



Stellungnahme zur Aufnahme
des Chemotherapeutischen
Forschungsinstituts Georg-
Speyer-Haus, Frankfurt am Main,
in die gemeinsame Förderung
durch Bund und Länder nach
der Ausführungsvereinbarung
Forschungseinrichtungen

**Stellungnahme zur
Aufnahme des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts
Georg-Speyer-Haus, Frankfurt am Main, in die gemeinsame
Förderung durch Bund und Länder nach der
Ausführungsvereinbarung Forschungseinrichtungen**

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
Vorbemerkung	3
A. Kenngrößen des Instituts	4
B. Auftrag	5
C. Forschungs- und Arbeitsleistungen	5
D. Organisation, Struktur und Ausstattung	7
E. Stellungnahme und Förderempfehlung	8
Anlage: Bewertungsbericht zum Georg-Speyer-Haus	10

Vorbemerkung

Das Land Hessen hat den Wissenschaftsrat im Juni 2002 gebeten zu prüfen, ob das Chemotherapeutische Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus die Kriterien einer Forschungseinrichtung in der gemeinsamen Förderung durch Bund und Länder nach der Ausführungsvereinbarung Forschungseinrichtungen erfüllt. Bei diesen Einrichtungen handelt es sich um selbständige Forschungseinrichtungen, Trägerorganisationen oder Serviceeinrichtungen für die Forschung von überregionaler Bedeutung und gesamtstaatlichem wissenschaftspolitischen Interesse, die auf der Grundlage der Rahmenvereinbarung zwischen Bund und Ländern über die gemeinsame Förderung der Forschung nach Artikel 91b des Grundgesetzes vom 28. November 1975 (Rahmenvereinbarung Forschungsförderung) gefördert werden.

In seinen Sitzungen vom Juli 2002 hat der Wissenschaftsrat beschlossen, das Bewertungsverfahren zum Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in der ersten Jahreshälfte 2003 durchzuführen, und er hat eine entsprechende Bewertungsgruppe eingesetzt. In dieser Bewertungsgruppe haben auch Sachverständige mitgewirkt, die nicht Mitglieder des Wissenschaftsrates sind. Ihnen ist der Wissenschaftsrat zu besonderem Dank verpflichtet. Die Bewertungsgruppe hat das Chemotherapeutische Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus am 6./7. März 2003 besucht und auf der Grundlage dieses Besuchs sowie der vom Institut vorgelegten Informationen den vorliegenden Bewertungsbericht vorbereitet.

Der Evaluationsausschuss des Wissenschaftsrates hat auf der Grundlage dieses Bewertungsberichts am 3. Juni 2003 die wissenschaftspolitische Stellungnahme verabschiedet.

Der Wissenschaftsrat hat die Stellungnahme am 11. Juli 2003 verabschiedet.

A. Kenngrößen des Instituts

Das Chemotherapeutische Forschungsinstitut, Georg-Speyer-Haus ist eine Stiftung des privaten Rechts. Sie unterliegt der Aufsicht durch die Stadt Frankfurt. Zuwendungsgeber sind das Land Hessen und der Bund aufgrund einer Finanzierungsvereinbarung (jeweils 50 %). Die Organe der Stiftung sind der Vorstand, das Direktorium und der Wissenschaftliche Beirat. Letzterer ist nicht in der Stiftungsverfassung verankert.

Im Haushaltsjahr 2001 standen dem Institut Einnahmen in Höhe von 7,7 Mio. Euro zur Verfügung, darunter 2,7 Mio. Euro, die je zur Hälfte von den Zuwendungsgebern Land und Bund bereit gestellt werden. Die Drittmiteleinnahmen betragen 4,8 Mio. Euro. Hinzu kommen 206 T€ aus Zinserträgen des Stiftungsvermögens und aus Mieteinnahmen. 4,3 Mio. Euro wurden für Personal und 2,4 Mio. Euro für laufende sächliche Ausgaben ausgegeben.¹⁾ Der Anteil der Drittmittel am Budget ist in den vergangenen Jahren stark angestiegen und betrug im Jahr 2001 deutlich mehr als 50 %. Die in den Jahren 2000 bis 2002 eingeworbenen Drittmittel entfielen u. a. zu 33,7 % auf Mittel des Bundes, zu 22,3 % auf Mittel von Wirtschaftsunternehmen, zu 18,2 % auf Mittel von Stiftungen, zu 12,5 % auf Mittel aus sonstiger Forschungsförderung und zu 9,7 auf Mittel der DFG.

Das Institut verfügt über 33,5 Planstellen (30.11.2002). Zwölf Stellen stehen für wissenschaftliches Personal zur Verfügung, darunter elf Laborleiter. 21,5 Stellen sind für nichtwissenschaftliches Personal eingerichtet. Fünf Planstellen für wissenschaftliches Personal sind befristet besetzt. Aus Drittmitteln werden 24 befristete Beschäftigungsverhältnisse für wissenschaftliches Personal finanziert.

Die wissenschaftliche Leitung wird von dem Direktor und dem stellvertretenden Direktor wahrgenommen. Den Gruppenleitern ist für ihren Arbeitsbereich jeweils die wissenschaftliche, organisatorische und finanzielle Verantwortung übertragen. Der Direktor des Instituts ist gleichzeitig auf eine C4-Professur für Tumor- und Infektions-

¹⁾ Die Differenz zwischen Einnahme- und Ausgabeseite ergibt sich nach Auskunft des Instituts durch Unterschiede in der Systematik zwischen den beiden Buchungssystemen Einnahme-/Ausgaberechnung der öffentlichen Haushalte sowie der doppelten Buchführung.

biologie am Fachbereich Humanmedizin berufen. Daneben gibt es zwei weitere gemeinsame Berufungen mit der Universität Frankfurt auf C3-Professuren.

B. Auftrag

Nach der § 2 Abs. 2 der Stiftungsverfassung hat das Chemotherapeutische Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus die Aufgabe, „zum Wohle der Menschen wissenschaftliche Forschungen auf dem Gebiet der chemotherapeutischen und verwandten Wissenschaften zu betreiben und diese zu fördern, besonders das zur Pflege dieser Wissenschaften gegründete Forschungsinstitut zu betreiben und auszubauen. Zur Verfolgung ihrer Zwecke kann die Stiftung mit anderen wissenschaftlichen Instituten und Anstalten sowie mit chemischen und anderen Fabriken in Verbindung treten, auch anderen Instituten usw. Zuwendungen machen und alle Maßnahmen treffen, welche die Erfüllung ihrer Aufgaben mittelbar oder unmittelbar fördern.

Die Zwecke können insbesondere durch die Zusammenarbeit mit anderen Forschungseinrichtungen, wie beispielsweise einer Universität oder Hochschule gefördert werden, welche folgende Ziele verfolgen:

- den wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch
- gemeinsame Forschungsvorhaben mit dem „Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus“
- die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses sowie
- die Ermöglichung der wechselseitigen Nutzung von Einrichtungen.

Über die Vergabe der Stiftungsmittel entscheidet der Vorstand der Stiftung.“

C. Forschungs- und Arbeitsleistungen

Der neue Direktor hat seit 1998 das Institut in thematischer und personeller Hinsicht neu ausgerichtet. Seitdem liegt der Schwerpunkt der Forschung auf der Erkenntnis-

gewinnung über Mechanismen der Tumorentstehung und über Virusinfektionen sowie auf der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krebs und HIV, mit dem Ziel, Forschungsergebnisse in klinische Anwendungen umzusetzen (Translatorische Forschung). Mit der vorgenommenen Neuausrichtung wurde in wenigen Jahren eine bemerkenswerte Steigerung der Forschungsleistungen erzielt. Dies äußert sich vor allem in der starken Steigerung des Drittmittelvolumens.

Im Rahmen der Forschungsausrichtung des Instituts leisten die elf Arbeitsgruppen überwiegend gute, zum Teil auch sehr gute Arbeit in der biomedizinischen Grundlagenforschung. Hervorzuheben sind die Arbeiten der Arbeitsgruppe „Corepressor-komplexe als Regulatoren von Zelldifferenzierung und Tumorentstehung“. Sie zeichnen sich durch Erfolg versprechende Projekte im Rahmen der translatorischen Forschung aus. Dies gilt in vergleichbarer Weise für die Arbeiten im Bereich „Immuntherapie der HIV-Infektion mit genetisch modifizierten Zellen“. Noch nicht überzeugend sind dagegen die Arbeiten im Bereich „Regulationsmechanismen des programmierten Zelltods (Apoptose)“, sowie im Bereich „Vektoren für die Gentherapie und Impfstoffentwicklung“. In den übrigen Bereichen wird überwiegend gute Arbeit geleistet mit teilweise vielversprechenden Ergebnissen.

Die Publikationstätigkeit ist überwiegend zufriedenstellend bis gut.

Die große Vielfalt der Forschungsthemen in den Arbeitsbereichen muss stärker auf das übergeordnete Forschungsprogramm fokussiert werden. In Hinblick auf das Ziel der translatorischen Forschung ist eine stärkere Konzentration auf klinikrelevante Themen angeraten. In ihrer thematischen Ausrichtung ist die Forschungsarbeit des Georg-Speyer-Hauses in Deutschland nicht singulär.

Es besteht ein Kooperationsvertrag mit der Universität Frankfurt, in dem die Berufung des Direktors auf eine C-4-Stelle und zweier Arbeitsgruppenleiter auf C3-Stellen gemeinsam mit dem Fachbereich Humanmedizin geregelt ist. Das Georg Speyer Haus kooperiert zur Zeit eng mit der Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Rheumatologie des Zentrums für Innere Medizin der Universität Frankfurt. Daneben bestehen Kooperationen mit der Frauenklinik der Universität sowie der onkologi-

schen Abteilung des Krankenhauses Nordwest. Eine Intensivierung dieser Kooperationen sowie der Aufbau von Zusammenarbeiten mit weiteren Kliniken der Universität (z. B. der Infektiologie) ist anzuraten.

Die vom Institut angestrebte Umsetzung von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in klinische Anwendungsstudien gelang bisher erst ansatzweise. Der Anspruch des Instituts, auf dem Gebiet der translatorischen Forschung eine wichtige Position einzunehmen, konnte somit nicht realisiert werden. Ein Grund hierfür sind die nicht ausreichenden Ressourcen. Das Institut kann überregional nur dann Bedeutung erlangen, wenn das vorhandene innovative Potenzial intensiver als bisher genutzt wird und wenn durch Kooperation mit weiteren Kliniken und Institutionen auf dem Gebiet der biomedizinischen Forschung eine Stärkung der translatorischen Forschung gelingt.

Die Pläne des Georg-Speyer-Hauses zur Intensivierung der Ansätze in der translatorischen Forschung sehen eine Erweiterung der biomedizinischen Einrichtungen zu einem Zentrum vor, mit dem das Georg-Speyer-Haus eine Vorreiterrolle in der translatorischen Forschung im Bereich der Tumorbilogie sowie der angewandten Virologie und Gentherapie erreichen will. Die diesbezüglich vorgelegten Pläne zur Gründung des Frankfurter Instituts für Molekulare Medizin und Experimentelle Therapie (FIMMET) sind jedoch noch nicht entscheidungsreif.

Die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Georg-Speyer-Haus ist beispielhaft. Die Mitarbeiter sind hoch motiviert. Es sollten mehr Doktoranden aus der Medizinischen Fakultät in die Arbeit des Instituts einbezogen werden, um auch auf diese Weise die Kooperation zwischen Georg-Speyer-Haus und Medizinischer Fakultät zu fördern.

D. Organisation, Struktur und Ausstattung

Die Organisation in elf relativ autonome Arbeitsgruppen hat einerseits die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit im Georg-Speyer-Haus stark gefördert, andererseits

aber auch zu einer zu starken Diversifizierung der Forschungsspektrums beigetragen.

Der Wissenschaftliche Beirat sollte künftig stärker Einfluss auf die weitere wissenschaftliche Entwicklung und die Erarbeitung der Konzeption für das FIMMET nehmen. Er sollte in der Stiftungsverfassung verankert sein und mindestens ein Mal im Jahr zusammenkommen.

Die Mittel der Grundausrüstung sind deutlich hinter der Entwicklung der Drittmittel zurückgeblieben. Der Wissenschaftsrat empfiehlt, die Grundfinanzierung zu stärken und u. a. eine zusätzliche Stelle für einen Bioinformatiker einzurichten sowie das Personal des Arbeitsbereichs „Regulation des Kern-Zytoplasma-Transports“ um eine Postdoc-Stelle zu ergänzen, um die Doppelbelastung des Arbeitsgruppenleiters, der gleichzeitig ein Projekt innerhalb des nationalen Genomforschungsnetzwerkes koordiniert, auszugleichen. Außerdem ist zur Erhaltung der Fähigkeit des Instituts zur Einwerbung von Drittmitteln eine Verstärkung der Verwaltung um eine Stelle notwendig.

Die gerätetechnische Ausstattung ist angemessen. Eine dringend benötigte Tierversuchsanlage zur Absicherung der Forschungsergebnisse fehlt und ist in den derzeitigen Räumlichkeiten auch nicht unterzubringen. Im Rahmen der weiteren Planungen sollte sie Vorrang haben.

E. Stellungnahme und Förderempfehlung

Das Georg-Speyer-Haus leistet überwiegend gute, zum Teil auch sehr gute Forschungsarbeiten in der biomedizinischen Grundlagenforschung in den Bereichen Tumorbologie sowie angewandte Virologie und Gentherapie. Das Ziel, Ergebnisse der Grundlagenforschung in klinische Projekte umzusetzen, konnte bisher jedoch nur ansatzweise erreicht werden. Außerdem sieht der Wissenschaftsrat das Alleinstellungskriterium als nicht erfüllt an. Im Vergleich zu anderen auf dem Forschungsgebiet tätigen Einrichtungen nimmt das Georg-Speyer-Haus keine herausgehobene Position im Bereich der translatorischen Forschung ein. Dies gilt auch hinsichtlich der the-

matischen Ausrichtung auf die beiden Forschungsgebiete Tumorbiologie und Virusforschung. Die Forschungsthemen sind stark diversifiziert und bedürfen einer Konzentration. Der Wissenschaftsrat sieht daher zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine überregionale Bedeutung und kein gesamtstaatliches wissenschaftspolitisches Interesse an der Förderung des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts, Georg-Speyer-Haus. Der Wissenschaftsrat empfiehlt das Institut nicht zur Aufnahme in die gemeinsame Förderung durch Bund und Länder nach der Ausführungsvereinbarung Forschungseinrichtungen.

