

CLOTTEN-STIFTUNG

GEGRÜNDET 1995



Unser Dank gilt

Dr. Annemarie Clotten

Prof. Dr. Gerd Walz
Vorsitzender des Kuratoriums

Samstag, 17. Oktober 2015
Winterer-Foyer, Theater Freiburg

Feierliche Verleihung
„Clotten-Preis für Krebserkrankungen im Kindesalter“
„Clotten-Nachwuchspreis“

Begrüßung durch den Kuratoriumsvorsitzenden
Prof. Dr. Gerd Walz

Laudatio für den Preisträger
Prof. Dr. Terence Howard Rabbitts
(Prof. Dr. Thomas Boehm)

Vortrag des Preisträgers Prof. Dr. Terence Howard Rabbitts
(Universität Oxford)

Igor Kamenz, Klavier
Couperin: Les Barricades mystérieuses (vivement) (Pièces de Clavecin, Livre I, Sixième Ordre)
Scarlatti: 3 Sonaten: Sonate D-Dur (K 492), Sonate h-Moll (K 197), Sonate F-Dur (K 17)
Bach: Präludium und Fuge Cis-Dur (BWV 848)

Laudatio für den Preisträger
Prof. Dr. Kaan Boztug
(Prof. Dr. Dr. Christoph Klein)

Vortrag des Nachwuchspreisträgers Prof. Dr. Kaan Boztug
(CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin der Österreichischen Akademie der Wissenschaften &
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien
CeRUD Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases)

Igor Kamenz, Klavier
Bach: Partita Nr. 5 G-Dur (BWV 829)

Empfang im Winterer-Foyer

CLOTTEN-PREISTRÄGER 2015



Der Clotten-Preis wird an Professor **Terence Howard Rabbitts** verliehen für seine bahnbrechenden Entdeckungen zur Tumorentstehung beim Menschen und für die Eröffnung neuer Therapiemöglichkeiten mit humanisierten Antikörpern, die insbesondere auch in der Behandlung von Kindern mit Krebserkrankungen Anwendung finden.

Dr. Terence Howard Rabbitts, derzeit Professor für Molekularbiologie an der Universität Oxford (England), ist ein für seine bahnbrechenden Arbeiten in der Immunologie und Krebsforschung weltweit bekannter Wissenschaftler. Am Ende des 19. Jahrhunderts schloss der deutsche Pathologe Boveri aus seinen Beobachtungen zur Zellteilung, dass Tumoren aus einzelnen Zellen mit verändertem Chromosomensatz hervorgehen. Diese seiner Zeit weit vorausgreifende Hypothese fand erst 60 Jahre später experimentelle Unterstützung durch die von Nowell mitgeteilte Beobachtung einer bei chronisch myeloischer Leukämie regelhaft auftretenden chromosomalen Besonderheit. Erst im Jahre 1973 erkannte Rowley, dass diese Veränderung auf einem Austausch von Material zweier Chromosomen beruhte. Fortschritte in der Molekularbiologie, zu deren Pionieren Dr. Rabbitts gehört, ermöglichten es dann schon 10 Jahre später, der Natur solcher chromosomalen Veränderungen auf die Spur zu kommen.

Ende der 1970er und Anfang der 1980er Jahre arbeitete Rabbitts in Cambridge an der Aufklärung der Mechanismen der Antikörperbildung. Hierbei lieferte er bedeutende Beiträge zum Verständnis des Aufbaus der für die Infektionsabwehr wichtigen Immunglobuline. Im Laufe dieser Arbeiten entwickelte er die Methode zur Klonierung von mRNA, welche als eine der grundlegenden Verfahren der Molekularbiologie nicht nur die Charakterisierung und Analyse von Genen erlaubt, sondern auch die Grundlage der großtechnischen Herstellung von Proteinen schuf. Diese methodischen Fortschritte trugen dazu bei, dass Rabbitts als Erster die molekulare Natur einer für einen menschlichen Tumor charakteristischen chromosomalen Veränderung beschreiben konnte. Er zeigte, dass bei einem häufigen Tumor von B-Zellen, dem Burkitt-Lymphom, die Verlagerung des MYC-Onkogens in die Nähe der Immunglobulingene zu dessen unregulierter Aktivierung mit nachfolgender Tumorbildung führte. Diese Entdeckung chimärer Gene steht paradigmatisch für eine von Rabbitts begründete neue Theorie der Tumorentstehung, die der Bildung von Fusionsgenen überragende Bedeutung zuweist. Rabbitts konnte in nachfolgenden Arbeiten beweisen, dass dieses pathogenetische Prinzip auch für T-Zell-Leukämien und einige solide Tumoren Gültigkeit hat. Somit haben diese Befunde zu einem grundlegend neuen Verständnis menschlicher Tumorerkrankungen geführt.

Auch im Hinblick auf die Entwicklung neuartiger Therapiestrategien hat Rabbitts Bahnbrechendes geleistet. Die Anfang der 1980er Jahre entwickelten und äußerst einflussreichen Ideen zur Humanisierung von Antikörpern finden heute in vielen Bereichen der Medizin Anwendung, nicht zuletzt bei der Behandlung jener Leukämien und solider Tumoren, deren molekularen Mechanismen Rabbitts auf die Spur gekommen war. Derzeit entwickelt Rabbitts neuartige Ansätze zur Neutralisation onkogener Proteine durch intrazellulär wirkende Antikörper.

per, die für die Zukunft weitere therapeutische Fortschritte bei menschlichen Tumorerkrankungen versprechen.

