

Arbeitsgruppe Zeidler

Die Arbeitsgruppe setzt sich zusammen aus Mitarbeitern des Helmholtz Zentrums München und dem Klinikum der Universität.

Wir arbeiten an folgenden Projekten:

1. Epstein-Barr-Virus (EBV)

EBV ist ein Herpesvirus, das fast die gesamte Menschheit infiziert und eine ganze Reihe von Erkrankungen verursacht. Es ist der Erreger der 'Infektiösen Mononukleose' – auch 'Pfeiffer'sches Drüsenfieber' genannt – und – weitaus weniger bekannt – es ist ein Tumorstoff und an der Entstehung von jährlich etwa 200.000 Krebsfällen weltweit beteiligt. Wir wollen das Virus in seiner natürlichen Umgebung – also im Menschen – besser verstehen: Wo im Körper persistiert es? Wie gelingt es dem Virus, trotz starker Reaktionen des Immunsystems lebenslang in seinem Wirt zu verbleiben? Und wodurch trägt es zur Entstehung von Krebs bei?

2. Tumorspezifische Antikörper

Therapeutische Antikörper werden für die Medizin immer wichtiger. Besonders bei der Behandlung von Krebs sind sie eine wirksame und gut verträgliche Ergänzung oder Alternative zu konventionellen Therapien. Die Entwicklung neuer therapeutischer Antikörper wird primär dadurch behindert, dass nur wenige Zielstrukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen bekannt sind, die als Ankerpunkte für solche Antikörper dienen könnten. Wir suchen solche neuen Zielstrukturen und entwickeln gleichzeitig die richtigen Antikörper dagegen.

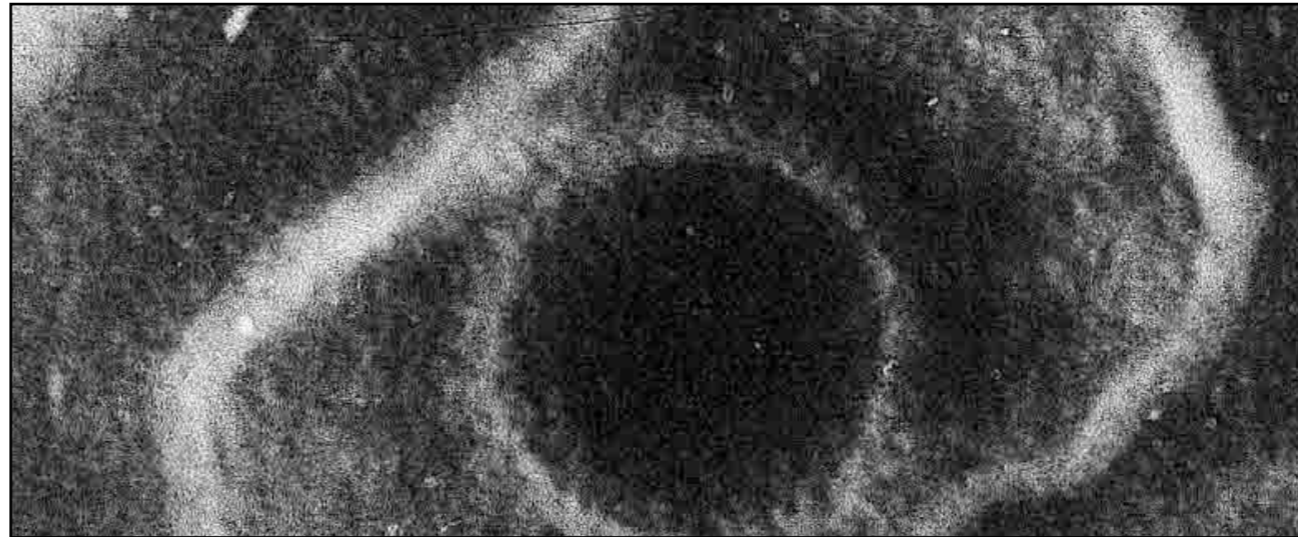
HelmholtzZentrum münchen
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt



Epstein-Barr-Virus (EBV)

Fakten

1. EBV ist ein Herpesvirus, das fast die gesamte Menschheit infiziert
2. Die Infektion erfolgt meist im Kindesalter und bleibt unbemerkt
3. EBV ist der Verursacher der Infektiösen Mononukleose (Pfeiffer'sches Drüsenfieber)
4. EBV war das erste entdeckte Tumovirus des Menschen
5. EBV ist an der Entstehung von jährlich 200.000 Krebsfällen beteiligt