Mit Blick auf die im Kern vielversprechende Perspektive für die wissenschaftliche Weiterentwicklung des Georg-Speyer-Hauses sollten Institut und Zuwendungsgeber so rasch wie möglich ein prüfungsfähiges Konzept erarbeiten. In diesem Zusammenhang sollte auch geprüft werden, ob eine Integration des Instituts in die Hochschule in Frage kommt.

ANLAGE

**Bewertungsbericht zum
Chemotherapeutischen Forschungsinstitut
Georg-Speyer-Haus, Frankfurt am Main**

<u>Inhalt</u>	<u>Seite</u>
Vorbemerkung	11
A. Darstellung	12
I. Entwicklung, Ziele, Aufgaben	12
II. Arbeitsschwerpunkte	13
III. Organisation und Ausstattung	16
IV. Veröffentlichungen und Tagungen	21
V. Kooperationen, Beteiligung an der Lehre und der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses	23
VI. Künftige Entwicklung	26
B. Bewertung	28
I. Zur wissenschaftlichen Bedeutung	28
II. Zu den Arbeitsgruppen	30
III. Zur Organisation und Ausstattung	42
IV. Zu den Veröffentlichungen	44
V. Zu den Kooperationen sowie zur Beteiligung an der Lehre und an der Nachwuchsförderung	45
VI. Zusammenfassende Bewertung	46
Anhang 1-5	50

Vorbemerkung

Der vorliegende Bewertungsbericht zum Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus ist in zwei Teile gegliedert. Der darstellende Teil ist mit dem Institut abschließend auf die richtige Wiedergabe der Fakten abgestimmt worden. Der Bewertungsteil gibt die Einschätzung der wissenschaftlichen Leistungen, Strukturen und Organisationsmerkmale wieder.

A. Darstellung

A.I. Entwicklung, Ziele, Aufgaben

Das Chemotherapeutische Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus wurde 1906 von Franziska Speyer zu Ehren ihres verstorbenen Mannes, des Bankiers Georg Speyer, als Stiftung des privaten Rechts gegründet, um eine Forschungsstätte für Paul Ehrlich, den ersten Direktor des Instituts, zu schaffen. Die Stiftungsverfassung bestimmt als Zweck der Stiftung die wissenschaftliche Forschung auf den Gebieten der Chemotherapie und verwandte Wissenschaften, die dem Fortschritt der Biomedizin dienen. Es werden ausschließlich und unmittelbar gemeinnützige Zwecke verfolgt.

Die Hauptarbeitsrichtungen des Georg-Speyer-Hauses umfassen die Grundlagenforschung auf den Gebieten der Tumorbilogie, der angewandten Virologie und der Gentherapie. Diese Gebiete werden mit modernen molekular- und zellbiologischen Methoden erforscht, um neue therapeutische Strategien abzuleiten.

Seit dem Jahr 1998 hat das Institut eine thematische und personelle Neuausrichtung erfahren. Vor diesem Zeitpunkt stand die Katalogisierung und Charakterisierung verschiedener HIV-Stämme im Vordergrund der Arbeiten. Jetzt liegt der Schwerpunkt der Forschung auf der Erkenntnisgewinnung über Mechanismen der Tumorentstehung und über die Virusinfektion sowie auf der Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krebs und HIV. Nach Angaben des Instituts kommt dabei dem Ziel, die Forschungsergebnisse in klinische Anwendungen umzusetzen (Translatorische Forschung), vorrangige Bedeutung zu. Das Hauptgewicht der Arbeiten liegt in der Forschung.

Die beiden Forschungsschwerpunkte Tumorbilogie und Infektionsbiologie gliedern sich in vier Projektbereiche, in die elf Laborgruppen integriert sind:

- Mechanismen der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung
- Interferenz mit Komponenten der Signalübertragung

- Retrovirale Vektoren in der Therapie von Tumoren, Erb- und Infektionskrankheiten
- Entwicklung neuer molekularer Therapieansätze für die HIV-Infektion

Grundlage für die Auswahl der gegenwärtigen Arbeitsthemen ist die prinzipielle Ausrichtung des Instituts, die seinerzeit mit dem Stiftungsvorstand, den institutionellen Förderern und dem Direktor festgelegt wurde. Danach erfolgte die Besetzung der Gruppenleiterstellen nach wissenschaftlicher Qualität der Kandidaten und in Hinblick auf die Kompatibilität ihrer Forschungsgebiete mit den übergeordneten Zielen des Georg-Speyer-Hauses. Von derzeit elf Forschungsgruppen wurden acht seit 1998 neu errichtet, drei wurden beibehalten. Eine Gruppenleiterstelle wird zur Zeit aus Drittmitteln finanziert. Die Arbeitsgruppen finanzieren sich überwiegend selbst durch Drittmittel. Die Auswahl der Forschungsförderungs-Organisationen, die Themen und Abfassung der Forschungsanträge und die Verwendung der eingeworbenen Mittel liegen in der Verantwortung der Forschungsgruppenleiter. Die Anträge werden allerdings vor ihrer Einreichung auf Kompatibilität mit den Zielen des Instituts überprüft.

Die Hauptinteressenten an der Arbeit des Georg-Speyer-Hauses sind die „biomedical research community“, die Pharmaindustrie, Kliniker und Wissenschaftsadministratoren. Daneben sind betroffene Patienten an den Arbeitsergebnissen des Instituts interessiert.

A.II. Arbeitsschwerpunkte

Die Forschungsarbeiten am Georg-Speyer-Haus zur Tumor- und Infektionsbiologie werden in vier Projektbereichen von elf Arbeitsgruppen durchgeführt.

Mechanismen der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung

Im Mittelpunkt dieses Forschungsprogramms stehen die Vorgänge der Abweichungen von normalen zellulären Regulationen, die zu pathophysiologischen Erscheinungen führen können. Die molekularen Mechanismen, die Zellwachstum und Differenzierung regulieren, sind häufig auf verschiedenen Ebenen gestört. Mutationen können die Funktionsfähigkeit von Rezeptoren, Signalübertragungsproteinen oder Transkriptionsfaktoren beeinträchtigen und damit zur Expression von Genen führen, die die ungehinderte Proliferation ermöglichen, die Differenzierung blockieren oder

die Eliminierung von entarteten Zellen durch Apoptose (programmierten Zelltod) verhindern. Das molekulare Verständnis der koordinierten Kontrolle dieser Vorgänge bildet die Grundlage für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Die Arbeitsgruppe *Signalvermittlung und Transkriptionsregulation durch den JAK/STAT Signalweg* beschäftigt sich mit der Funktion und dem Zusammenspiel von Molekülen, die Signaltransduktion und Transkriptionsregulatoren regulieren und die eine Rolle bei der Zellteilung und Tumorgenese von Brustkrebs spielen. Außerdem wird die Regulation von Genen untersucht, die beim Prozess der Metastasierung eine zentrale Rolle spielen.

Die Arbeiten der Arbeitsgruppe *Regulationsmechanismen des programmierten Zelltods (Apoptose)* beschäftigen sich insbesondere mit der Aufklärung der Signalübertragungswege der Regulatoren der Apoptose und der Suche nach neuen anti-apoptotischen Molekülen, die insbesondere für das Überleben von Tumorzellen eine wichtige Rolle spielen.

Im Mittelpunkt der Forschungen der Arbeitsgruppe *Regulation des Kern-Zytoplasma-Transportes* stehen Untersuchungen zu den Transportmechanismen, die für die Ausschleusung von viraler und zellulärer RNA aus dem Zellkern in das Zytoplasma verantwortlich sind. Dieser RNA-Transport ist wesentlich für die Vermehrung von Viren und stellt einen geeigneten Angriffspunkt für antivirale Strategien dar. Ein zweiter Forschungsschwerpunkt der Gruppe ist die Identifizierung und funktionelle Analyse von Genen, die bei der Krebsentstehung eine Rolle spielen. Solche Gene könnten als diagnostische oder prognostische Marker dienen und potenzielle Ziele für therapeutische Strategien darstellen.

Interferenz mit Komponenten der Signalübertragung

Ziel der Arbeiten der Arbeitsgruppen dieses Forschungsschwerpunktes ist es, Strategien und Moleküle zu entwickeln, die auf den verschiedensten Ebenen mit Signalen interferieren, die an der Transformation beteiligt sind. Sie verfolgen das Ziel, Tumorzellen entweder zu eliminieren oder ihren transformierten Phänotyp zu neutralisieren. Die molekulare Charakterisierung der Komponenten der Signalkaskaden, das Verständnis der Interaktionen und das der Konsequenzen ihrer Aktivierung erschließt vollkommen neue Möglichkeiten zum gezielten Eingreifen.

Die Arbeiten der Arbeitsgruppe *Wachstumsfaktor-Rezeptoren als Zielstrukturen für die Krebs-Immuntherapie* beschäftigen sich mit Transmembranrezeptoren, die durch Überexpression zur Tumorentstehung beitragen. Diese Moleküle sind von außen zugänglich, d. h. Wirkstoffe können ihre Funktion über die extrazellulären Domänen dieser Rezeptoren entwickeln. Es werden hochwirksame rekombinante Proteine konstruiert, die selektiv an Tumorzellen binden und diese abtöten können, oder durch spezifische Aktivierung des Immunsystems antitumorale Effektorfunktionen mobilisieren.

Die Arbeitsgruppe *Signaltransduktionswege in normalen und in Tumorzellen* sucht durch den Einsatz komplexer Selektions- und Analysesysteme spezifisch interagierende, kurze Peptide zu identifizieren, die die Aktivierung der Wachstumsfaktorrezeptoren verhindern, indem sie entweder deren extrazelluläre Ligandenbindungsstelle

oder kritische Bereiche ihrer für die Signalleitung essentiellen intrazellulären Domäne blockieren. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Identifizierung und funktionelle Charakterisierung neuer Gene, die bei der Differenzierung von Zellen des Brustdrüsenepithels eine Rolle spielen.

Ziel der Arbeiten der Arbeitsgruppe *Corepressorkomplexe als Regulatoren von Zelldifferenzierung und Tumorentstehung* ist zum einen die Untersuchung des Einflusses von Histon-Deacetylasen auf Hemmung bzw. Aktivierung der Transkription bestimmter Gene sowie die Aufklärung des genauen Wirkmechanismus und der Spezifität von Histon-Deacetylase-Inhibitoren. In Krebszellen ist die Aktivität von Histon-Deacetylasen dereguliert. Die Hemmung dieser Enzyme durch niedermolekulare Verbindungen kann einen drastischen Einfluss auf den Phänotyp von Tumorzellen haben. Derzeit werden auf der Basis der Forschungsergebnisse der Arbeitsgruppen neue Konzepte der Krebstherapie klinisch erprobt.

Retrovirale Vektoren in der Therapie von Tumoren, Erb- und Infektionskrankheiten

Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung und Anwendung neuer gentherapeutischer Ansätze, basierend auf den Erkenntnissen der modernen molekularen Pathogenese-Forschung.

Die Arbeitsgruppe *Ansätze zur molekularen Therapie von Erkrankungen des Blutsystems* beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit Arbeiten zur Korrektur von genetischen Defekten in Blutzellen von Patienten mit chronischer Granulomatose (CGD). Retrovirale Vektoren werden eingesetzt, um in hämatopoetische Stammzellen aus CGD-Patienten eine normale Kopie des defekten Gens einzubringen. Nach Reinfusion der genetisch korrigierten Zellen in den Patienten sollen diese zur normalen Entwicklung der Hämatopoese beitragen und zu einer Aufhebung der Krankheitssymptome führen. Nach erfolgreichem Abschluss der präklinischen Arbeiten wurde im Juni 2002 eine Phase I Studie in Kooperation mit der Abteilung für Hämatologie/Onkologie des Universitätsklinikums Frankfurt gestartet. Weitere Ziele schließen die Etablierung neuer Marker- und Suizidgenkonstrukte ein, die einen wichtigen Beitrag zur Erhöhung der Sicherheit gentherapeutischer Ansätze leisten sollen.

Die Arbeitsgruppe *Vektoren für die Gentherapie und Impfstoffentwicklung* beschäftigt sich mit der Entwicklung von Vektoren, die Zielzellen spezifisch erkennen und selektiv transduzieren. Dieses Therapiekonzept verfolgt den in vivo Gentransfer, d. h. das Einbringen eines oder mehrerer Gene in einen lebenden Organismus. Dies soll erreicht werden durch die Entwicklung neuer retroviraler Vektoren, die durch Modifikation der viralen Hüllproteine mit veränderter Zielzellspezifität versehen werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeiten liegt in der Charakterisierung entsprechender Vektoren mit hoher Spezifität für Zellen des Immunsystems, die therapeutisch zur Behandlung von HIV-Infektionen und T-Zell-Lymphomen eingesetzt werden können.

Entwicklung neuer molekularer Therapieansätze für HIV-Infektion

Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung neuer Gentherapien und Vakzinierungsstrategien gegen HIV-Infektionen.

In der Arbeitsgruppe *HIV und das mononukleäre Phagozytensystem (MPS)* werden zum einen mittels Chip-Technologie Genexpressionsanalysen durchgeführt, um zelluläre Gene zu identifizieren, die die HIV-Infektion hemmen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von Trägersystemen für den gezielten Transport von Wirkstoffen in virusinfizierte Zellen. Bei diesen supramolekularen Systemen handelt es sich um Nanopartikel auf Biopolymerbasis, die mit Antisense-Wirkstoffen (z.B. ODN's oder RNAi) gegen HIV-1 beladen werden. Daneben werden mit Antikörpern gekoppelte Nanopartikel entwickelt, um zellspezifisch Wirkstoffe in bestimmte Zielzellen einzuschleusen.