CLOTTEN-NACHWUCHSPREISTRÄGER 2015



Prof. Dr. med. **Kaan Boztug**, derzeit unabhängiger Assistenzprofessor an der Medizinischen Universität Wien und am Center for Molecular Medicine (CEMM) ebendort hat in den vergangenen Jahren wegweisende wissenschaftliche Arbeiten im Bereich seltener, monogener Defekte des humanen hämatopoetischen Systems vorgelegt.

Ausgehend von klinischen Beobachtungen untersucht die Arbeitsgruppe um Dr. Boztug die genetischen Grundlagen von seltenen Erkrankungen, um Einblicke in fundamentale Prinzipien der Differenzierung und Funktion des hämatopoetischen Systems zu gewinnen und neue Therapieansätze zu entwickeln. Beispielhaft sei Folgendes genannt. Kaan Boztug diagnostizierte bei Kindern mit kongenitaler Neutropenie einen Defekt in G6PC3 (Glucose-6-phosphate-catalytic subunit 3) und zeigte damit erstmals die Relevanz dieses Proteins für die metabolische Homöostase im endoplasmatischen Retikulum sowie die Ausreifung von neutrophilen Granulozyten auf (Boztug, K. et al. NEJM 2009, Boztug, K. et al. J Pediatr 2012).

Kaan Boztug ist auch Erstautor zweier wissenschaftlicher Arbeiten, in denen die Ergebnisse einer

Studie zur Gentherapie hämatopoetischer Stammzellen zur Behandlung von Kindern mit Wiskott-Aldrich Syndrom zusammengefasst werden (Boztug, K. et al. NEJM 2010, Braun, C.*, Boztug, K.* et al. Sci Transl Med 2014). Seit 2011 leitet Dr. Boztug am CeMM in Wien eine eigene Arbeitsgruppe und hat das CeRUD Center for Rare and Undiagnosed Diseases Vienne ins Leben gerufen. In seiner eigenen Arbeitsgruppe hat er erstmals humane Defekte in den Genen PKC δ (Salzer, E., Blood 2013), IL21 (Salzer, E., J Allergy Clin Immunol 2014), und NIK (Willmann, K. L., Nat Comm 2014) identifiziert.

Kaan Boztug zeigt als engagierter klinisch tätiger Arzt und Leiter einer wissenschaftlichen Arbeitsgruppe auf vorbildliche Weise, dass die Idee des „physician-scientist“ auch heute noch (vor)gelebt werden kann. Im Grenzgebiet zwischen klinischer Praxis und den molekularen Lebenswissenschaften hat er wichtige Erkenntnisse gewonnen, die die Diagnostik und Therapie von Kindern mit seltenen Erkrankungen nachhaltig beeinflussen. Der Clotten Nachwuchswissenschaftlerpreis zeichnet somit einen herausragenden pädiatrischen Hämatologen und Onkologen aus, der neue Horizonte für Kinder mit seltenen Erkrankungen eröffnet hat.

ENTSTEHUNG DER CLOTTEN-STIFTUNG

Die Clotten-Stiftung, die Anfang 1995 ihre Tätigkeit aufgenommen hat, unterstützt zum einen die medizinische Forschung mit dem Ziel, sowohl Diagnostik, Therapie und Rehabilitation als auch Prävention auf diesem Gebiet zu verbessern. Zum anderen wird die Entwicklung von Konzepten gefördert, die dazu beitragen, die Lebensbedingungen krebserkrankter Kinder zu verbessern und ihre Wiedereingliederung in ein normales Leben zu erleichtern. In der Satzung der Clotten-Stiftung heißt es dazu:

Zweck der Stiftung ist die Förderung von Wissenschaft und Forschung und die Förderung der öffentlichen Gesundheitspflege durch Forschung und Entwicklung von Heilmitteln bzw. Heilungsmethoden für krebserkrankte Kinder sowie deren physische und psychische Betreuung einschließlich der Verbreitung solcher Forschungsergebnisse . . .

Dr. Annemarie Clotten und ihr Mann Prof. Dr. Roman Clotten, hatten 1996 in Freiburg ein klinisch-chemisches Labor gegründet. Von Haus aus war Dr. Annemarie Clotten Internistin. Das hat entscheidend dazu beigetragen, dass sie sich ein besonderes Interesse für klinische Fragestellungen bewahrt hat, auch dann, als sie ihre Ausbildung zur Fachärztin für Labormedizin absolvierte. Ein ausgewiesener und angesehener Fachmann auf diesem Gebiet war Prof. Dr. Roman Clotten. Er hatte, bevor er mit seiner Frau die Laborpraxis gründete, das Labor der Medizinischen Universitätsklinik geleitet.

Das Unternehmen des Ehepaares wurde zu einem großen Erfolg. Das „Labor Clotten“ bot für die Ärzte in der Region und zahlreichen Krankenhäusern ein breites Spektrum von Leistungen auf dem Gebiet der medizinischen Labordiagnostik an. Und schnell erwarb sich das „Labor Clotten“ einen ausgezeichneten Ruf weit über Freiburg hinaus. Nachdem Prof. Dr. Roman Clotten bereits 1981 gestorben war, führte Dr. Annemarie Clotten die Gemeinschaftspraxis mit Prof. Dr. Gerhard Mössner weiter, der

die Bakteriologie des Labors leitete. Beide setzten gemeinsam die Erfolgsgeschichte des „Labor Clotten“ fort. Es hatte, als Dr. Annemarie Clotten am 01. Mai 1993 starb, etwa 130 Mitarbeiter.