Elektronenmikroskopisches Bild eines Epstein-Barr-Virus

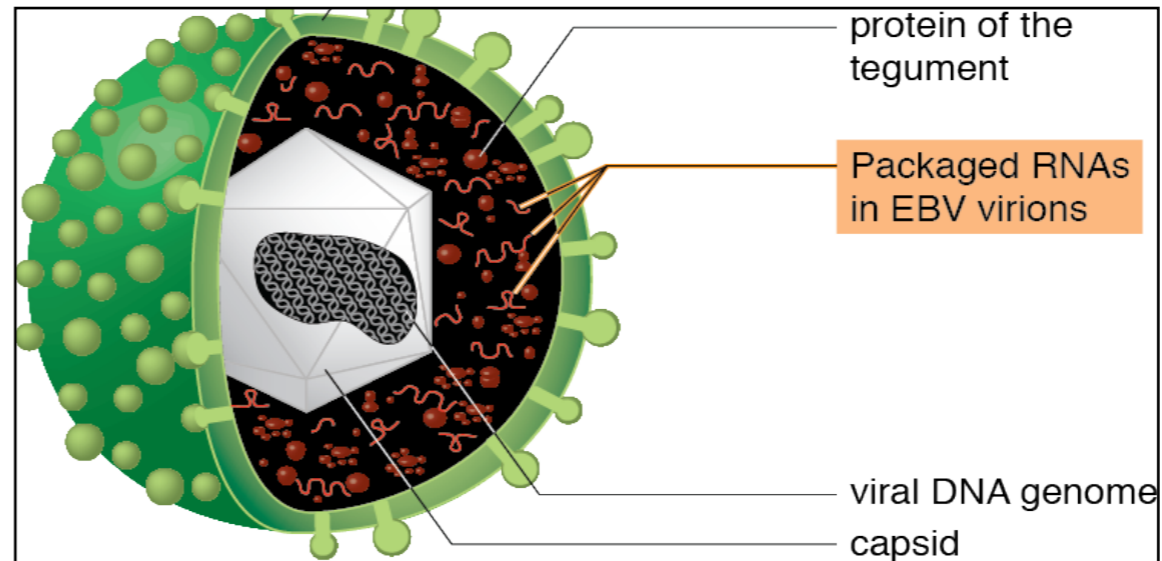
EBV infiziert fast die gesamte Menschheit. Die Erstinfektion im Kindesalter bleibt meist unbemerkt und ohne Folgen. Infizieren sich Jugendliche oder Erwachsene, kommt es dagegen häufig zur 'Infektiösen Mononukleose' – besser bekannt als 'Pfeiffer'sches Drüsenfieber' oder 'Kusskrankheit' – einer unangenehmen, aber meist harmlosen Erkrankung, die aber auch schwere Verlaufsformen annehmen kann. Weitaus weniger bekannt: EBV ist auch ein Tumovirus, das an der Entstehung von jährlich etwa 200.000 neuen Krebsfällen weltweit beteiligt ist.

EBV infiziert bestimmte Immunzellen – die B-Lymphozyten– und sorgt dafür, dass diese Zellen im Labor beginnen sich permanent zu teilen: Ein einmaliges System, um die Interaktion von Virus und Zelle zu studieren und ein wertvolles Modell für die Krebsentstehung. In seiner natürlichen Umgebung – also im Menschen – ist das Virus weniger gut untersucht.

EBV verpackt virale RNA-Moleküle in Virionen

Fakten

1. Herpesviren wie EBV haben ein DNA-Genom, verpacken in ihre Partikel aber auch RNA-Moleküle
2. Diese RNA-Moleküle gelangen während der Infektion in die Zellen und sind unmittelbar aktiv
3. Sie aktivieren die infizierten Zellen und schützen sie gleichzeitig vor dem Immunsystem
4. Sie tragen dadurch maßgeblich zum Erfolg einer Infektion bei
5. Verpackte RNA-Moleküle sind ein wichtiger Bestandteil der Biologie von EBV



EBV-Partikel bestehen aus einer Hülle (grün), einem Capsid, das die Virus-DNA enthält und dem Tegument, einer Struktur unbekannter Funktion. Virale RNA-Moleküle sind vermutlich im Tegument untergebracht.