Die Arbeitsgruppe *Neue Strategien gegen HIV* beschäftigt sich mit der Identifizierung und Charakterisierung konservierter viraler und zellulärer Proteindomänen, die für die Infektion von Zellen mit HIV essentiell sind, um daraus basierend auf der Phage display-Technologie neue „entry“-Inhibitoren anzuleiten. Darüber hinaus werden Epitope für HIV-neutralisierende Antikörper aus Seren von Patienten mit nicht progredienter HIV-Infektion identifiziert. Diese Immunogene dienen als Ausgangspunkt für die Entwicklung therapeutischer und prophylaktischer Vakzine gegen HIV.

Hauptschwerpunkt der Arbeitsgruppe *Immuntherapie der HIV-Infektion Zellen* ist die Entwicklung einer neuen Zelltherapie mit genetisch gegen die HIV-Infektion geschützten T-Zellen. Es ist hierbei der Gruppe erstmals gelungen, ein antivirales Gen, das den Eintritt von HIV in die Zelle effektiv hemmt, zu generieren. Außerdem arbeitet die Gruppe an der molekularen Virologie von Arenaviren und der Gentherapie maligner Hirntumoren.

A.III. Organisation und Ausstattung

Organisation

Das Institut ist eine rechtsfähige Stiftung bürgerlichen Rechts. Sie unterliegt der Aufsicht durch die Stadt Frankfurt. Die Organe der Stiftung sind der Vorstand, das Direktorium und der Wissenschaftliche Beirat.

Vorstand

Dem Vorstand gehören sieben Personen an, ein Vertreter der Stifterfamilie, der Direktor des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts, je ein entsandter Vertreter

des zuständigen Landesministerium bzw. Bundesministerium und drei weitere Mitglieder. Satzungsgemäß soll eines dieser Mitglieder dem Richteramt bzw. dem Kaufmann- oder Bankiersstand angehören. Der stellvertretende Direktor des Georg-Speyer-Hauses nimmt als ständiger Gast (ohne Stimmrecht) an den Sitzungen teil. Die Mitglieder des ehrenamtlich tätigen Vorstands wählen aus ihrer Mitte einen Vorsitzenden und dessen Stellvertreter. Die Amtszeit der Mitglieder des Vorstands beträgt sechs Jahre. Wiederwahl ist zulässig. Laut Satzung wird der Vertreter der Stifterfamilie, sofern er ein Verwandter oder Verschwägerter der Stifterin ist, auf Lebenszeit gewählt. Der Vorstand verwaltet die Stiftung und vertritt die Stiftung gerichtlich und außergerichtlich mit mindestens zwei seiner Mitglieder, von denen eines der Vorsitzende oder Stellvertretende Vorsitzende sein muss. Der Stiftungsvorstand berät die Leitung des Georg-Speyer-Hauses in wichtigen Angelegenheiten und fasst Beschlüsse. So wurden die wissenschaftlichen und strukturellen Ziele des Georg-Speyer-Hauses vom Stiftungsvorstand diskutiert und verabschiedet. Er informiert sich vierteljährlich über die Aktivitäten der Forschungsgruppen und aktuellen Entwicklungen des Hauses. Der Vorstand verabschiedet einen Jahresbericht und eine Jahresrechnung.

(1) Direktorium

Der Direktor führt die laufenden Geschäfte. Er leitet die durch die Verfassung der Stiftung vorgesehenen Forschungen und beauftragt die wissenschaftlichen Mitarbeiter mit den einzelnen Forschungsaufgaben. Er überwacht die Verwaltung. In dieser Tätigkeit ist er dem Stiftungsvorstand verantwortlich. Der Direktor kann gleichzeitig Lehrstuhlinhaber an einer Universität sein. Er wird unterstützt von dem stellvertretenden Direktor.

(2) Wissenschaftlicher Beirat

Der Wissenschaftliche Beirat ist nicht in der Satzung verankert. Er besteht aus sieben anerkannten Wissenschaftlern aus Deutschland und dem Ausland. Die Mitglieder werden vom Vorstand auf Vorschlag des Direktors für vier Jahre berufen; Wiederwahl ist möglich. Der Wissenschaftliche Beirat wählt aus seiner Mitte einen Vor-

sitzenden. Er berät die Stiftung in wissenschaftlichen Fragen, nimmt Stellung zur Qualität der Arbeitsgruppen und gibt Empfehlungen zur Strukturentwicklung der Stiftung ab. Der Wissenschaftliche Beirat tagt alle zwei Jahre; zuletzt ist er 1999 und 2001 zusammen getreten. Er berichtet dem Stiftungsvorstand über seine Begutachtung.

(3) Das Institut

Das Georg-Speyer-Haus gliedert sich in zwei wissenschaftliche Bereiche mit vier Forschungsschwerpunkten und elf Arbeitsgruppen sowie den Bereich Finanzen/Administration. Die Arbeitsgruppenleiter tragen weitgehend die wissenschaftliche, organisatorische und finanzielle Verantwortung für die Durchführung ihrer Projekte. Außerdem ist die Organisation des Instituts durch eine Verzahnung der Arbeitsgruppen gekennzeichnet. Das Gruppenleitergremium trifft sich einmal monatlich mit der Direktion und der Verwaltung zur Regelung von Institutsangelegenheiten. Nach Angaben des Instituts hat sich das Organisationskonzept, das eine weitgehende Autonomie der Arbeitsgruppen in Bezug auf wissenschaftliche Initiative, Finanzierung und Anleitung von Mitarbeitern vorsieht, bewährt und zu einer deutlichen Steigerung der Drittmittelwerbung sowie der aus Drittmitteln finanzierten Beschäftigten geführt.

Ausstattung

Das Georg-Speyer-Haus verfügt über ein Stiftungsvermögen von 3,5 Mio. Euro (Stand: 31.12. 2001). Der Jahresabschluss weist für das Jahr 2001 Einnahmen in Höhe von 7,7 Mio. Euro aus. Von den Zuwendungsgebern wurden 2,7 Mio. Euro zur Verfügung gestellt. Aufgrund einer Finanzierungsvereinbarung werden die Zuwendungen je zur Hälfte vom Bund und vom Land getragen. Hinzu kommen Drittmittel in Höhe von 4,8 Mio. Euro²⁾ (inklusive Lizenzeinnahmen von 471,5 T€) sowie 206 T€ aus Zinserträgen des Stiftungsvermögens und aus Mieteinnahmen. Für Personalausgaben wurden 4,3 Mio. Euro und für laufende sächliche Ausgaben 2,4 Mio. Euro

²⁾ Laut Drittmittelverteilung, Anhang 4.

aufgewendet.³⁾ Die Summe der Drittmittel enthält Mittel für Projektfinanzierungen des Bundes in Höhe von 1,5 Mio. Euro.

Der Anteil der Drittmittel am Budget ist in den vergangenen Jahren stark angewachsen; mehr als die Hälfte des Etats sind Drittmittel. Im Jahr 2002 sind die Drittmitteleinnahmen weiter auf 5,9 Mio. Euro gestiegen. Die Lizenzeinnahmen betragen 243,9 T€.

Der größte Anteil der in den Jahren 2000 bis 2002 (Stand 30.11.2002) eingeworbenen Drittmittel entfällt mit 33,7 % auf Mittel des Bundes. 22,3 % der Mittel stammen von Wirtschaftsunternehmen, 18,2 % von Stiftungen und 12,5 % aus sonstiger Forschungsförderung. 9,7 % der Mittel entfallen auf die Deutsche Forschungsgemeinschaft. Gegenüber 2000 hat sich der Anteil der vom Bund eingeworbenen Mittel fast verdreifacht. Zu berücksichtigen ist, dass ab Juni 2001 die Projektmittel für die Projektkoordination am Standort Frankfurt im Kompetenznetz Krebs des vom BMBF geförderten Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) enthalten sind. Die von der DFG eingeworbenen Mittel wurden mehr als verdoppelt. Die Drittmitteleinwerbungen verteilen sich relativ gleichmäßig auf die einzelnen Laborgruppen. Die größten Anteile entfallen auf die Arbeitsgruppe *Signaltransduktionswege in normalen und in Tumorzellen* mit 15,9 % und *Ansätze zur molekularen Therapie von Erkrankungen des Blutsystems* mit 8,7 %. Die beiden Arbeitsgruppen, die nur bis zum Jahre 2001 existierten sowie die Arbeitsgruppe, die erst im Jahr 2001 ihre Arbeit aufgenommen hat, sind an der Einwerbung nur in geringem Umfang beteiligt. Mit 34,8 % entfällt ein großer Anteil der Drittmitteleinwerbungen auf laborübergreifende Projekte. Hierzu zählt u. a. auch die Projektkoordination innerhalb des NGFN (vgl. Übersicht über die Drittmittelverteilung und Drittmittelgeber im Anhang 4).

Gemäß Wirtschaftsplan verfügt das Institut über 33,5 Planstellen (Stand 30.11.2002). Von diesen Planstellen stehen zwölf für wissenschaftliches Personal, darunter elf Laborleiter (einschließlich Direktor, stellv. Direktor und leitende Wissenschaftlerin), und 21,5 Stellen für nichtwissenschaftliches Personal zur Verfügung. Ein Laborleiter

³⁾ Die Differenz zwischen Einnahme- und Ausgabeseite ergibt sich nach Auskunft des Instituts durch Unterschiede in der Systematik zwischen den beiden Buchungssystemen Einnahme-/Ausgaberechnung der öffentlichen Haushalte sowie der doppelten Buchführung.

kann vorübergehend aus eingeworbenen Drittmitteln finanziert werden. Von den zwölf Planstellen für wissenschaftliches Personal sind fünf befristet besetzt.

Außerdem verfügt das Institut über 22 mit je zwei Personen besetzte Stellen (Doktoranden), von denen sieben aus institutionellen Mitteln finanziert werden. Ferner stehen dem Institut 24 drittmittelfinanzierte Beschäftigungsverhältnisse zur Verfügung. Insgesamt stehen 58 Beschäftigungsverhältnisse für wissenschaftliches Personal zur Verfügung. Die Zahl der Mitarbeiter am Institut beträgt insgesamt einschließlich Drittmittelpersonal 112 (ohne Diplomanden).

28 wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts sind promoviert, fünf Gruppenleiter darüber hinaus habilitiert. Zwei leitende Wissenschaftler des Georg-Speyer-Hauses wurden in den vergangenen Jahren auf Professuren an auswärtige Universitäten berufen.

Von den 33 promovierten wissenschaftlichen Mitarbeitern sind 23 (69,7 %) jünger als 40 Jahre; zehn (30,3 %) sind zwischen 40 und 50 Jahre alt. Da in den letzten Jahren neue Arbeitsgruppen eingerichtet wurden und eine personelle Neuausrichtung stattgefunden hat, sind 30 Stelleninhaber weniger als fünf Jahre am Institut beschäftigt, einer zwischen zehn und 15 Jahren und drei 15 bis unter 20 Jahre.

Die Stellen für wissenschaftliche Mitarbeiter werden national und international ausgeschrieben. Dies hat nach Angaben des Instituts dazu geführt, dass Wissenschaftler aus vielen Ländern am Georg-Speyer-Haus tätig sind. Für Nachwuchsgruppenleiterstellen werden ebenfalls internationale Ausschreibungen durchgeführt. Die Stellen werden nach Abstimmung mit den leitenden Wissenschaftlern des Georg-Speyer-Hauses besetzt.

Das Georg-Speyer-Haus nutzt einen Gebäudekomplex mit einer Gesamtnutzfläche von 4.710 m², der dem Institut von der Stadt Frankfurt zur Verfügung gestellt wurde und in den Jahren 1995 bis 1997 aus Mitteln des Landes und des Bundes grundsaniiert wurde. Von der gesamten Fläche sind 1.126 m² als Laborfläche nutzbar. Die restliche Fläche verteilt sich unter anderem auf Büros (626 m²), Flure (1.133 m²),

Technikräume (625 m²), Bibliothek und Hörsaal (414 m²). Die Laboratorien genügen den Sicherheitsstufen S1, S2, S3 sowie L2 und L3. Ferner verfügt das Institut über ein Radionuklidlabor und über eine Einrichtung zur Haltung von Mäusen. Ein weiterer Gebäudekomplex auf dem Gelände des Georg-Speyer-Hauses ist baufällig und soll im Mai 2003 abgerissen werden, um Platz für neue Laborräume zu schaffen.

Das Institut beurteilt die Ausstattung der Laboratorien als gut. Es weist jedoch darauf hin, dass die Kapazitäten der vorhandenen Labor- und Büroräume nach dem starken Anstieg der Zahl der Beschäftigten voll ausgelastet sind. Auch die Ausstattung mit institutionellen Mitteln habe mit dem Wachstum des Instituts in den vergangenen Jahren nicht Schritt gehalten, so dass alle institutionellen Mittel für die Aufrechterhaltung der Funktionsfähigkeit des Instituts verwendet werden müssten. Es stünden kaum disponible Mittel zur Verfügung, um auf unvorhergesehene Entwicklungen reagieren zu können.

Im Bereich der Finanzverwaltung und der Administration ist es nach Angaben des Georg-Speyer-Hauses gelungen, den steigenden Anforderungen der Mittelverwaltung und Personalplanung gerecht zu werden. Im Jahr 2002 wurde die Kosten-Leistungs-Rechnung eingeführt. Der Wirtschaftsplan 2003 wurde erstmals in Form eines Programmbudgets erstellt.