In ihrem Testament hatte Dr. Annemarie Clotten zwei Ziele verfolgt. Zum einen sollte der Fortbestand des Labors gesichert, zum anderen die Clotten-Stiftung gegründet und mit entsprechenden finanziellen Möglichkeiten ausgestattet werden. Zu den Anteilen ihres Vermögens, die in der Gemeinschaftspraxis gebunden waren, hatte sie verfügt:

Es ist mein Wille, dieses labor- und praxisgebundene Vermögen soweit wie möglich dauerhaft zu binden und nach meinem Tod einer Stiftung zur Verfügung zu stellen, die es sich zum Zweck macht, mit den Vermögenszuwendungen die medizinische Forschung und die Heilung krebserkrankter Kinder zu fördern und sich für die körperliche und seelische Betreuung solcher Kinder einzusetzen.

Die beiden Nachlassverwalter, der Freiburger Rechtsanwalt Dr. Georg F. Drischel und der Steuerberater Dipl. Volksw. Adelbert Vogt, fanden schließlich eine Lösung, die dieser Intention der Erblasserin entsprach. Dazu gehörte die Weiterführung des Labors als Gemeinschaftspraxis. Von nun an übernahmen die dort tätigen Ärzte Prof. Dr. Mössner, Dr. Raif, Prof. Dr. Burmeister, Dr. Riebe und Dr. Holle gemeinsam die Verantwortung.

Zweiter Baustein war die Clotten Laborverwaltung GmbH. Sie war mit der Gemeinschaftspraxis über einen Kooperationsvertrag verbunden und stellte ihr die Organisation und den technischen Service zur Verfügung. Darüber hinaus hatte die Verwaltungsgesellschaft den Auftrag, zusammen mit den verantwortlichen Ärzten den Fortbestand des Labors zu sichern.

Schließlich die Clotten-Stiftung selbst. Sie verfügte über ein Barkapital und hielt zugleich sämtliche Anteile an der Verwaltungsgesellschaft, die aus dem Nachlass von Dr. Annemarie Clotten auf die Stif-

tung übertragen wurden.

Ende 1994 war es soweit: Mit Genehmigung des Regierungspräsidiums Freiburg wurde die Clotten-Stiftung als Stiftung bürgerlichen Rechts gegründet.

Kaum war die Clotten-Stiftung gegründet, da stieß sie bereits auf reges Interesse. Als sich die Stiftung Anfang Mai 1995 im Freiburger Colombi Hotel der Öffentlichkeit präsentierte, konnte die Vorsitzende des Kuratoriums, Prof. Dr. Dr. Sabine von Kleist, Ungewöhnliches berichten: „Wir hatten schon Förderungsanträge vorliegen, als es die Stiftung offiziell noch gar nicht gab.“

Von Anfang an konzentrierte sich die Fördertätigkeit – so war es von der Stifterin intendiert – auf Projekte in Südwestdeutschland, in der Region. Die Fokussierung zeugte einerseits von der engen Bindung an Freiburg und an die Albert-Ludwigs-Universität. Darüber hinaus stand hinter dieser Festlegung die Überlegung, dass damit eine Konzentration der Mittelvergabe gesichert war. Eine Konzentration, die eine effektive Förderung in der Kinderkrebsforschung in ausreichender Höhe gewährleisten und das Risiko von vornherein eindämmen sollte, sich in zu vielen Projekten zu engagieren und damit die Fördertätigkeit zu zersplittern.

Mit ihrer praktischen Fördertätigkeit begann die Clotten-Stiftung im Oktober 1995. Bis Ende 1997 wurde ein Projekt des Freiburger Virologen Prof. Dr. Gerhard Brandner unterstützt, das die besondere Zytostatikaresistenz beim Neuroblastom des Kindes untersuchte – ein Projekt, das in beinahe idealer Weise den Förderzielen der Stiftung sprach, galt doch gerade in den neunziger Jahren der Neuroblastom-Forschung besondere Aufmerksamkeit. So nahmen beispielweise an einem groß angelegten Modellprojekt zur Früherkennung des Neuroblastoms bundesweit rund 30 Prozent aller Kinder um den 12. Lebensmonat teil.

Doch in ruhigeren Fahrwassern war die Clotten-

Stiftung mit ihrer Gründung noch nicht angekommen. Im Laufe des Jahres 1996 nämlich zeichnete sich immer deutlicher ab, dass die Verluste, die das Gemeinschaftslabor im Jahr zuvor hatte bilanzieren müssen, wohl nicht singulär bleiben würden. Denn angestoßen auch durch gesundheitspolitische Entscheidungen vollzog sich in den neunziger Jahren ein Strukturwandel im Bereich der Laborpraxen. Der ging auch an Freiburg nicht vorüber und beschleunigte, wie anderswo auch, den Konzentrationsprozess. Die Gefährdung des Mittelzuflusses, auf den die Clotten-Stiftung angewiesen war, lag auf der Hand.