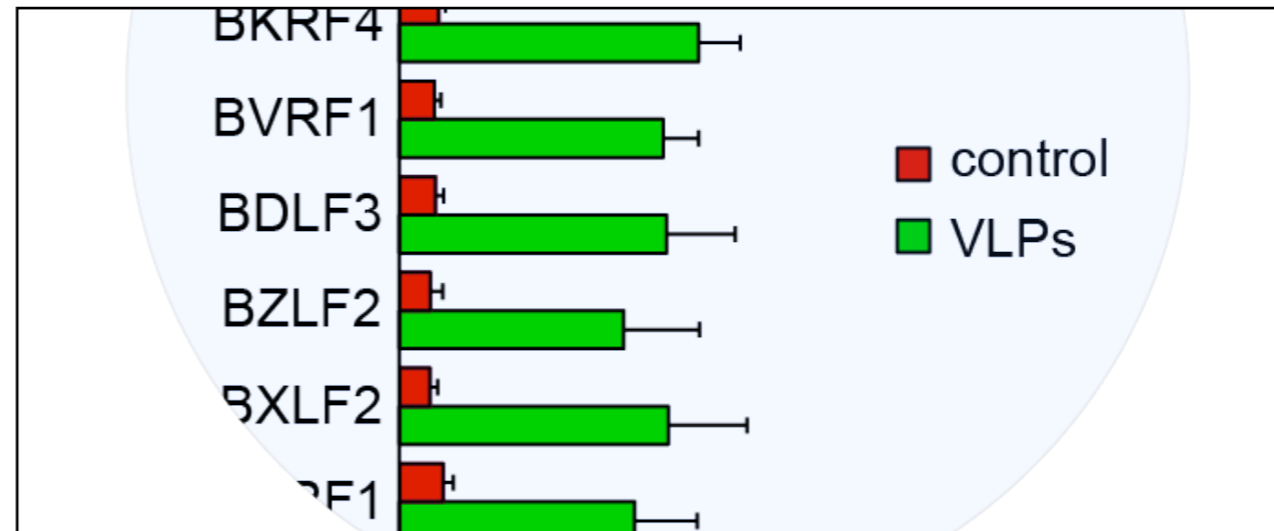
Die früheste Phase der Infektion einer B-Zelle durch EBV ist relativ schlecht untersucht, obwohl sie über das weitere Schicksal des Virus entscheidet. Herpesviren wie EBV sind klassische DNA-Viren. Dennoch findet man in den Viruspartikeln auch RNA-Moleküle, die während der Infektion in die Zellen gelangen. Die Rolle dieser Moleküle blieb allerdings unklar. Wir konnten kürzlich zeigen, dass diese virale RNAs eine

wichtige Rolle während der frühen Infektionsphase spielen: Sie aktivieren die infizierte Zelle und schützen sie gleichzeitig vor einer Erkennung durch das Immunsystem. Weitere Funktionen sind wahrscheinlich. Wir glauben, dass virale RNAs in Viruspartikeln ein essentieller Bestandteil von EBV sind, und wollen ihre Bedeutung besser verstehen.

EBV-Impfstoff

Fakten

1. EBV verursacht jährlich etwa 200.000 neue Krebsfälle
2. Insbesondere Patienten mit Immundefekten haben ein hohes Risiko für schwere, durch EBV verursachte, Erkrankungen
3. Es gibt noch keinen wirksamen und sicheren EBV-Impfstoff
4. VLPs ähneln dem Virus, sind aber nicht infektiös
5. EBV-VLPs haben sich im Tiermodell als viel versprechender Impfstoff-Kandidat erwiesen



VLPs rufen eine starke Immunreaktion hervor. Gezeigt ist die Menge an Antikörpern, die in geimpften Tieren gegen bestimmte virale Proteine gebildet werden