A.IV. Veröffentlichungen und Tagungen

Im Zeitraum 2000 bis 2002 (Stand 30.11.2002) erschienen von Wissenschaftlern des Georg-Speyer-Hauses drei Monographien, zehn Beiträge zu Sammelwerken und 108 Aufsätze in referierten Zeitschriften. Elf Aufsätze erschienen in nichtreferierten Zeitschriften. Gegenüber 2000 ist ein Anstieg der Printveröffentlichungen um rd. 64 % festzustellen. Wissenschaftler des Instituts haben in den vergangenen drei Jahren rund 200 Vorträge und Posterpräsentationen auf nationalen und internationalen wissenschaftlichen Kongressen und Symposien gehalten, von denen 17 als Abstract in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht wurden. Das Georg-Speyer-Haus veranstaltet selbst größere wissenschaftliche Veranstaltungen, die halbjährlich stattfindenden sogenannten Schwerpunkttage. Sie werden von den Arbeitsgruppenleitern

organisiert und bringen ausgewiesene Experten einer Forschungsrichtung zu einem international besetzten zweitägigen Symposium im Georg-Speyer-Haus zusammen. Die Zahl der Teilnehmer dieser Tagungen lag jeweils zwischen 120 und 145. Daneben sind Wissenschaftler des Georg-Speyer-Hauses an verantwortlicher Stelle an der Organisation von internationalen Meetings und Symposien beteiligt.

In den vergangenen drei Jahren waren Mitarbeiter der Arbeitsgruppen 116 mal auf auswärtigen Tagungen (einschließlich Gastseminare) auf Kosten des Veranstalters eingeladen. Darüber hinaus wurden auf internationalen Tagungen und Jahreskongressen einschlägiger medizinischer und biomedizinischer Gesellschaften 138 Vorträge und Posterpräsentationen von Mitarbeitern der Arbeitsgruppen gehalten.

Ein Transfer der Arbeitsergebnisse erfolgt auch durch Gastseminarveranstaltungen an verschiedenen Universitäten.

Für eine breitere Öffentlichkeit wurde erstmals im Jahr 2002 eine öffentliche Informations- und Diskussionsveranstaltung zur Situation der Krebsforschung mit Vertretern aus Finanzwirtschaft, Deutschem Krebsforschungszentrum, Max Planck Institut, Universitätsklinik und dem Georg-Speyer-Haus durchgeführt. Darüber hinaus veranstaltete das Georg-Speyer-Haus eine Informationsveranstaltung zum Nationalen Genomforschungsnetz (NGFN) mit 60 auswärtigen Teilnehmern und den am NGFN beteiligten Wissenschaftlern. Einer breiteren Öffentlichkeit werden die Arbeitsergebnisse des Instituts auch in Form von jährlichen Schülervorlesungsreihen sowie Laborpraktika für Schüler der gymnasialen Oberstufe vermittelt.

Als weitere Form der Veröffentlichung seiner Arbeitsergebnisse nutzt das Georg-Speyer-Haus das Internet mit einem eigenen WWW-Server unter der Adresse www.georg-speyer-haus.de.

Von Wissenschaftlern des Instituts wurden im Zeitraum von 2000–2002 drei Patente erworben, weitere acht sind angemeldet.

A.V. Kooperationen, Beteiligung an der Lehre und der Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Kooperation mit der Universität

Zwischen dem Georg-Speyer-Haus und der Universität Frankfurt bestehen Kooperationsverträge, die die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Molekularen Infektions- und Tumorbio­logie des Menschen vertiefen sollen. Diese Zusammenarbeit soll sich auf wissenschaftlichen Erfahrungsaustausch, gemeinsame Forschungsvorhaben, die Wahrnehmung von Lehraufgaben und die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses, die wechselseitige Nutzung von Einrichtungen, die dienstrechtliche Stellung und die Berufung des Direktors in das Forschungsinstitut beziehen

Die Kooperation zwischen dem Georg-Speyer-Haus und der Universität findet ihren Ausdruck im Wesentlichen auch in gemeinsamen Berufungen. Der Direktor des Instituts ist gleichzeitig auf eine C4-Professur für Tumor- und Infektionsbiologie am Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt berufen. Im Jahr 2001 wurde ein leitender Wissenschaftler am Georg-Speyer-Haus im Wege der gemeinsamen Berufung mit der Universität Frankfurt auf eine C3-Professur - ebenfalls am Fachbereich Humanmedizin der Universität - berufen. Eine weitere gemeinsame Berufung auf eine C3-Professur für angewandte Virologie und Gentherapie wurde in die Wege geleitet und ist mittlerweile abgeschlossen. Die Wissenschaftler wurden in einem regulären Berufungsverfahren ausgewählt und vom Fachbereichsrat und dem Senat der Universität bestätigt. Um ihren Aufgaben als Gruppenleiter am Georg-Speyer-Haus gerecht zu werden, ist ihr Lehrdeputat deutlich reduziert. Die Zusammenarbeit mit universitären Instituten in der Lehre konzentriert sich im Wesentlichen auf die Betreuung und Durchführung von Diplom- und Doktorarbeiten. Außerdem werden Spezialvorlesungsreihen zu ausgewählten Themen der molekularen Medizin und ein Praktikum für Studenten der Biochemie angeboten.

In Hinblick auf die zentrale Rolle von Ärzten bei der Umsetzung neuer therapeutischer Prinzipien, die sich aus neuen Erkenntnissen der molekularen Medizin ergeben, engagiert sich das Georg-Speyer-Haus nach eigener Darstellung bei der Aus-

bildung von Ärzten und bietet Vorlesungen und praktische Ausbildungsprojekte zusammen mit den Professoren des Universitätsklinikums an.

Ferner gibt es regelmäßig vom Georg-Speyer-Haus organisierte Fortbildungsveranstaltungen, die allen Interessierten offen stehen.

Einmal wöchentlich findet eine Vortragsveranstaltung gemeinsam mit der medizinischen Fakultät statt.

Daneben bestehen vielfältige Kooperationsvereinbarungen mit Firmen der pharmazeutischen Industrie. Es werden Finanzierungsmöglichkeiten durch die Zusammenarbeit mit den Pharmaunternehmen genutzt. Weitere wichtige Kooperationspartner des Instituts in Forschung und Entwicklung sind das Paul-Ehrlich-Institut in Langen, das Frankfurter Krankenhaus Nordwest, das Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitätsklinik Frankfurt, Kinderkliniken in London und Zürich, die Universitätsklinik Hamburg, das Heinrich-Pette-Institut in Hamburg, die Universität Tel Aviv, die Université Louis Pasteur in Straßbourg, das Tata Memorial Centre in Bombay, Indien sowie das MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen und WHO-UNAIDS.

Die Zusammenarbeit des Verbundes von Arbeitsgruppen am Standort Frankfurt (Georg-Speyer-Haus, Universitätsklinikum, Paul-Ehrlich-Institut, Krankenhaus Nordwest und Biozentrum der Universität Frankfurt) im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes hat nach Angabe des Instituts zu einer wachsenden Kooperation zwischen den beteiligten Arbeitsgruppen, aber auch mit weiteren Standorten des Kompetenznetzes NGFN geführt.

Im Rahmen der EU (5. FTE-Rahmenprogramm) sind Arbeitsgruppen des Instituts an zwei Verbundprojekten mit Teilprojekten beteiligt. Die Teilnahme am 6. Rahmenprogramm wird angestrebt.

Eine weitere Form der Kooperation entspringt aus der Tätigkeit als Gast an in- und ausländischen wissenschaftlichen Institutionen. Elf Gastaufenthalte, teilweise zwischen einem und mehreren Monaten, sind zu verzeichnen.

In den vergangenen drei Jahren haben elf Wissenschaftler und weitere Mitarbeiter des Instituts 39 Lehrveranstaltungen insbesondere an der Universität Frankfurt, aber auch an den Universitäten Karlsruhe, Regensburg und Freiburg abgehalten. Hierin enthalten sind auch die vom Georg-Speyer-Haus teilweise in Kooperation mit der Universität Frankfurt durchgeführten Weiterbildungsveranstaltungen für den wissenschaftlichen Nachwuchs.

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Seit dem Jahr 2000 haben drei Mitarbeiter des Georg-Speyer-Hauses eine Habilitation und 13 eine Promotion abgeschlossen. Im selben Zeitraum wurden 18 Diplomarbeiten betreut. Nach Angaben des Instituts ist die Ausbildung und Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ein zentrales Anliegen des Instituts. Deshalb sei das Institut bemüht, den wissenschaftlichen Nachwuchs auf vielfältige Weise zu motivieren und zu fördern. Die persönliche Betreuung der wissenschaftlichen Nachwuchskräfte obliegt den Gruppenleitern. Jedem Doktoranden wird darüber hinaus ein weiterer Wissenschaftler des Instituts als Ko-Betreuer zur Seite gestellt. Unterstützende Maßnahmen werden in institutsübergreifenden Veranstaltungen, die den Zusammenhalt und die Zusammenarbeit der Mitarbeiter fördern sollen, gesehen. So ist die aktive Teilnahme an den Institutsveranstaltungen „Journal Club“ und „Research Meetings“ für alle Mitarbeiter verpflichtend. Im Rahmen eines „Journal Club“ präsentieren Diplomanden, Doktoranden und Postdoktoranden des Georg-Speyer-Hauses wöchentlich neue und wichtige Ergebnisse aus der wissenschaftlichen Literatur. Beim wöchentlichen „Research Meeting“ stellen wissenschaftliche und studentische Mitarbeiter des Georg-Speyer-Hauses ihre Projekte und Arbeitsergebnisse zur Diskussion. Außerdem werden Vorlesungsreihen zu Themenkreisen des Georg-Speyer-Hauses durchgeführt. Junge Mitarbeiter erhalten die Möglichkeit, nationale und internationale Meetings sowie befreundete Labors zu besuchen und werden in ihrer Karriereplanung beraten.

A.VI. Künftige Entwicklung

Fortschritte in den Biowissenschaften eröffnen Möglichkeiten für neue molekulare Therapiestrategien und klinische Anwendungen für bislang unheilbare Krankheiten. Nach Ansicht des Georg-Speyer-Hauses bietet die Umsetzung bereits gewonnener Erkenntnisse in neue Therapiestrategien und Wirkstoffe ein weites Betätigungsfeld.

Das Georg-Speyer-Haus geht davon aus, dass durch die Integration der Forschungseinrichtungen am Standort Frankfurt in das Nationale Humangenomforschungsnetz (NGFN) im Georg-Speyer-Haus viele Voraussetzungen vorliegen, diesen Standort zu einem Kompetenzzentrum der translatorischen Forschung auszubauen. Ziel müsse es sein, die translatorische Forschung durch enge Zusammenarbeit von Klinikern, Biologen und Biochemikern zu stärken. Das Georg-Speyer-Haus stellt sich vor, dass mit einer Bündelung der Kräfte in der Grundlagenforschung des Hauses mit denen von lokalen und nationalen klinischen Zentren eine neue Form der Zusammenarbeit zwischen Grundlagenforschung und Klinikern erreicht werden kann, und dass Möglichkeiten für die Durchführung präklinischer Entwicklungsarbeiten und die klinische Erprobung neuer Behandlungsstrategien gegeben werden. Nach Darstellung des Instituts stehen im Verbund der Forschungseinrichtungen, dem geplanten Frankfurter Institut für Molekulare Medizinische und Experimentelle Therapie (FIMMET) hochspezialisierte Methoden und umfangreiches biologisches Untersuchungsmaterial zur Verfügung, so dass die neuartigen Fragestellungen, die sich aus dem großen technischen Fortschritt in den Biowissenschaften ergeben, sinnvoll bearbeitet werden können.

Um diese Ziele optimal verfolgen zu können, sollte nach Angabe des Instituts eine konzeptionelle und räumliche Integration der verschiedenen Arbeitsgruppen angestrebt werden, die neue Räumlichkeiten und eine verbesserte Ausstattung erforderlich machen. So wird eine deutliche Erweiterung der Laborflächen für die Unterbringung interdisziplinärer Projekte der translatorischen Forschung, neue Servicebereiche, insbesondere tierexperimentelle Einrichtungen sowie Labore, die GMP- und GLP-Standards entsprechen, aber nur in einem Neubau realisiert werden können, für notwendig erachtet. Der Bedarf an neuen Laborflächen wird vom Georg-Speyer-

Haus mit 3.000 m² mit einem Kostenvolumen in Höhe von 16,5 Mio. Euro und einer Ausstattung in Höhe von 4,5 Mio. Euro angegeben.

B. Bewertung

B.I. Zur wissenschaftlichen Bedeutung

Das Chemotherapeutische Institut, Georg-Speyer-Haus ist eine Einrichtung, die sich auf Fragestellungen der Grundlagenforschung in der Tumor- und Infektionsbiologie konzentriert, mit dem Ziel, Ergebnisse aus der Grundlagenforschung der klinischen Forschung zuzuführen. Dieser translatorischen Forschungsrichtung kommt heute besondere Bedeutung zu, weil aufgrund der Fortschritte in der biomedizinischen Forschung das Verständnis um Abläufe in der Tumorbilogie und Virologie zu neuen Erkenntnissen der Krankheitsentstehung geführt hat. Sie bilden die Grundlage für die Entwicklung neuer Heilverfahren und neuer Medikamente.

Hervorzuheben ist die enorme Aufbauleistung des Direktors, dem es in wenigen Jahren gelungen ist, durch die Neuberufung von acht anerkannten und erfahrenen Wissenschaftlern die Forschungsstruktur des Georg-Speyer-Hauses thematisch grundlegend neu auszurichten. Mit den Wissenschaftlern wurde gezielt komplementäre Expertise an das Institut geholt, die auf die prinzipielle Ausrichtung des Instituts, Tumorbilogie, angewandte Virologie und Gentherapie, gerichtet ist. Hiermit wurden die Voraussetzungen zu einer beachtlichen Steigerung der Forschungsleistungen geschaffen. Inzwischen elf, überwiegend leistungsstarken Arbeitsgruppen mit hochqualifizierten und hochmotivierten Wissenschaftlern werden Projekte von zum Teil hoher Qualität und Aktualität bearbeitet. Die Kombination von Grundlagenforschung und anwendungsorientierter Forschung auf dem Gebiet innovativer Therapieverfahren wie molekulare Therapie und Zelltherapie ist besonders hervorzuheben.