Den Ausweg fand das Stiftungskuratorium noch im Herbst 1996: Die Stiftung veräußerte ihre Anteile an der Laborverwaltungsgesellschaft an das Heidelberger Labor Dr. Limbach & Kollegen. An der Seite dieses wirtschaftlich starken Partners beruhigten sich die unsteten Zeiten der Laborpraxis.

Nachdem im November 1996 auch das Regierungspräsidium der Veräußerung zugestimmt hatte, konnte die Clotten-Stiftung für ihre Fördertätigkeit auf ein ansehnliches Kapitalvermögen zugreifen.

Ulrich Rose

FÖRDERTÄTIGKEIT DER CLOTTEN-STIFTUNG

1995–2008

Seit 1995 wurden insgesamt 12 Forschungsprojekte mit einer Gesamtsumme von 1,2 Mio EUR gefördert. Davon werden hier drei besonders interessante Projekte exemplarisch dargestellt.

Projekt: Diagnostik und Therapie myelodysplastischer Syndrome (MDS) bei Kindern und Jugendlichen.

Antragsteller: Prof. Dr. med. Charlotte Niemeyer, Universitätskinderklinik Freiburg.

Förderungszeitraum: 1. Jan. 1996 – 31. Dez. 1998

Fördersumme: DM 396.000.-

Unter dem Begriff Myelodysplastische Syndrome werden eine Gruppe langsam verlaufender Leukämien mit gleichzeitigen Blutbildungsstörungen zusammengefasst, die in akuten Blutkrebs übergehen können. Während im Erwachsenenalter die Erkrankung gut charakterisiert ist, gibt es im Kindesalter noch erheblichen Klärungsbedarf, da hier unter der Bezeichnung MDS mehrere Erkrankungen mit verschiedenen Ursachen und Verläufen zusammengefasst werden, deren Differenzialdiagnose noch nicht sicher gestellt werden kann. So können auch klinische Therapiestudien nicht rational geplant und durchgeführt werden.

Frau Dr. Niemeyer ist Mitglied in der Europäischen Arbeitsgruppe für MDS in Kindesalter (European Working Group on MDS in Childhood), deren Federführung im Antragszeitraum in ihren Händen lag. Diese Arbeitsgruppe koordiniert europaweit klinische Daten zu MDS mit dem Ziel einer konsistenten Klassifizierung und Differenzialdiagnose.

Das vorliegende Projekt konzentrierte sich auf die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), eine häufige Form von MDS bei Kindern und Jugendlichen. Sie führt unbehandelt innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung zum Tode. Abgesehen von der Stammzelltransplantation gibt es bisher keine

kurativen Therapieansätze.

Dr. Niemeyers Forschungsarbeiten lieferten wichtige Informationen zu molekulargenetischen Veränderungen in hämopoetischen Vorläuferzellen: So wurden z. B. Abweichungen in wichtigen Signalmolekülen (Ras-Mutationen, Shc-Spleißvarianten, bisher unbekannte HCP-Isoformen) nachgewiesen, die das durch hämopoetische Wachstumsfaktoren (GM-CSF) induzierte Zellwachstum beschleunigen können. Außerdem wurde eine verstärkte Expression des Transkriptionsfaktors Evi-1 nachgewiesen, der auch in der akuten myeloischen Leukämie erhöht ist, wobei Zelldifferenzierung verhindert und somit maligne Entartung gefördert wird. Die vorliegenden Ergebnisse wurden in sechs wissenschaftlichen Originalarbeiten in internationalen Zeitschriften publiziert. Inwieweit sie zur Differentialdiagnose oder auch zu neuen Therapieansätzen beitragen können, muss in weiteren Forschungsarbeiten geklärt werden.

Projekt: Immuntherapie des Neuroblastoms: Entwicklung von zwei Formaten rekombinanter bispezifischer CD3 x NCAM Antikörper

Antragsteller: Prof. Dr. med. Frank Berthold und Dr. med. Markus Jensen, Zentrum für Kinderonkologie und Hämatologie, Universität Köln, Dr. rer. nat. Thomas Böldike, Gesellschaft für Biologische Forschung, Braunschweig.

Gefördert: 2005–2008

Fördersumme: EUR 145.000.-

Das Neuroblastom ist eine Krebserkrankung des peripheren Nervensystems im frühen Kindesalter, wobei in Deutschland ca. 160 Fälle jährlich diagnostiziert werden. Neuroblastome sind Tumoren des sympathischen Nervensystems und wachsen lange Zeit unbemerkt, sodass bei Erstdiagnose häufig bereits große Tumormassen vorliegen. Dementsprechend liegt die 5-Jahre Überlebenszeit auch bei Einsatz moderner Zytostatika nicht wesentlich über

50%. Eine besonders gefährdete Untergruppe ist durch eine erhöhte Expression des Zellwachstums- und Tumorgens Myc charakterisiert und hat eine 5-Jahre Überlebenszeit von nur etwa 30%.

In ihrem Projekt vernetzten die Antragsteller in vorbildlicher Weise klinische Erfahrung (Berthold) mit immunologischem (Jensen) und biotechnologischem (Böldike) Sachverstand. Sie schlagen vor, eine neue Neuroblastomtherapie mittels monoklonaler Antikörper zu entwickeln. Monoklonale Antikörper (mAk) haben sich bereits bei einer Reihe von Krebserkrankungen als alleinige oder zusätzliche Therapieform bewährt. So wird z. B. der mAk Herceptin(R) bei Brustkrebs oder der mAk Rituxan(R) bei non-Hodgkin Lymphom weltweit erfolgreich angewandt. Inzwischen werden etwa 20 verschiedene mAk zur Behandlung von Krebs- und anderen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt. Die Wirkungsweise von mAk beruht auf der Bindung an Zielstrukturen auf der Krebszelle, wodurch verschiedene Abwehrstrategien des Immunsystems auf die Krebszelle gerichtet werden, die normalerweise für Infektionserreger zuständig sind.