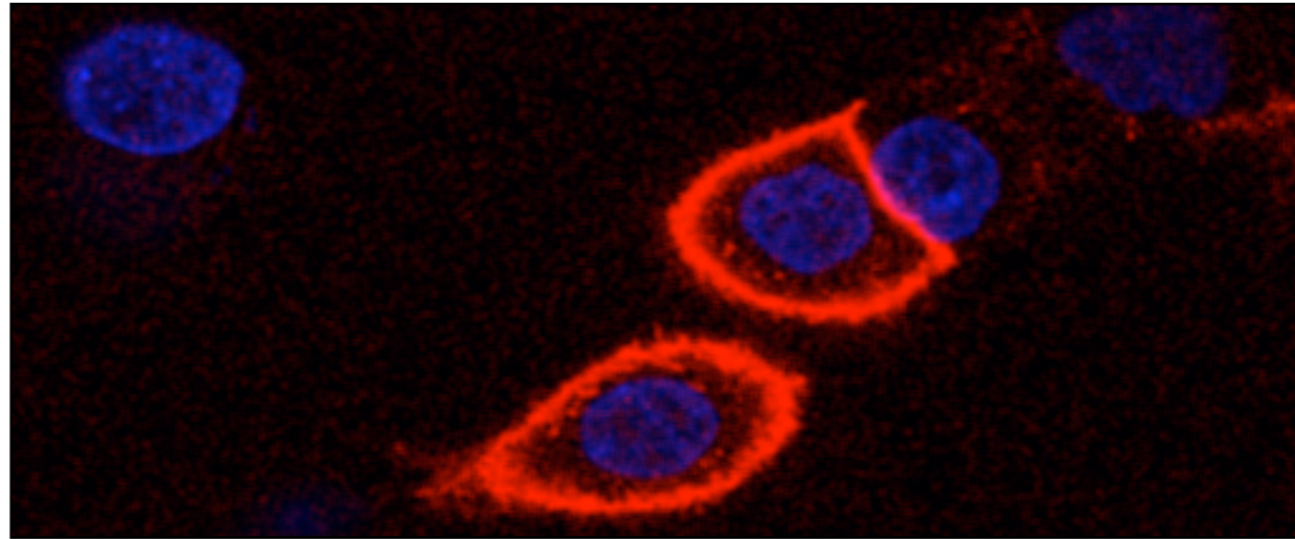
Nach wie vor fehlt ein sicherer und wirksamer EBV-Impfstoff, obwohl das Virus an der Entstehung von jährlich etwa 200.000 neuen Krebsfällen beteiligt ist. Wir entwickeln einen Impfstoff auf der Basis so genannter 'virus-like particles' (VLPs), also Partikeln, die strukturell und immunologisch dem Virus ähneln, aber nicht infektiös sind. Diese VLPs enthalten verschiedene EBV-Proteine und RNS-Moleküle, aber nicht das

DNS-Genom. Wir stellen EBV-VLPs in einer speziellen Zelllinie her, die ein 'abgeschwächtes' EBV-Genom enthält, das nicht in VLPs eingebaut wird (siehe Abbildung). EBV-VLPs rufen starke Immunantworten hervor und wir glauben, dass sie sich zu einem wirksamen und nützlichen Impfstoff entwickeln lassen.

Tumorspezifische Antikörper

Fakten

1. Therapeutische Antikörper sind ein wichtiger Bestandteil der modernen Krebsmedizin
2. Es gibt zu wenige zugelassene therapeutische Antikörper
3. Die Identifizierung geeigneter Zielstrukturen ist schwierig
4. Wir entwickeln neue Antikörper mit einmaligen Eigenschaften
5. Unser CA12-Antikörper hemmt das Wachstum von Tumorzellen



Färbung der Oberfläche von humanen Tumorzellen mit einem selbst entwickelten Antikörper

Therapeutische Antikörper haben sich als sichere und effiziente Option zur Behandlung verschiedener Krankheiten wie Krebs erwiesen. Idealerweise erkennen und binden solche Antikörper an Strukturen, die nur auf Krebszellen vorhanden sind. Die Identifizierung solcher Strukturen ist schwierig und der limitierende Faktor bei der Entwicklung neuer therapeutischer Antikörper. Wir eine neue Methode zur Herstellung von Antikörpern, welche Strukturen auf der Oberfläche von Tumorzellen erkennen, entwickelt. Wir konn-

ten so den ersten Antikörper gegen die Carboanhydrase XII (CA12) generieren. CA12 ist ein wichtiges Enzym für Zellen, die unter Sauerstoffmangelbedingungen wachsen – was in Tumoren fast immer der Fall ist. Erfreulicherweise bremst unser CA12-Antikörper das Wachstum von Tumorzellen in vitro und in einem Mausmodell. Wir suchen derzeit nach Möglichkeiten für eine klinische Anwendung des Antikörpers. Weitere tumorspezifische Antikörper sind ebenfalls in Entwicklung

© 2012, Reinhard Zeidler (Reinhard.Zeidler@med.lmu.de)
Die Verwendung des Inhalts – insbesondere der Bilder – dieses e-
Buchs ist nur nach meiner ausdrücklicher Zustimmung gestattet.