Die beachtliche Steigerung der Forschungsleistungen kommt in dem hohen Drittmittelvolumen, das einen Anteil von über 60 % am Budget des Instituts erreicht hat, zum Ausdruck sowie in der erfolgreichen Einwerbung eines Vorhabens zur Koordination der Aktivitäten zur Krebsforschung im Rahmen des Nationalen Genomforschungsprojekts (NGFN). Aufgrund der wissenschaftlichen Leistungsfähigkeit und der guten methodischen und technischen Expertise verfügt das Institut über ein großes innovatives Potenzial, nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern auch in der anwendungsbezogenen Forschung.

Das Ziel, Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in anwendungsorientierte Therapiekonzepte umzusetzen, ist bisher wegen fehlender Möglichkeiten für die Durchführung von klinischen Studien, insbesondere für Phase II-Studien noch nicht wie gewünscht erreicht worden. Auffallend ist auch die Vielzahl und Breite der bearbeiteten Arbeitsthemen. Eine Konzentration der Arbeiten auf zukunftsweisende und Erfolg versprechende Fragestellungen sowie auf Projekte mit klinischer Relevanz ist dringend geboten. In diesem Zusammenhang wäre eine frühe Einschaltung pharmazeutischer Unternehmen sinnvoll.

Es ist deutlich geworden, dass die bestehenden Ressourcen des Georg-Speyer-Hauses nicht ausreichen, um das Ziel der translatorischen Forschung im angestrebten Umfang zu realisieren. Andererseits hat das Institut aber weitreichende Vorstellungen und innovative Ansätze in der translatorischen Forschung, die gestärkt werden sollen. Dem Institut soll damit die Chance gegeben werden, sich zu einem Kompetenzzentrum für translatorische Forschung weiterzuentwickeln.

Ausgehend von den Überlegungen, dass eine konsequente Nutzung der Möglichkeiten, die sich aus den neuen biomedizinischen Entwicklungen und der Notwendigkeit der Integration von Einzeldisziplinen ergeben, haben die Pläne des Georg-Speyer-Hauses die rasche Übertragung von Forschungsergebnissen in die klinische Forschung durch enge Zusammenarbeit von Ärzten, Biologen und Biochemikern zum Ziel. Das Konzept für die Weiterentwicklung des Georg-Speyer-Hauses sieht eine Zusammenarbeit von Klinikern und Grundlagenforschern zwischen dem Georg-Speyer-Haus, den universitären Zentren für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie sowie für Frauenheilkunde und Gynäkologie und dem Krankenhaus Nordwest unter einem Dach, dem geplanten Frankfurter Institut für Molekulare Medizinische und Experimentelle Therapie (FIMMET), vor.

Bestehende Kooperationen zwischen dem Georg-Speyer-Haus und den genannten Einrichtungen müssten jedoch intensiviert bzw. aufgebaut werden. In einer derartigen Weiterentwicklung könnte ein vielversprechender Weg gesehen werden, die Bearbeitung von teilweise sich überschneidenden Fragestellungen in verschiedenen For-

schungseinrichtungen zu begrenzen und damit die Grundlage für eine international kompetitive Forschung zu etablieren.

Ein detailliertes Konzept, das vor allem die organisatorischen Strukturen eines derartigen Instituts unter dem Dach des Georg-Speyer-Hauses darlegt, und Wege aufzeigt, wie die Integration der verschiedenen Fachgebiete und eine gemeinsame Nutzung der Ressourcen durchgeführt werden soll, liegt bisher erst in Umrissen vor und ist insofern noch nicht entscheidungsreif.

B.II. Zu den Arbeitsgruppen

Die Forschungskonzeption gliedert sich in die beiden Schwerpunkte Tumorbilogie und Infektionsbiologie mit vier Projektbereichen. Innerhalb der elf Arbeitsgruppen wird eine Vielfalt von Forschungsthemen bearbeitet, die sich nicht immer in die Thematik des Instituts einordnen lassen. Die Arbeitsgruppen sind durchweg mit hochmotivierten Mitarbeitern besetzt. Aufgrund der guten Interaktion zwischen den Arbeitsgruppen und innerhalb der Gruppen sowie des Methodenaustauschs ergeben sich wertvolle Synergieeffekte.

Mechanismen der Regulation von Zellmechanismen

Signalvermittlung und Transkriptionsregulation durch den JAK/STAT Signalweg

Diese Arbeitsgruppe besteht seit 1998. Sie beschäftigt sich mit der Charakterisierung der Signalvermittlung und Transkriptionsregulierung durch JAK/STAT-Proteine. Ein Schwerpunkt liegt auf der Identifizierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen, die für die Signaltransduktion nach Bindung von Interleukin-4, und damit auch für die allergische Diathese, wichtig sind. Hierbei spielt STAT6 eine entscheidende Rolle. Ein weiterer Schwerpunkt besteht in der Analyse der Bedeutung von STAT3 und STAT5 für die autonome Proliferation und Entdifferenzierung epithelialer Mammakarzinome.

Die Arbeitsgruppe hat ein neues LXXLL-Motiv in der STAT6-Transaktivierungs-Domäne identifiziert, das für die Interaktion von STAT6 mit NcoA-1 wichtig ist. Synthetische Peptide, die die Aminosäuresequenz dieses Motives enthalten, sind in der Lage, die Interaktion von STAT6 mit NCoA-1 *in vitro* zu blockieren. Zudem wurde gezeigt, dass eine STAT6-Mutante, die Veränderungen in diesem Motiv enthält, die IL-4-vermittelte Aktivierung des endogenen STAT6 Genes reduziert. Um diese Erkenntnisse in neue therapeutische Ansätze umzusetzen, hat die Gruppenleiterin zusammen mit der Fa. Boehringer Ingelheim ein internationales Patent beantragt. Im Rahmen dieser Kooperation wird auch ein Screening von "small compounds" durchgeführt, um Substanzen zu finden, die diese Protein-Protein-Wechselwirkungen blockieren. Die Rolle von STAT5 und STAT3 für die Pathogenese von Mammakarzinomen wird mit Hilfe von konstitutiv aktiven STAT5-Mutanten bzw. dominant negativen STAT3-Varianten und siRNA, die die Expression von STAT3 herunterregulieren soll, untersucht. Außerdem beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Interaktion des Onkoproteins c-myb mit dem retinoic acid receptor, die für die Entstehung von Leukämien Bedeutung hat. Insbesondere soll hier nach Inhibitoren gesucht werden, die die Interaktion zwischen RAR und Myb stören können.

Die Gruppenleiterin hat auf diesen Gebieten langjährige Erfahrung. Die Experimente der Arbeitsgruppe sind sorgfältig geplant und gut kontrolliert durchgeführt. Die Ergebnisse werden in anerkannten Fachzeitschriften publiziert. Die Anerkennung ihrer Leistung auf diesem Gebiet äußert sich auch an den eingeworbenen umfangreichen Drittmitteln. Insgesamt ist die Gruppe als sehr gewinnbringend für das Georg-Speyer-Haus einzuschätzen.

Regulationsmechanismen des programmierten Zelltods (Apoptose)

Die Gruppe wird von einem jungen Leiter geführt, der sich im Fachgebiet Apoptose bestens auskennt. Die Mitglieder der Gruppe machen einen äußerst motivierten Eindruck. Die Gruppe verfolgt eine beachtliche Anzahl von Projekten auf dem Gebiet der Regulation der Apoptose. Die Projekte behandeln Themen, die in dem Arbeitsgebiet Apoptose relevant sind. Der Gruppenleiter und Mitglieder der Gruppe tragen die Ergebnisse ihrer Arbeiten auf Fachkongressen vor, die dort auf große Beachtung sto-

ßen und Anerkennung finden. Die Gruppe kooperiert vielfältig innerhalb und außerhalb des Hauses, beherrscht alle modernen Technologien und setzt einige auch bei ihren Projekten ein. Diese Technologien reichen von der Konstruktion von Knock-Out-Mäusen und der Herstellung transgener Mäuse über yeast-two-hybrid-(screens) bis zu zellphysiologischen Techniken. Fast alle Projekte weisen ein hohes Risiko auf, können aber – wenn erfolgreich – einen internationalen Spitzenplatz erreichen. In Hinblick auf die internationale Kompetitionsfähigkeit der Arbeitsgruppe ist eine Focussierung auf wenige Themenbereiche wünschenswert. Ein derartiger Schritt würde sich auch auf die zur Zeit nicht ausreichende Publikationstätigkeit auswirken.

Regulation des Kern- Zytoplasma-Transports

Der Gruppenleiter ist erst seit 2001 am Georg-Speyer-Haus und wird über eine Stelle des „Krebs-Genomforschungsnetzes“ finanziert. Er fungiert als Koordinator dieses Forschungsverbundes und ist mit vielfältigen organisatorischen Tätigkeiten im Rahmen dieses Netzwerks beauftragt. Darüber hinaus untersucht diese Arbeitsgruppe im Rahmen des „Krebs-Genomforschungsnetzes“ differenziell exprimierte Gene in verschiedenen Tumoren mit Hilfe von Affimetrix-Genechip-Analysen.

Das Hauptarbeitsgebiet des Gruppenleiters umfasst den Bereich des kernzytoplasmatischen Transports von Proteinen und Nukleinsäuren (RNA). Hier ist er ein ausgewiesener Experte mit kontinuierlich guter bis sehr guter Publikationsleistung. Die Analyse des Kernimport/Kernexport stellt ein zweites bedeutendes Forschungsstandbein dar. Ein besonderer Schwerpunkt hierbei ist die Identifizierung und funktionelle Analyse *cis*-aktiver RNA Sequenzelemente, welche die intrazelluläre Verteilung und posttranskriptionelle Prozessierung zellulärer mRNAs beeinflussen. Darüber hinaus wird die Entwicklung von neuartigen Strategien, welche beispielsweise den Kernexport des BCR-ABL Fusionsproteins hemmen, betrieben.

Die Analyse der beim kernzytoplasmatischen Transport von Makromolekülen wirksamen Signalsequenzen und Faktoren stellen ein relativ junges und sehr aktives Forschungsgebiet dar, welches im Rahmen der Krebsforschung und Infektionsbiologie von zunehmender Bedeutung ist. Auf diesem Gebiet bieten sich theoretisch viel-

fältige Kooperationsmöglichkeiten dieser Arbeitsgruppe mit anderen Arbeitsgruppen des Georg-Speyer-Hauses an. Beispielsweise könnte man sich die gemeinsame Bearbeitung von Projekten im Bereich des intrazellulären Transports von STAT-Transkriptionsfaktoren oder bei der Entwicklung verbesserter retroviraler Vektoren zur somatischen Gentherapie mit Hilfe von *cis*-aktiven RNA Transportelementen vorstellen. Diese Möglichkeit zur internen Kooperation wird derzeit nicht optimal genutzt und sollte verbessert werden. Aufgrund der Doppelbelastung als Netzwerkkoordinator und Leiter einer Forschungsgruppe kann das vorhandene *Know-How* besonders im Bereich der Mikroinjektion von Säugerzellen und des Echtzeit-*Imaging* von intrazellulären Transportprozessen nur teilweise genutzt werden. Eine personelle Verstärkung der Arbeitsgruppe in Form eines Postdoktoranden/-in, welche im Bereich des kernzytoplasmatischen Transports eingesetzt werden sollte, wäre demnach anzuraten. Dies würde das auf den Arbeitsgruppenleiter beschränkte besondere Wissen in diesem Bereich besser auf mehrere Schultern verteilen und deshalb breiter verfügbar machen. Es wären davon eine noch effizientere Forschung in der Arbeitsgruppe, sowie deutliche Synergieeffekte innerhalb des Georg-Speyer-Hauses aufgrund von Kooperationen dieser Arbeitsgruppe mit anderen Labors des Georg-Speyer-Hauses zu erwarten.

Interferenz mit Komponenten der Signalübertragung

Wachstumsfaktor-Rezeptoren als Zielstrukturen für die Krebs-Immuntherapie

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit modernen Strategien zur Entwicklung von Immuntherapeutika gegen Tumorzellen/Erkrankungen. Es ist dem Gruppenleiter gelungen, eine junge, hoch motivierte Gruppe zusammenzufügen, die ein umfangreiches Repertoire an Themen bearbeitet. Es wurden zehn Abstracts über Einzelprojekte vorgelegt, die jedoch eng miteinander verbunden sind. Als Zielantigene werden drei, häufig auf Tumorzellen vorkommende Strukturen bearbeitet, nämlich HER2/ErbB2, EGFR und Ep-CAM. Da die grösste Expertise der Gruppe wohl auf dem Gebiet der Konstruktion rekombinanter Antikörper liegt, hat sie derartige Moleküle in verschiedenen Varianten als Effektoren ausgewählt. Ein Schwerpunkt ist der Antikörper FRP5 (single chain fragment), das einmal mit dem Pseudomonas Exotoxin A (ETR) zum

anderen mit Granzyme B als Immuntoxin exprimiert wurde. Schliesslich wird FRP5 auch zu einem chimären zellulären Antigenrezeptor konstruiert, mit dem eine hoch lytische natürliche Killerzell-(NK)-Linie, NK92, transfiziert wird, um diese Zellen auf HER2-positive Tumoren zu richten. Um die antitumorale Aktivität autologer Effektorzellen gegen HER2-positive Tumoren potenziell zu erhöhen, wird schliesslich FRP5 mit einem Fragment des costimulatorischen Moleküls CD86 als Fusionsprotein exprimiert.