Im vorliegenden Fall werden moderne biotechnologische Methoden angewandt, durch die mAk mit zwei verschiedenen Bindungsstellen, sog. bispezifischen mAk, hergestellt werden können. Die eine Bindungsstelle bindet an eine Neuroblastomstruktur (NCAM), die andere an den Rezeptor von Killer T-Zellen (CD3), die das Immunsystem normalerweise für die Abwehr von Virusinfektionen einsetzt. Die Antragsteller gehen davon aus, dass durch den bispezifischen mAk eine molekulare Brücke zwischen den Killerzellen und den Neuroblastomzellen entsteht, die dazu führt dass erstere aktiviert und letztere abgetötet werden. Bispezifische mAk können in verschiedenen Versionen produziert werden, wobei im vorliegenden Projekt zwei Formate zur Anwendung kommen sollen. Diese sollen zunächst in Gewebekultur und in Mausmodellen auf ihre Wirk-

samkeit hin überprüft werden. Sollten diese Studien positiv verlaufen, werden geeignete Präparate unter GMP Bedingungen für die Anwendung am Menschen produziert und in klinischen Prüfungen eingesetzt.

Projekt: Untersuchungen zur Bedeutung von TPPII als potentiell neuem Target für die Therapie pädiatrischer Tumoren

Antragsteller: Prof. Dr. med. Gabriele Niedermann, Sektion Strahlenbiologische Forschung, Klinik für Strahlenheilkunde, Universität Freiburg.

Gefördert: 2005–2008

Fördersumme: EUR 130.000.-

Leukämien sind die häufigsten Malignome im Kindesalter in den Industrienationen, wobei 80% auf die akute lymphatische Leukämie (ALL) entfallen. In Afrika stellen Lymphome (Burkitt's Lymphom, BL), solide Tumoren des lymphatischen Systems, mit ca. 50% die häufigste kindliche Tumorform dar. Durch Forschungsarbeiten an Lymphomen und Leukämien in mehreren Arbeitsgruppen hat sich in den letzten Jahren herausgestellt, dass diese Krebszellen erhöhte Konzentrationen eines durch seine besondere molekulare Größe auffälligen Proteasekomplexes enthalten. Dr. Niedermanns frühere Forschungen hatten entscheidenden Anteil daran diesen Proteasekomplex zu identifizieren, der aufgrund seiner Eiweiß spaltenden Aktivität Tripeptidylpeptidase II (TPPII) genannt wird. TPPII kommt in den meisten Körperzellen vor, ist aber in vielen Tumorzellen erhöht, was auf eine ursächliche Rolle von TPPII im Tumorgeschehen hinweist. Über die Rolle im normalen Zellstoffwechsel ist wenig bekannt, obwohl das verbreitete Vorkommen eine wichtige Funktion nahelegt.

Um die Funktion von TPPII weiter zu analysieren, hat Dr. Niedermann durch gezielte Zerstörung des Gens für TPPII einen Mausstamm erzeugt, dem TPPII fehlt. Die Methoden zur Erzeugung solcher

Mausstämme (sog. knockout oder KO Mäuse) sind seit den 90er Jahren entwickelt worden und spielen seitdem in der biomedizinischen Grundlagenforschung eine herausragende Rolle. Dr. Niedermanns Studien an der TPPII KO Maus haben bereits wichtige Kenntnisse über die Funktion von TPPII im normalen Zellstoffwechsel geliefert. So ist in Abwesenheit von TPPII die Zellteilung beeinträchtigt und es findet verstärkt Zelltod statt. Dies zeigt sich besonders in beeinträchtigten Knochenmarks- und Immunfunktionen, vorzeitiger Alterung und verkürzter Lebensdauer.

Die beeinträchtigte Zellteilung in Abwesenheit von TPPII, ebenso wie das verstärkte Vorkommen in sich schnell teilenden Tumorzellen, könnten darauf hinweisen, dass TPPII nicht nur für die Zellteilung notwendig ist, sondern diese in Tumorzellen sogar fördert. Dies soll in dem vorliegenden Projekt überprüft werden. Dazu werden TPPII KO Mäuse mit sog. transgenen Mausstämmen verpaart, die Tumorgene (Myc, SLP-65) tragen und daher spontan Tumoren ausbilden. In diesen Mäusen kann die Rolle von TPPII für die Tumorentstehung und -entwicklung überprüft werden, z. B. ob die Häufigkeit von Spontantumoren in Abwesenheit von TPPII geringer ist, oder ob sich das Tumorstadium in Abwesenheit von TPPII verlangsamt. Sollte dies der Fall sein, könnte TPPII als Zielstruktur für neue Tumorthérapien in Frage kommen. So könnten z. B. für TPPII spezifische Proteasehemmer entwickelt und in Tumorthérapiestudien getestet werden.

