedizin“ (in Kooperation mit dem FB Biologie) (geplant für 2012)

Kooperationsvereinbarung mit dem Paul Ehrlich Institut (PEI) in Langen und Integration des PEI-Abteilungsleiters Immunologie Dr. Ger van Zandbergen in Forschungsk Kooperationen und Lehre (Sommer 2011).

Neben der Einwerbung neuer Gruppenförderinstrumente ist es das erklärte Ziel des FZI, seine Universitätsmedizin und Universität verbindende Position weiter auszufüllen und noch zu verstärken. Besonders auf dem Gebiet der Nanotechnologie hat sich durch eine gezielte Förderung von Kooperationen (siehe Jürgen Knop-Programm und Nutzung der FZI Core Facilities) eine enge Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen der Pharmazie, der Organischen und Anorganischen Chemie, so wie dem MPI für Polymerforschung mit verschiedenen immunologischen Arbeitsgruppen ergeben, die in ersten gemeinsamen Publikationen und Projekten in den geplanten Initiativen resultierte. Diese Art der Zusammenarbeit soll fortgesetzt und auch auf Arbeitsgruppen des Instituts für Molekulare Biologie (IMB) übertragen werden, um eine Integration von IMB Arbeitsgruppen in Gruppenförderinstrumente ermöglichen (geplante Integration in TRR52 und SFB-Initiative „Targeting inefficient immunity in malignant and chronic infectious disease“) zu ermöglichen.

Liste der durch FZI Förderungen entstandene Publikationen (Kooperation Immunologie[#] und JGU* Arbeitsgruppen)

1. Kaiser A, Gaidzik N, Westerlind U, Kowalczyk D, Hobel A, Schmitt E[#], and H. Kunz*. A Synthetic Vaccine Consisting of a Tumor-Associated Sialyl-Tn-MUC1 Tandem-Repeat Glycopeptide and Tetanus Toxoid: Induction of a Strong and Highly Selective Immune Response. 2009. *Angew Chem Int Ed Engl.* 48 (41): 7551-5
2. Westerlind U, Schröder H, Hobel A, Gaidzik N, Kaiser A, Niemeyer CM, Schmitt E[#], Waldmann H, and H. Kunz*. Tumor-Associated MUC1 Tandem-Repeat Glycopeptide Microarrays to Evaluate Serum- and Monoclonal-Antibody Specificity. 2009. *Angew Chem Int Ed Engl.* 48 (44): 8263-7
3. Kaiser A, Gaidzik N, Becker T, Menge C, Groh K, Cai H, Li YM, Gerlitzki B, Schmitt E[#], and H. Kunz*. Fully Synthetic Vaccines Consisting of Tumor-Associated MUC1 Glycopeptides and a Lipopeptide Ligand of the Toll-like Receptor 2. 2010. *Angew Chem Int Ed Engl.* 49 (21): 3688-92
4. Zupke O, E Distler, D Baumann, D Strand, RG Meyer, K Landfester*, W Herr, [#] and V Mailander*. Preservation of dendritic cell function upon labeling with amino functionalized polymeric nanoparticles. 2010. *Biomaterials.* 31:7086-95.
5. Hoffmann-Röder A, Kaiser A, Wagner S, Gaidzik N, Kowalczyk D, Westerlind U, Gerlitzki B, Schmitt E[#], and H Kunz*. 2010. *Angew Chem Int Ed Engl.* 49 (45): 8498-503

Forschungs- und Entwicklungsbericht 2010

6. Stein P, Rechsteiner G, Warger T, Bopp T, Fuhr T, Prüfer S, Probst H-C, Stassen M, Languth P*, Schild H[#], and MP Radsak[#] 2011. UV exposure boosts transcutaneous immunization and improves tumor immunity: Cytotoxic T cell priming via the skin. *J. Invest. Dermatol.* **131**:211-9

7. Schladt, T., Schneider, K., Schild, H. [#], and W. Tremel*. 2011. Synthesis, Stabilization, and Bio-Functionalization of Magnetic Nanoparticles for Medical Diagnosis and Treatment. *Dalton Transactions* In press

Finanzplan

Core Facilities	750.000,00 €, davon 500.000,00 € für Personal
Jürgen-Knop Programm	200.000,00 € (Ausbau der Kooperationen JGU)
Gender Equality Programm	200.000,00 €
Investitionen	100.000,00 €
Öffentlichkeitsarbeit	50.000,00 €
Summe	1.300.000,00 € (per annum)

b) Übersicht über die verwendeten Mittel

Maßnahme	Bewilligte Mittel für 2010	Verausgabte Mittel in 2010
FZI Budget	1.300.000,00 €	
Kooperation SAMT	50.000,00 €	
Restmittel 2009	1.446.595,66 €	
Gesamtbetrag	2.796.595,66 €	2.241.343,92 €

Detaillierte Aufstellung siehe Anhang

Mit freundlichen Grüßen

Hansjörg Schild
(Sprecher des Forschungszentrums Immunologie)

Stephan Grabbe