Bei den Untersuchungen zu EGFR (Epidermal growth factor receptor) werden neue monoklonale Antikörper mit antagonistischer Wirkung gesucht. Hier geht es zunächst um die Definition der binding sites auf dem EGFR-Molekül für Antikörper. Weiterhin wurden experimentelle Systeme etabliert, in denen intrazelluläre Antikörper gegen die Kinasedomäne des EGFR-Moleküls exprimiert werden – ebenfalls zunächst mit dem Ziel eines funktionellen Epitop Mappings. Ein chimärer Antigenrezeptor, ebenfalls wieder in Kombination mit NK92, wird für ein weiteres Ziel-Antigen, nämlich Ep-CAM hergestellt. Die geschilderten Strategien sind als Ansätze zur passiven Immuntherapie zu verstehen.

Es werden aber auch Untersuchungen zur aktiven Immunisierung mit einem Fusionsprotein, bestehend aus einem Fragment von ERB/B2 und CTLA4 angestellt. Ziel ist die Aufnahme des Tumorantigens (ERB/B2) über den Interaktionspartner von CTLA4, nämlich CD80, in Antigen-präsentierende Zellen zu verbessern. Ein weiteres Projekt verfolgt die Optimierung von non-viralen Gen-Delivery-Systemen, was gerade angesichts der Problematik auf dem Gebiet der klinischen Erprobung viraler Vektoren bedeutsam ist. Mit einzelnen Projekten (FRP5-ETA) wurden bereits erste klinische Versuche gemacht.

Die Expertise der Gruppe besteht vor allem in einer hervorragenden Beherrschung der rekombinanten Antikörper-Technologie, die in vielen Varianten für die Herstellung von Effektor-Molekülen herangezogen wird. Es ist allerdings schwer erkennbar, ob die eingeschlagenen Wege, im Vergleich zu denen anderer Arbeitsgruppen und Unternehmen, die sich in diesem hoch kompetitiven Feld bewegen, Vorteile für etwaige klinische Anwendungen bieten. Zu hinterfragen ist auch die enorme Vielfalt der An-

sätze, insbesondere unter dem Gesichtspunkt einer klinischen Entwicklung. Die Publikationsleistungen der Gruppe sind zufriedenstellend.

Signaltransduktionswege in normalen und in Tumorzellen

Der Gruppenleiter ist gleichzeitig der Direktor des Instituts. Er ist in der Grundlagenforschung erfolgreich und es gelingt ihm, die Ergebnisse der Grundlagenforschung in eine klinische Anwendung umzusetzen. Er hat 1993 den Transkriptionsfaktor STAT5 (*signal transducer and activator of transcription 5*) entdeckt, kloniert und charakterisiert. Die Arbeiten der Gruppe konzentrieren sich auf die beiden Themenbereiche:

- Regulation von Wachstum und Differenzierung epithelialer Zellen in der Milchdrüse und
- Hemmung der Signaltransduktion durch Peptid-Aptamere

Die Milchdrüse ist in hervorragender Weise für Untersuchungen zur Organogenese, zur Hormonwirkung, zur Signaltransduktion und zellulären Transformation geeignet. Eine wichtige Rolle spielen Stammzellen, die bezüglich ihres Genexpressionsmusters identifiziert und charakterisiert werden sollen. Die Arbeitsgruppe verfügt über ca. 60 Proteine, die für zwei unterschiedliche Differenzierungszustände von Mamma-Epithelzellen charakteristisch sind, mit Hilfe von 2D-Gelelektrophorese und Massenspektroskopie identifiziert.

Darüber hinaus ist es der Arbeitsgruppe gelungen, eine interessante neue Methode zur Intervention in spezifische Protein-Interaktionen aufzubauen. Es handelt sich um die Herstellung sogenannter Peptid-Aptamere. Mit Hilfe des Hefe *2-hybrid* Systems lassen sich aus Peptid-Bibliotheken mit kurzen spezifischen Peptiden, zum Beispiel aus dem ErbB2-Rezeptor - einer Tyrosinkinase - als Köder, spezifische Peptid-Aptamere isolieren. Mit diesen Molekülen ist es möglich, Signaltransduktionskaskaden an definierten Stellen zu hemmen. Dass die Technik prinzipiell funktioniert, konnte bisher durch Intervention in die Signaltransduktionskaskaden, die über die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren STAT3 und STAT5, sowie über den IGF-Rezeptor verlaufen, nachgewiesen werden. Dabei werden die Peptid-Aptamere als Fusionsproteine mit einer Protein-Transduktionsdomäne in großer Menge bakteriell expri-

miert, durch Affinitätschromatographie gereinigt und direkt auf die zu behandelnden Zellen gegeben.

Der Direktor des Georg-Speyer-Hauses leitet eine aktive und dynamische Arbeitsgruppe mit interessanter Forschungsthematik. Die Publikationstätigkeit ist zufriedenstellend. Die Doktoranden aus den beiden Schwerpunktbereichen kooperieren gut miteinander. Die Gruppe hat in den vergangenen drei Jahren 2000 bis 2002 ein beachtliches Volumen an Drittmitteln eingeworben und sollte in naher Zukunft Publikationen in hochrangigen Zeitschriften vorlegen können. Obwohl die Vielseitigkeit der Themen lobenswert ist, ist doch fraglich, ob alle Themen aus der Grundlagenforschung zur Klinikreife gebracht werden können. Im Rahmen der anwendungsorientierten Forschung erscheint es sinnvoll, sich auf Erfolg versprechende Projekte zu beschränken.

Corepressorkomplexe als Regulatoren von Zelldifferenzierung und Tumorentstehung

Der Gruppenleiter hat in den vergangenen vier Jahren eine dynamische Arbeitsgruppe mit sehr aktiven Doktoranden aufgebaut. Die Gruppe beschäftigt sich mit der Aufklärung der molekularen Mechanismen der Transkriptionsrepression und deren Rolle in der Zelldifferenzierung und Tumorentstehung. Die Genexpression wird durch Veränderungen der Chromatinstruktur reguliert. Änderungen in der Chromatinstruktur wiederum sind abhängig von der Acetylierung (HAT = Histonacetyltransferase) und Deacetylierung (HDAC = Histondeacetylase) der N-terminalen Bereiche der Histone H3 und H4. Hyperacetylierung insbesondere von Histon H3 führt zur Chromatinaktivierung, Deacetylierung zur Repression. Die Untersuchungen der Gruppe haben zu folgenden wichtigen Erkenntnissen geführt:

- Die Gruppe hat herausgefunden, dass der Repressor N-CoR mit HDAC3 stabile Komplexe bildet. Im N-CoR wurde eine 50 Aminosäuren lange sogenannte SANT-Domäne identifiziert, die mit dem N-Terminus von H3 und H4 in Wechselwirkung steht. Die SANT-Domäne wurde als essentiell für die HDAC-Aktivität erkannt.
- Mit Hilfe des Hefe 2-*hybrid* Systems wurden mit dem C-Terminus von N-CoR fünf Proteine „gefischt“.

- Bemerkenswert ist der Befund der Arbeitsgruppe, dass die in der Epilepsiebehandlung verwendete *valproic acid* (VPA) ein starker Inhibitor der HDAC ist. VPA hemmt die HDAC durch Bindung im Aktivzentrum und hebt die Transkriptionsrepression auf: Es kommt zu einer Re-Differenzierung. VPA ist daher eine vielversprechende Substanz zur Krebstherapie, zum Beispiel von AML. Im Unterschied zu vielen neuen HDAC-Inhibitoren sind die Nebenwirkungen von VPA wegen seiner Verwendung zur Behandlung von Epilepsie bekannt. Die Droge wird gut vertragen und ist auch gut bioverfügbar. In Tierversuchen ließ sich nach VPA eine Reduktion von Tumorgröße und Metastasierung beobachten. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Onkologie im Nordwestkrankenhaus Frankfurt sowie in Mailand befindet sich VPA derzeit in einer Phase I/II Studie.
- Eine weitere interessante Beobachtung bezieht sich auf die durch VPA bewirkte Stimulierung der Ubiquitylierung und den Abbau von HDAC durch das Proteosom.

Es ist dieser Arbeitsgruppe in hervorragender Weise gelungen, die Ergebnisse der Grundlagenforschung in klinische Anwendung zu „translatieren.“ Die Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe erscheinen in anerkannten internationalen Fachzeitschriften. Darüber hinaus hat die Gruppe vier Patente angemeldet. Drittmittel wurden in bemerkenswertem Umfang eingeworben.

Retrovirale Vektoren in der Therapie von Tumor-, Erb- und Infektionskrankheiten

Ansätze zur molekularen Therapie von Erkrankungen des Blutsystems

Der Arbeitsgruppenleiter hat langjährige Erfahrungen mit der Entwicklung von Retroviren für die Gentherapie. Diese Gruppe ist am weitesten fortgeschritten in der Entwicklung von Phase I-Klinikstudien im Bereich der Korrektur von x-linked chronic granulomatous disease (CGD). Diese Gruppe bildet einen wichtigen Arbeitsbereich innerhalb der Forschungsbereiche des Georg-Speyer-Hauses. Sie baut wichtige Kontakte zwischen dem Georg-Speyer-Haus und den Klinischen Einrichtungen innerhalb und außerhalb Frankfurts auf. Die Forschungsarbeiten mit zum Teil sehr originellen Ansätzen fügen sich gut in das Ziel der translatorischen Forschung ein. Es handelt sich um eine sehr motivierte Gruppe, in der eine hohe methodische Expertise

vorhanden ist. Durch die kürzlich in Frankreich bekannt gewordenen Probleme mit Retroviren ist die Gruppe in der Weiterentwicklung der begonnenen klinischen Studien auf diesem Gebiet blockiert. Die Publikationen sind zufriedenstellend.

Vektoren für die Gentherapie und Impfstoffentwicklung

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer retroviraler Vektoren für die Gentherapie. Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist es, virale Hüllproteine so zu verändern, dass der retrovirale Gentransfer *in vivo* selektiv nur in bestimmte Zielzellen erfolgt. Zum Targeting humaner epithelialer Tumore wurden beispielsweise Chimere Env-Proteine aus Maus Moloney Leukämie-Virus (Mo-MLV) und EGF (als Ligand für den häufig auf Tumorzellen überexprimierten EGFR (epidermal growth factor receptor)) hergestellt. Auch Fusionsproteine aus mutierten Influenza Hämagglutinin-Proteinen und EGF kommen zum Einsatz. Die durchgeführten Experimente basieren auf originellen Ideen. Es war jedoch noch nicht möglich, retrovirale Vektoren zu etablieren, die die gewünschte Funktion effizient erfüllen.

Der zweite Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Konstruktion von Vektoren, die zur gezielten Therapie von T-Zell-Erkrankungen (T-Zell-Lymphome und HIV-Infektion) eingesetzt werden sollen. Hierzu wurden Tierexperimente durchgeführt, die zum Teil einen erfolgreichen *in vivo* Gentransfer im Mausmodell (CD4-transgene Mäuse) zeigten. In Anlehnung an einen experimentellen Ansatz der Arbeitsgruppe *Wachstumsfaktor-Rezeptoren als Zielstrukturen für die Krebs-Immuntherapie* ist zudem geplant, über ein chimeres DC-SIGN-zeta-Rezeptor-Konstrukt die Immunabwehr von HIV-infizierten Zellen durch aktivierte zytotoxische T-Lymphozyten bzw. NK-Zellen zu verstärken. Hierbei muß allerdings noch ausgeschlossen werden, dass dieses Konstrukt, z. B. aufgrund der hohen Internalisierungstendenz von zeta, zu einer erhöhten Aufnahme der HIV-Viren in T-Lymphozyten bzw. NK-Zellen führt.

Insgesamt werden in dieser Arbeitsgruppe eine Reihe interessanter Ansätze verfolgt, die neue Perspektiven für die Gentherapie liefern sollen. Die Ausbeute an Vektoren, die letztendlich die gewünschten Eigenschaften haben, ist jedoch noch gering. Dies

äußert sich auch darin, dass aus dieser Arbeitsgruppe, im Vergleich zu den anderen Arbeitsgruppen, bisher relativ wenig eigene Publikationen in hochkarätigen Zeitschriften entstanden sind. Da in Kürze sämtliche Drittmittelprojekte auslaufen, ist das Einwerben weiterer Drittmittel erforderlich, um den Fortbestand und die Qualität der Arbeitsgruppe zu sichern.

Entwicklung neuer molekularer Therapieansätze für HIV-Infektion

HIV und das mononukleäre Phagozytensystem

Mit mehreren Doktoranden und zwei Post-docs werden in Zusammenarbeit mit einer pharmazeutisch-technologischen Gruppe vom Biozentrum der Universität Frankfurt unterschiedliche Nanopartikel (Gelatine, HSA, Protamin) hergestellt, um so Pharmaka (z. B. Zytostatika), RNA, DNA etc. an Zellen heran- bzw. in Zellen hineinzubringen. Targeting von Zellen wird z. B. durch kovalentes Anhängen von Antikörpern erreicht. Ein Vergleich hinsichtlich der verschiedenen Träger im „Delivery“ fehlt bisher.

Die Forschungsansätze mit der Nanotechnologie sollten möglichst bald auf ihre klinische Anwendbarkeit geprüft werden. Besonders das „Delivery“ von (si) RNA sollte verstärkt verfolgt werden. Es ist jedoch vielversprechend, dass die Partikel auch kleinere Moleküle lange Zeit nicht frei geben trotz hoher Stoffkonzentration. Der Erfolg der Gruppe auf diesem Gebiet lässt sich auch daran ablesen, dass ein Industrienengagement in Aussicht steht.

Ein von einem einzelnen Doktoranden durchgeführtes Projekt zur Identifikation von HIV-hemmenden Proteinen durch Vergleich von permissiven und wenig permissiven Zellen ist wenig erfolgversprechend. Eine Konzentration auf die Arbeit mit Nanopartikeln wird sehr empfohlen. Dabei sollen auch Kooperationen zwischen den Gruppen des Georg-Speyer-Hauses, z. B. der Laborgruppe „Neue Strategien gegen HIV“ forciert werden.

Die Projekte der Gruppe, die insgesamt überzeugende Arbeit leistet, fügen sich bezüglich der Thematik gut in das Forschungsprogramm des Georg-Speyer-Hauses ein. Die Publikationstätigkeit ist zufriedenstellend.