GEFÖRDERTE PROJEKTE 2008–2013

Nach vergleichender Begutachtung mehrerer eingegangener Anträge hat sich der Vorstand der Clotten-Stiftung entschlossen, die beiden folgenden Projekte zu fördern:

Projekt: Identifizierung und Charakterisierung von Genen, die an der Entstehung von Akustikusneurinomen beteiligt sind.

Antragsteller: Prof. Dr. rer. nat. Ralf Birkenhäger, Klinik für Hals-Nasen-Ohren Krankheiten der Universität Freiburg

Projekt: Identifizierung neuer Gendefekte bei Patienten mit präleukämischen Erkrankungen der Myelopoese.

Antragsteller: Prof. Dr. med. Christof Klein, Klinik für Kinderkrankheiten der Med. Hochschule Hannover

Beide in den Projekten erforschten Krankheitsbilder gehören zu den erblich begingten Erkrankungen im Kindes- und jungen Erwachsenenalter, deren klinischer Verlauf durch Tumore bestimmt wird, und deren genetische Grundlagen noch weitgehend ungeklärt sind. Um diese Grundlagen zu erforschen, bedienen sich beide Projekte einer aus dem Humanen Genomprojekt hervorgegangenen DNA-Chip Technologie, mit der anhand von Single Nucleotide Polymorphisms (SNP) das gesamte Genom eines Patienten in relativ kurzer Zeit durchforstet werden kann. Mutationen können damit schnell im Genom lokalisiert werden und entweder direkt oder durch Kopplungsanalysen bekannten Genen zugeordnet werden.

Die Auswahl der vorliegenden Projekte erfolgte nicht zuletzt mit dem Ziel, das Potential dieser hochmodernen Technologie für die Erforschung genetischer Erkrankungen auszuloten. Darüber hinaus dienen beide Projekte der verbesserten Früherkennung bzw. Therapie einer bisher noch nicht sicher

beherrschbaren Krankheit.

Etwa 10% aller im Gehirn wachsenden Tumoren erweisen sich als Akustikusneurinome, Tumoren der den Hörnerv umhüllenden sog. Schwann'schen Zellen. Obwohl es sich um gutartige Tumoren handelt, können sie doch durch Verdrängungsprozesse im Gehirn schwere neurologische Ausfallserscheinungen zur Folge haben. Da sie aber langsam wachsen, werden sie oft recht spät diagnostiziert. Die operative Entfernung der dann bereits zu erheblicher Größe angewachsenen Tumoren ist häufig mit bleibenden neurologischen Schäden verbunden. Eine frühe Diagnose ist daher von großer Wichtigkeit. Während einem Teil der Akustikusneurinome ein bereits bekannter Gendefekt zugrunde liegt, sind die genetischen Grundlagen des überwiegenden Teils noch unbekannt. Ziel dieses Projektes ist es, weitere genetische Veränderungen in Patienten mit Akustikusneurinom zu erforschen, um auf dieser Grundlage prognostische Tests für die Eingrenzung von Risikogruppen zu erarbeiten.

Zu den präleukämischen Erkrankungen der Myelopoese zählt die congenitale Neutropenie, ein angeborener Mangel einer bestimmten Sorte weißer Blutkörperchen, den neutrophilen Granulozyten. Ohne Behandlung ist sie mit schweren andauernden bakteriellen Infektionen verbunden und führt so bereits im Kindesalter zum Tode. Zum Glück kann dies seit einiger Zeit durch Behandlung mit dem rekombinanten Zytokin GCSF, das die Produktion von Granulozyten anregt, verhindert werden. Allerdings entwickeln etwa 30% der behandelten Patienten im späteren Verlauf eine akute myeloische Leukämie, wahrscheinlich als Folge der durch die Therapie zur Zellteilung angeregten genetisch defekten Granulozyten.

Als hämopoetische Erkrankung bietet sich die congenitale Neutropenie für eine Stammzell-Gentherapie an, bei der der Patient mit seinen eigenen Stammzellen rekonstituiert wird, in denen

das defekte Gen repariert wurde. Eine solche Therapie wäre der Behandlung mit rekombinantem GCSF überlegen, da ein erhöhtes Leukämierisiko nicht zu erwarten ist. Es sind bereits mehrere Gendefekte bekannt, u. a. durch die Arbeiten des Antragstellers, die aber bisher nur einen geringen Teil der Patienten abdecken. In dem Projekt sollen die für die Erkrankung verantwortlichen Gendefekte möglichst vollständig erfasst werden, um eine genetische Klassifizierung der Patienten zu ermöglichen und Strategien für die Stammzell-Gentherapie zu entwickeln.

Projekt: Identifizierung von Apoptose-induzierenden molekularen Therapeutika zur Überwindung der Therapieresistenz von Tumorstammzellen adulter und pädiatrischer Hirntumore

Antragsteller: Professor Dr. Gabriele Niedermann, Sektion Strahlenbiologie, Klinik für Strahlenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg

Förderung 2010-2011

In der Humanmedizin wird Stammzellen immer größere Wichtigkeit zugesprochen. So stellt sich heraus, dass Tumore meist aus wenigen Tumor-Stammzellen entstehen, die sich teilen und differenzieren und so den Tumor dauernd regenerieren. Zerstörung der Masse der differenzierten Tumorzellen kann daher nicht zur dauernden Eradikation des Tumors führen, dies gelingt nur durch eine gezielte Zerstörung der Stammzellen. Erfolgversprechende Tumorthapien sollten daher besonders die Tumorstammzellen angreifen. Tumorstammzellen haben sich allerdings als äußerst resistent gegen den durch Chemotherapeutika oder Bestrahlung induzierten Zelltod (Apoptose) erwiesen.