Neue Strategien gegen HIV

Die Leiterin dieser Arbeitsgruppe ist seit längerem am Georg-Speyer-Haus beschäftigt. Sie bearbeitet Fragestellungen zur Biologie Humaner Immundefizienzviren (HIV). In den früheren Jahren standen dabei epidemiologische Fragestellungen, die Analyse neuer HIV Subtypen und Untersuchungen zum Auftreten von resistenten Virusisolaten im Zentrum ihrer Untersuchungen. Im Zuge der Neuausrichtung des Instituts kam es auch zu einer signifikanten Neuausrichtung der wissenschaftlichen Fragestellungen und der dabei eingesetzten Technologien in dieser Arbeitsgruppe.

Im Zentrum der Forschungsanstrengungen steht jetzt die Entwicklung neuartiger Therapie- und Impfkonzeppte, die zum Ziel haben, die HIV-1 Vermehrung zu hemmen. Es sollen dabei einerseits frühe Schritte des viralen Replikationszyklus unterbrochen werden, welche die Neuinfektion von Wirtszellen verhindern. Andererseits soll die Blockierung später Schritte im viralen Lebenszyklus die Bildung von Nachkommenviren hemmen. Zur Durchführung dieser Experimente wird hauptsächlich die Phagen-Display-Technologie eingesetzt, die in ihren verschiedenen Varianten als Kerntechnik in dieser Arbeitsgruppe etabliert wurde und von den Mitarbeitern des Labors im Rahmen der verschiedenen Fragestellungen eingesetzt wird. Es ist zu erwarten, dass die routinemäßige Verfügbarkeit dieser Technologie auch für andere Arbeitsgruppen des Georg-Speyer-Hauses von Bedeutung sein kann.

Die sich ergänzenden Projekte der Arbeitsgruppe sind auf folgende Bereiche fokussiert: (1) Kartierung von Epitopen von bekannten neutralisierenden Antikörpern, welche gegen das virale Glykoprotein oder den zellulären Korezeptor CCR5 gerichtet sind; (2) Selektion und funktionelle Charakterisierung von Peptiden, welche wiederum die vorgenannten Epitope erkennen bzw. diese Epitope imitieren und dadurch potenziell antivirale Eigenschaften besitzen; (3) Analyse von Zielepitopen neutralisierender Antikörper im Serum von gesunden HIV-1 Langzeitinfizierten; (4) Identifizierung von Peptidliganden, die gegen das RNA-Verpackungssignal auf dem HIV-1 Genom gerichtet sind.

In beeindruckender Weise ist eine Neuorientierung der Arbeitsgruppe auf molekulare Fragestellungen zur Hemmung des HIV-1 Replikationszyklus gelungen. Diese Arbeiten passen sehr gut zu den anderen Arbeitsgruppen des Georg-Speyer-Hauses, welche einen klaren Schwerpunkt zur Entwicklung neuer anti-HIV Therapien bilden. Obwohl das von der Gruppe bearbeitete Feld im internationalen Vergleich äusserst kompetitiv ist, wurden bereits erste vielversprechende Ergebnisse erzielt. Leider werden diese derzeit nicht durch eine entsprechende Publikationstätigkeit dokumentiert. Es sollte deshalb verstärkt darauf geachtet werden, dass erarbeitete Ergebnisse zeitnah veröffentlicht werden. Dies würde zu einer verbesserten Sichtbarkeit der Gruppe auf diesem speziellen Forschungsgebiet, und allgemein zu einer deutlicheren Wahrnehmung des Georg-Speyer-Hauses auf dem Gebiet der antiretroviralen Therapie beitragen.

Immuntherapie der HIV-Infektion mit genetisch modifizierten Zellen

Die Gruppenleiterin dieser erfolgreich arbeitenden Gruppe hat eine eigene Idee zur Klinikreife gebracht. Ein 36 Aminosäuren- langes Peptid wird in der Zellmembran exprimiert. Es stammt von gp 41 und komplexiert mit gp 41 eines in die Zelle eindringenden Virus. Damit kann bereits der Eintritt von HIV in die Zelle gehemmt werden. Diese Technik kann Zellkulturen zunehmend HIV-frei machen und zeigt in Mäusen keine Toxizität. Eine Anwendung am Menschen soll bald bei austherapierten Patienten erfolgen (5 Patienten in Hamburg und 5 in Frankfurt)

Zusätzlich wird ein LCVM-Vektor Projekt bearbeitet. Es zielt auf die Genthherapie von Glioblastomen.

Die Gruppe bearbeitet engagiert eine Erfolg versprechende Thematik im Bereich der HIV-Therapie. Die Themen sind gut focussiert und ergänzen hervorragend die translatorische Forschung des Instituts. Die Arbeitsgruppe hat auch eine bedeutende Rolle bei der Koordination von HIV-Projekten innerhalb des Instituts. Das Klima in der Gruppe ist gut. Die Publikationstätigkeit ist gut, insgesamt aber noch steigerungsfähig.

B.III. Zur Organisation und Ausstattung

Das Georg-Speyer-Haus verfügt über ein Kontrollorgan, den Stiftungsvorstand. Er kontrolliert die Finanzen mit Ausnahme der Zuwendungen von Bund und Land. Außerdem berät er die Leitung des Georg-Speyer-Hauses in wirtschaftlichen Angelegenheiten. Das Interesse des Stiftungsvorstands an der wissenschaftlichen Arbeit des Instituts ist groß. Dies kommt darin zum Ausdruck, dass sich der Stiftungsvorstand in engem Kontakt mit der Führung des Instituts vierteljährlich über das aktuelle Forschungsprogramm und die aktuelle Entwicklung der Einrichtung informiert. Der Stiftungsvorstand sieht seine Kontrollfunktion auch darin, einseitige Abhängigkeiten von Drittmittelgebern zu verhindern. Seiner Aufgabe, das Einhalten der Satzungsziele zu überwachen, kommt der Stiftungsvorstand nach.

Die wissenschaftliche Begleitung des Georg-Speyer-Hauses durch den Stiftungsvorstand erfolgt über den Wissenschaftlichen Beirat, der aber in der Stiftungsverfassung nicht verankert ist. Der Wissenschaftliche Beirat ist mit anerkannten Wissenschaftlern besetzt; kann aber aufgrund der nur in zweijährigem Turnus stattfindenden Zusammenkünfte seine regulierende Funktion nicht in dem erforderlichen Umfang ausüben. Zuletzt hat der Wissenschaftliche Beirat im Jahre 2001 zur Qualität der Arbeitsgruppen und zu Fragen der Forschungsausrichtung Stellung genommen. Konstruktive Kritik und Auflagen des Beirats wurden seitens des Instituts nicht immer aufgegriffen. Für eine stärkere Beteiligung des Wissenschaftlichen Beirats an Entscheidungen zur Profilbildung des Georg-Speyer-Hauses ist eine Verankerung dieses Organs in der Stiftungsverfassung notwendig. Die Geschäftsordnung sollte mindestens ein Treffen pro Jahr vorsehen. Der Wissenschaftliche Beirat soll die wissenschaftliche Entwicklung des Instituts kritisch begleiten. Eine besondere Funktion kommt dem Wissenschaftlichen Beirat bei der Entwicklung eines Konzeptes für die künftige Weiterentwicklung des Georg-Speyer-Hauses zu.

Der Direktor, der dem Stiftungsvorstand verantwortlich ist, hat durch die Ermächtigung, zusammen mit dem stellvertretenden Direktor über Neuberufungen von Gruppenleitern zu entscheiden, einen relativ großen Freiraum, seine Vorstellungen zur Profilbildung des Instituts zu realisieren. Der Erfolg seiner Strategie kommt in der be-

achtlichen Steigerung der wissenschaftlichen Leistungsfähigkeit des Instituts zum Ausdruck.

Eine systematische Evaluation der Forschungsprojekte hat bislang nicht stattgefunden. Da das Institut einen hohen Anteil an Drittmittelprojekten durchführt, ist im Rahmen der Einwerbung dieser Projekte eine gewisse Qualitätsüberprüfung gewährleistet.

Das Institut ist in zwei wissenschaftliche Bereiche mit vier Forschungsschwerpunkten und elf Arbeitsgruppen untergliedert. Daneben gibt es den Bereich Verwaltung/Finanzen. Die Organisation ist nicht strikt themenorientiert aufgebaut. Die Bildung von Arbeitsgruppen orientiert sich an Fragestellungen, die bei Tumorerkrankungen eine Rolle spielen. Den Gruppenleitern ist weitgehend die wissenschaftliche, organisatorische und finanzielle Verantwortung übertragen. Das Institut verfügt damit über eine flache Hierarchie. Synergieeffekte ergeben sich durch eine gute Interaktion zwischen den Wissenschaftlern innerhalb der Arbeitsgruppen und zwischen den übergreifenden Bereichen.

Die Ausstattung mit wissenschaftlichem Personal ist angemessen. Im Vergleich zu den institutionellen Stellen verfügt das Institut über eine hohe Anzahl von Drittmittelstellen, insbesondere von Doktorandenstellen. Die Gruppenleiter haben bis auf eine Ausnahme institutionelle Stellen inne. Fünf dieser Stellen sind auf fünf Jahre befristet besetzt. Dieser Spielraum für Neubesetzungen bietet zwar die Chance für schnelle und unkomplizierte Korrekturen in der Forschungsausrichtung des Instituts, kann aber bei unvorhergesehenem Personalwechsel die Kontinuität in dem jeweiligen Arbeitsbereich gefährden. Dies gilt insbesondere für den Forschungsbereich *Mechanismen der Regulation von Zellwachstum und Differenzierung*, in dem alle drei Gruppenleiterstellen befristet besetzt sind. Für vier der fünf befristet besetzten Stellen läuft die Frist in einem Jahr ab.

Der Anteil des Drittmittelvolumens ist im Begutachtungszeitraum stark angestiegen. Die Mittel des Bundes machen dabei den größten Betrag aus. Die Ausstattung mit institutionellen Mitteln hat mit dieser Entwicklung nicht Schritt gehalten. Um den Insti-

tutsbetrieb auch unter Beachtung von GMP- und GCP- Regelungen aufrechtzuerhalten, ist eine Erhöhung der Mittel für die Grundausstattung notwendig. Nur auf der Grundlage einer angemessenen Grundausstattung wird es dem Institut auf Dauer möglich sein, den hohen Stand der Forschung zu halten. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang das Fehlen einer Tierversuchsanlage, die aber unbedingt notwendig ist, um die zukünftigen wissenschaftlichen Arbeiten abzusichern. Die derzeitige Mitnutzung der Tierversuchsanlage der Universität stellt auf Dauer keine Lösung dar, zumal auch diese Anlage an die Grenzen ihrer Kapazität stößt. Bei den künftigen Planungen für eine Weiterentwicklung des Georg-Speyer-Hauses sollte der Tierstall ein wichtiger Bestandteil des Konzepts sein. In diesem Zusammenhang sollte auch die hierfür notwendige personelle Infrastruktur bereit gestellt werden. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die Unterstützung der Verwaltung mit einer Stelle erforderlich. Unumgänglich ist eine zusätzliche Stelle für einen Bioinformatiker.

Die gerätetechnische Ausstattung ist, gemessen am derzeitigen Ausbaustand des Instituts, gut. Zellkulturen und die vorhandenen L3-Labore im Bereich der Arbeitsgruppe Immuntherapie der HIV-Infektion mit genetisch modifizierten Zellen werden von allen Gruppen mit genutzt. Die Labor- und Büroraumkapazitäten sind durch den Anstieg der Zahl der Forschungsgruppen ausgeschöpft. Auch dies ist bei der Entwicklung eines weitergehenden Konzeptes für das Georg-Speyer-Haus zu berücksichtigen.

B.IV. Zu den Veröffentlichungen

Die Wissenschaftler des Georg-Speyer-Hauses haben in den vergangenen Jahren weniger veröffentlicht als es die Zahl der Projekte vermuten ließe. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die hohe Anzahl von Drittmittelanträgen eine hohe Arbeitsbelastung für die Wissenschaftler darstellt, die sich auf die Publikationstätigkeit auswirkt. Die Publikationen müssen besonders in den Arbeitsgruppen *Regulationsmechanismen des Programmierten Zelltods* und *Vektoren für die Gentherapie und Impfstoffentwicklung* deutlich gesteigert werden. Arbeitsgruppen des Instituts haben drei Patente erhalten, weitere acht sind in der Antragstellung. Dies ist eine beachtliche Leistung. Als

Leistungskriterium kann ihnen jedoch nicht dasselbe Gewicht wie den Veröffentlichungen beigemessen werden.

B.V. Zu den Kooperationen sowie zur Beteiligung an der Lehre und an der Nachwuchsförderung

Eine große Bedeutung kommt den Kooperationsbeziehungen des Georg-Speyer-Hauses mit den hochschulmedizinischen Einrichtungen der Universität Frankfurt zu, mit der ein formaler Kooperationsvertrag besteht. Sie finden ihren Ausdruck auch in drei gemeinsamen Berufungen (eine C4-Professur und zwei C3-Professuren) am Fachbereich Humanmedizin. Eine wichtige Kooperation des Instituts besteht auch zur onkologischen Abteilung des Krankenhauses Nordwest. Um der translatorischen Forschung, auf die das Institut einen besonderen Schwerpunkt legt, Rechnung zu tragen, sind Kooperationsbeziehungen zu dem Zentrum für Innere Medizin, insbesondere der Medizinischen Klinik für Hämatologie und Onkologie, Infektiologie und Rheumatologie aufgebaut worden. Die Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Frauenheilkunde und Gynäkologie könnte intensiviert werden. Beide Einrichtungen führen klinische Studien durch. Das Zentrum für Frauenheilkunde hat zusätzlich zu den klinischen Einrichtungen und den Forschungslabors ein klinisches Studienzentrum. Es werden bei Chemo- und Hormontherapie-Behandlungen Patienten unter kontrollierten Phase I,II und III Bedingungen behandelt. Im Rahmen der Erarbeitung eines Konzepts zur Weiterentwicklung des Georg-Speyer-Hauses unter Einbeziehung der Medizinischen Einrichtungen müssen auch Überlegungen zu Abgrenzungen bzw. Mitnutzungsmöglichkeiten sowie Bereitstellung von Ressourcen der Klinik für das neue geplante Institut in Betracht gezogen werden. Eine stärkere Zusammenarbeit auch mit weiteren Kliniken des Zentrums der Inneren Medizin wäre wünschenswert.