Die Antragstellerin Prof. Niedermann hat diesen Sachverhalt auch beim Glioblastom nachgewiesen, einem äußerst bösartigen und bisher kaum erfolgreich therapierbaren Hirntumor, der besonders

junge Erwachsene befällt. Dazu etablierte sie neue Methoden zur Kultivierung von Stammzellen aus frisch operierten Glioblastomen. Bei Behandlung dieser Kulturen mit Bestrahlung oder Chemotherapie zeigten sich diese Stammzellen äußerst resistent. In dem Projekt soll nun geklärt werden, welche anti-apoptischen Moleküle für die Resistenz der Stammzellen verantwortlich sind. Diese neue Zellkultur-Technik erlaubt eine detaillierte Analyse der molekularen Grundlagen der Apoptoseresistenz in Stammzellen. Die Überexpression/-aktivierung mehrerer anti-apoptischer Schlüsselmoleküle in Glioblastomstammzellen hat Prof. Niedermann bereits in Vorarbeiten nachgewiesen.

Für mehrere anti-apoptische Moleküle sowie für die sie aktivierenden Signalwege sind Inhibitoren bekannt. Diese sollen, allein oder in Kombination mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie, auf ihre die Apoptoseresistenz der Stammzellen herabsetzende Wirkung überprüft werden. Zudem soll nach neuen Substanzen gesucht werden, die zu einer erhöhten Strahlen/Chemotherapie-Empfindlichkeit führen. Vielversprechende Substanzen werden in Maus-Tumormodellen auf ihre therapeutische Wirkung *in vivo* getestet und dienen als Grundlage für Medikamentenentwicklung. Die Arbeiten sollen auf kindliche Gehirntumoren wie Medulloblastom und Ependymom ausgeweitet werden.

Prof. Dr. Dr. h. c. Claus Eichmann

CURRICULUM VITAE Prof. Dr. Terence H. Rabbitts

Nationality: British
Present Address: Weatherall Institute of Molecular Medicine (WIMM)
MRC Molecular Haematology Unit, University of Oxford
John Radcliffe Hospital, Headington
Oxford, OX3 9DS
Group website: <http://www.imm.ox.ac.uk/prof-terence-rabbitts>
PhD: National Institute for Medical Research, Mill Hill, London (1971)

Research Appointments

1971–1973 Research Fellow, Institute of Animal Genetics, University of Edinburgh
1973–2006 MRC Laboratory of Molecular Biology (LMB), Cambridge
1973–1978 Post-doctoral Fellow in Cesar Milstein's Group at LMB
1978–2006 Group Leader, MRC Laboratory of Molecular Biology
1988–2002 Joint Head, Division of Protein and Nucleic Acid Chemistry, LMB
1997– 2002 Head, Subdivision of Biology, LMB
2007–2008 Visiting Worker, LMB
2007– 2011 Director, Leeds Institute for Molecular Medicine (LIMM)
2007–2012 Professor & Head of Section of Experimental Therapeutics, LIMM

Current

2012–present Professor of Molecular Biology, University of Oxford

Honours & Awards

1981 Member of European Molecular Biology Organization (EMBO)
1981 Colworth Medal
1987 Fellow of the Royal Society (FRS)
1993 CIBA Medal and Prize
1998 Fellow of Academy of Medical Sciences (London) (FMedSci)

Professional Associations

1991 American Association for Cancer Research, Associate Member
2005 Fellow of Royal Society of Medicine

Selected Special Lectures

1981 Colworth Lecture (Biochemical Society)
1988 Nelson Lecturer (University of California)
1989 5th Jan Waldenström Lecture (Stockholm)
1993 Nilsson-Ehle Lecture (Swedish Mendelian Society, Lund)

1993	CIBA Lecture (Biochemical Society)
1995	Louise Buchanan Memorial Lecture
1999	Juan March Lecture on Biology
1999	Guest Lecturer:10-year Strategy Programme for Cancer Control, Japan
2000	Jean & Jerome Pearlstein Lecture: Dana-Farber Cancer Institute, USA
2009	Institute of Genetics & Molecular Medicine (IGMM) Edinburgh
2012	Ploem Lecture, International Society for Cellular Oncology Congress

Professional Responsibilities

1976–1979	Immunoglobulin Discussion Group Committee
1983–1985	Biochemical Society Committee
1984–1988	MRC Cell Board
1985–1987	CRC-MRC Joint Committee for the Institute of Cancer Research
1984–1995	Neuroblastoma Society Grants Committee
1986–1988	AIDS Anti-Viral Steering Committee
1988–1990	MRC Human Genome Mapping Committee
1988–1991	Leukaemia Research Fund Medical & Scientific Advisory Panel
1989–1992	Royal Society Grants Committee F
1990–1993	Royal Society Sectional Committee 7
1992–2000	Glaxo Wellcome Prize and Lecture Committee
1998–1999	Royal Society Working Party on Genetically Modified Organisms
1991–2005	LRF/UKCCG Leukaemia Karyotype Database Review Committee
1996–2007	Chronic Granulomatous Disease Research Trust Medical Panel
1991–2005	Leukaemia Research Fund Cytogenetics Group Review Committee
2008–2010	Academy of Medical Sciences Sectional Committee 2
2008–2012	Royal Society University Research Appointment Panel
2009–2011	Academy of Medical Sciences “Animals containing human material” Working Group
2009–2011	Academy of Medical Sciences Council
1986–2014	Lady Tata Memorial Trust Grants Committee
2008–present	Institute of Genetics & Molecular Medicine (Edinburgh) SAB
2012–present	CR-UK Drug Discovery Committee
2012–present	Royal Society Hooke Committee

Editorial Board Membership of Scientific Journals

1983–1990	Molecular Biology & Medicine
1983–1987	EMBO Journal
1984–1992	Oxford Surveys on Eukaryotic Genes
1989–1992	Research in Immunology
1988–2011	Oncogene

2008–2012 ICP Molecular Medicine & Medicinal Chemistry Book Series Editor
1989–present Genes, Chromosomes & Cancer

Scientific Publications

Published over 280 papers

My H-factor is 81

Publications include 12 in Cell; 21 in Nature; 2 in Nature Genetics; 2 in Nature Methods; 1 in Nature Protocols; 1 in Cancer Cell; 3 in Science. ; 30 in Embo J.; 6 in J. Mol Biol; 22 in Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 2 in New England Journal Medicine

Biotechnology activities

Patents

Granted patents: four (to 2012)

2011 Patent filed: one (Dematuration)

2013 Patents filed: two (iMotifs)(Peptide Beads)

2014 Patent filed: one (Target in cancer)

Non-Executive Company Directorships

Iclectus Ltd.	1997–2000
Aptuscan	2009–2012
Abeterno	2013–present

Biotechnology Scientific Advisory Boards

Cambridge Antibody Technology Ltd.	1990–1997	(SAB Chairman)
Quadrant Health Care Ltd.	1992–2000	(SAB Chairman)
Iclectus Ltd.	1997–2000	
Domantis Ltd.	2001–2008	
Oakes Lyman & Co. Ltd.	2002–2007	(SAB Chairman)
Oakes Lyman Kampinga & Co. Ltd.	2007–2010	
DiThera	2009–2011	
Kymab	2010–2014	(SAB Chairman)
Kymab	2014–present	
Oryzon Genomics	2009–present	
Biosceptre	2011–present	
Avacta Promexus	2012–present	

CURRICULUM VITAE Prof. Dr. Kaan Boztug

Name: Kaan Boztug
Date of birth: 13.06.1977
Place of birth: Eregli/Turkey

Education

2013 Board Certification in Pediatrics and Adolescent Medicine
2000–2005 MD thesis at the Department of Neuropathology, University Hospital Freiburg (Prof. Dr. Benedikt Volk) and The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA (Prof. Dr. Iain Campbell) (Degree: summa cum laude)
1998–2005 Medical studies, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i. Br. and St. George's Hospital Medical School, University of London (State exam, Final mark: 1.0)
1997–1998 Interruption of studies for alternative civilian service
1996–1997 Medical studies, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf

Career History

2014– Director, Center for Rare and Undiagnosed Diseases (CeRUD) an der Medizinischen Universität Wien and the CeMM Research Center for Molecular Medicine (CeMM) of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria (<http://cerud.meduniwien.ac.at>)
2014– Co-director, Jeffrey Modell Center for primary immunodeficiencies at the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (<http://ccid.meduniwien.ac.at>)
2013– Assistant Professorship at the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (Director: Prof. Dr. Arnold Pollak) and Principal Investigator at the CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences (Director: Prof. Dr. Giulio Superti-Furga), Vienna, Austria
2011–2013 Resident at the Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria and Principal Investigator at the CeMM Research Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria
2010 Venia legendi for „Experimental Hematology” at Hannover Medical School, Hannover, Germany
2009–2010 Junior Research Group Leader, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany (Director: Prof. Dr. Christoph Klein)
2005–2010 Resident and postdoctoral research fellow, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Hannover Medical School, Hannover, Germany (Directors: Prof. Dr. Karl Welte/Prof. Dr. Christoph Klein)

Prizes and Research Fellowships

2013	Outstanding Abstract Award of the American Society of Hematology (ASH)
2012	Starting Grant of the European Research Council (1,489Mio EUR)
2012	START Prize of the Austrian Science Fund (1,2Mio EUR)
2011	Paul-Martini-Prize
2011	Eva Luise and Hörst Köhler Prize for Research in Rare Diseases
2009	Kind-Philipp-Prize for Leukemia Research
2008	Merit Award of the American Society of Hematology (ASH)
2007–2008	Postdoctoral fellowship by the Else-Kröner-Fresenius-Stiftung
2004	Ludwig-Heilmeyer-Prize of the Universität Freiburg i. Br.
2001–2002	Scholarship by the German Academic Exchange Service (DAAD)
1999–2005	Merit scholarship by the Studienstiftung des deutschen Volkes

Stiftungskuratorium

Prof. Dr. Gerd Walz, Vorsitzender

Prof. Dr. Anca-Ligia Grosu

Prof. Dr. Dr. h. c. Roland Laszig

Prof. Dr. Martin Werner

Prof. Dr. Dr. h. c. Claus Eichmann

Stiftungsvorstand

Dr. Gerhard Kempter

Dr. Georg F. Drischel

Sitz: Erbprinzenstraße 8, 79098 Freiburg

www.clotten-stiftung.de