Mit der Einbindung des vom Institut betreuten Teilprojektes im Rahmen des NGFN hat das Institut wichtige Kontakte zu anderen außeruniversitären Einrichtungen hergestellt bzw. bestehende Verbindungen ausgebaut. Die Einbindung des Instituts in diese nationale Vernetzungsstruktur ist als besonderer Erfolg der Aufbauleistungen der letzten fünf Jahre zu werten. In internationale Kooperationsbeziehungen ist das Institut im Rahmen der Beteiligung von Teilprojekten im 5. EU-Rahmenprogramm

ebenso eingebunden wie durch einzelne Projekte, mit denen Forschungsprojekte in klinische Anwendungen umgesetzt werden. Daneben sind auch zahlreiche Kooperationsvereinbarungen mit Unternehmen der pharmazeutischen Industrie hervorzuheben, aus denen sich finanzielle Projektförderungen ergeben haben. Ein im Wege der Ausgründung gebildetes biotechnologisches Start-up-Unternehmen ist in das Georg-Speyer-Haus integriert.

Die Weiterbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses im Georg-Speyer-Haus ist beispielhaft. Die Betreuung innerhalb der Arbeitsgruppen wird in Verantwortung und Kompetenz der Gruppenleiter durchgeführt. Hervorzuheben sind institutsübergreifende Aktivitäten, die den Diplomanden, Doktoranden und Postdocs einen Überblick über alle am Institut durchgeführten Projekte vermitteln und die Kooperation unter den jungen Mitarbeitern fördern. Hierzu zählen auch Vorlesungsreihen zu den aktuellen Themenkreisen des Instituts. Begrüßenswert ist, dass den Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit eingeräumt wird, nationale und internationale Veranstaltungen zu besuchen.

Im Rahmen von jährlichen Vorlesungsreihen und Laborpraktika für Schüler der gymnasialen Oberstufe versucht das Institut, das Interesse von Schülern für die Naturwissenschaften zu wecken.

B.VI. Zusammenfassende Bewertung

Das Georg-Speyer-Haus ist ein Institut der biomedizinischen Forschung, das Grundlagenforschung in der Tumorbio­logie, der angewandten Virologie und der Gentherapie betreibt. Die elf Arbeitsgruppen bearbeiten Projekte, welche die Kaskaden der zellulären Regulation, die Interferenz mit Signalkomponenten, die gezielte Verabreichung von Wirkstoffen und Genen sowie die Biologie von HIV untersuchen. Ein Schwerpunkt der Arbeiten liegt in dem Verständnis von Krankheitsentstehung und daraus ableitbaren Strategien für neue Heilverfahren und Medikamentenentwicklung.

In den vier Projektbereichen werden wichtige und innovative Fragestellungen sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der anwendungsorientierten Forschung be-

arbeitet. Die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit des Georg-Speyer-Hauses hat nach der personellen und thematischen Neuausrichtung im Jahre 1998 einen hohen Stand erreicht und ist in der Fachwelt anerkannt.

Die Qualität der Arbeiten in den elf Arbeitsbereichen ist überwiegend als gut bis sehr gut zu beurteilen. Der Projektbereich **I Mechanismen der Regulation von Zellmechanismen** weist einen Arbeitsbereich (*Signalvermittlung und Transkriptionsregulation durch den JAK/STAT Signalweg*) aus, der im Rahmen der Grundlagenforschung methodisch gute Arbeit leistet und neue Forschungsansätze verfolgt. Die Arbeiten fügen sich gut in die Thematik des Instituts ein. Etliche Projekte aus dem breiten Themenspektrum des Arbeitsbereichs *Regulationsmechanismen des Programmier-ten Zelltods (Apoptose)* weisen ein hohes Risiko auf. Das wissenschaftliche Potenzial des Arbeitsbereichs *Regulation des Kern-Zytoplasma-Transportes* kann nicht in befriedigender Weise genutzt werden, weil in diesem Bereich das Teilprojekt zur Koordination der Aktivitäten in der Krebsforschung am Standort Frankfurt aus dem NGFN angesiedelt ist. Wegen der Möglichkeiten zur Kooperation und Vernetzung mit anderen Einrichtungen, die aus diesem Projekt entstehen, ist es jedoch für das Institut von Bedeutung. Eine Unterstützung dieses Bereiches durch eine Postdoc-Stelle wäre sinnvoll. Im Projektbereich **II Interferenz mit Komponenten der Signalübertragung** zeichnen sich zwei Arbeitsgruppen durch eine positive Entwicklung mit vielversprechenden anwendungsorientierten Perspektiven aus (*Corepressorkomplexe als Regulatoren von Zelldifferenzierung und Tumorentstehung; Signaltransduktionswege in normalen und in Tumorzellen*). Die Arbeitsgruppe *Wachstumsfaktor-Rezeptoren als Zielstrukturen für die Krebstherapie* beherrscht rekombinante Antikörpertechnologien in hervorragender Weise. Das Themenspektrum weist insgesamt aber zu viele divergente Ansätze auf und die Forschungsergebnisse sind bislang kaum in klinische Studien eingeflossen. Der Projektbereich **III Retrovirale Vektoren in der Therapie von Tumor-, Erb- und Infektionskrankheiten** sind zwei Arbeitsbereiche angesiedelt. Die Arbeitsgruppe *Ansätze zur molekularen Therapie von Erkrankungen des Blutsystems* ist bezüglich der Leistungen in der anwendungsorientierten Forschung hervorzuheben. Der Bereich *Vektoren für die Gentherapie und Impfstoffentwicklung* weist dagegen Defizite auf. Im Projektbereich **IV Entwicklung neuer molekularer Therapieansätze für HIV-Infektion** werden herausragende Leistungen von der Ar-

beitsgruppe Immuntherapie der HIV-Infektion mit genetisch modifizierten Zellen erbracht. Die Projekte ergänzen in hervorragender Weise die translatorische Forschung. Auch die Themen der beiden anderen Arbeitsgruppen fügen sich thematisch gut ein, wobei die Arbeiten des Bereichs *HIV und das mononukleäre Phagozytensystem* ein aussichtsreiches Forschungspotenzial aufweisen. Die Themen im Bereich *Neue Strategien gegen HIV* sollten fokussiert werden und mit den anderen Arbeitsbereichen abgestimmt werden. Insgesamt sollte die Themenvielfalt eingegrenzt werden und nur die Ergebnisse aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung umgesetzt werden, die Erfolg versprechend sind.

Zusammenfassend kann das Institut mit den vorhandenen Ressourcen seinen Anspruch, einen wichtigen Beitrag auf dem Gebiet der translatorischen Forschung zu leisten, nicht realisieren. Der Plan des Georg-Speyer-Hauses, das Institut unter Kooperation der bestehenden Einrichtungen der Krebsforschung und –therapie am Standort Frankfurt zu einem Kompetenzzentrum für translatorische Forschung weiterzuentwickeln, könnte ein vielversprechendes Ziel sein, mit dem das innovative Potenzial des Instituts genutzt werden kann, wodurch es national und international an Bedeutung gewinnen würde. Ein entsprechendes Konzept sollte in enger Zusammenarbeit mit dem Wissenschaftlichen Beirat und dem Stiftungsvorstand vom Georg-Speyer-Haus erarbeitet werden.

Künftig sollte der Wissenschaftliche Beirat stärker und öfter bei Fragen der Profilbildung des Instituts und zu Fragen der internen Qualitätssicherung eingebunden werden. Hierzu sollte dieses Kontrollorgan und seine Befugnisse in der Stiftungsverfassung verankert werden.

Die Grundausrüstung, die in den letzten Jahren deutlich hinter dem Drittmittelvolumen zurück geblieben ist, sollte gezielt erhöht werden. Jeweils eine Stelle zur Unterstützung der Verwaltung und der Bioinformatik sind erforderlich. Die durch die Koordination des Nationalen Genomforschungsnetzwerkes bedingte Doppelbelastung des Arbeitsgruppenleiters sollte durch eine Verstärkung der Personalausstattung kompensiert werden. Das dringliche Problem, in den vorhandenen Räumen einen Tierstall zu integrieren, kann zur Zeit nicht gelöst werden. Der Planung eines Tierstalls

einschließlich des notwendigen Personals sollte daher hohe Priorität in dem zu erarbeitenden Konzept zur Weiterentwicklung des Georg-Speyer-Hauses eingeräumt werden.

Die Publikationstätigkeit ist überwiegend gut bis zufriedenstellend, muss jedoch in einigen Arbeitsbereichen verstärkt werden.

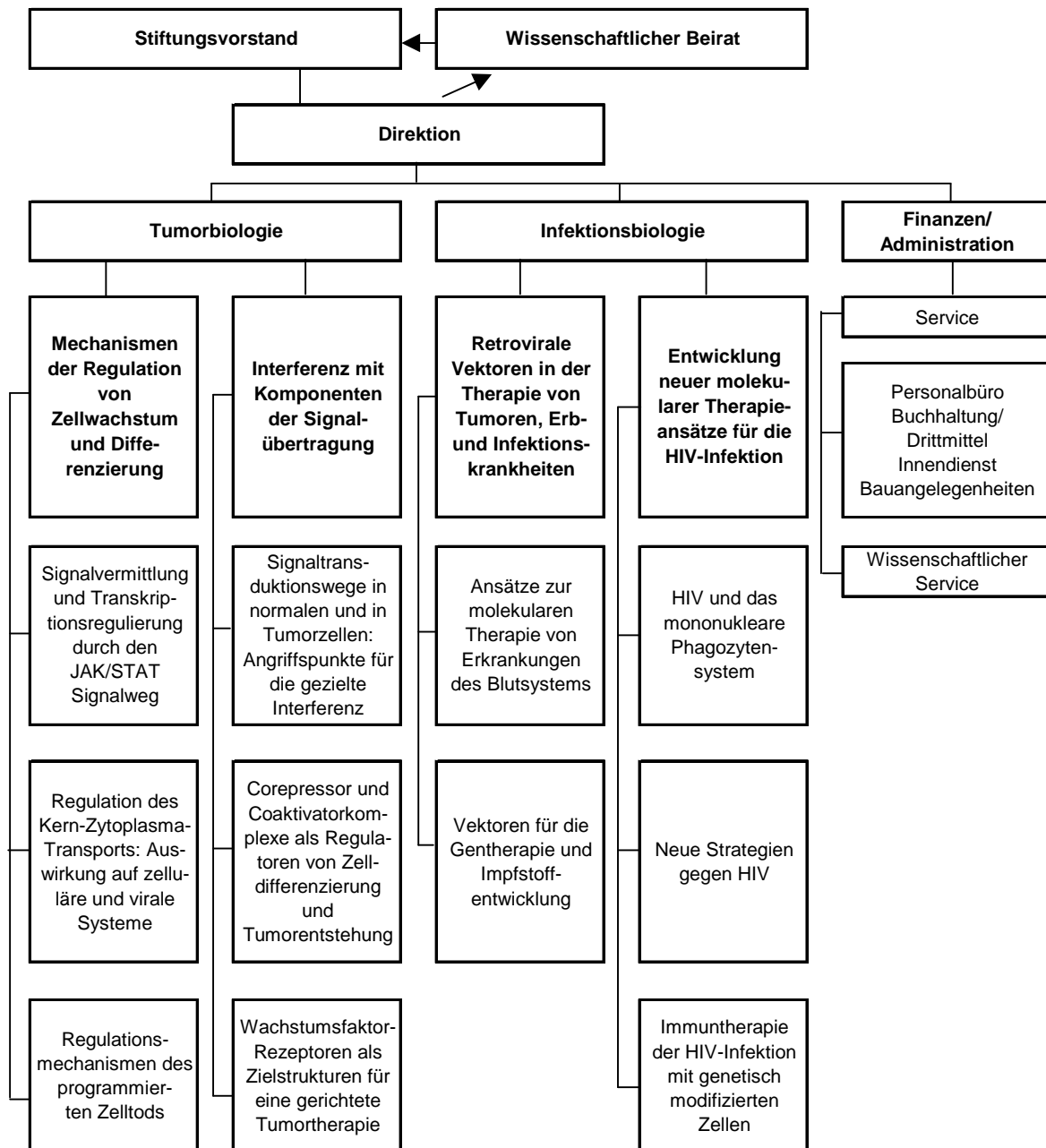
Die Betreuung des wissenschaftlichen Nachwuchses, der sich überwiegend aus der Universität rekrutiert, ist beispielhaft. Künftig sollte stärker darauf geachtet werden, dass auch Doktoranden aus der medizinischen Fakultät eine Möglichkeit bekommen, ihre Doktorarbeit am Georg-Speyer-Haus zu absolvieren.

Die Kooperationsbeziehungen des Georg-Speyer-Hauses mit der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Rheumatologie sind zufriedenstellend. Steigerungsfähig sind die Kontakte zu weiteren Kliniken des Zentrums für Innere Medizin sowie zum Zentrum für Frauenheilkunde, das zusätzlich zu den klinischen Einrichtungen und den Forschungslabors ein klinisches Studienzentrum betreibt. Dies wären potenzielle Partner für eine weiterführende, der translatorischen Forschung gewidmete Institution. Die Vorschläge zu dem geplanten FIMMET sind noch nicht entscheidungsreif.

Anhang 1

Organigramm des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts Georg-Speyer-Haus

Stand: 30. November 2002



Anhang 2

Stellenplan des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts Georg-Speyer-Haus (ohne Drittmittel)

Stand: 30. November 2002

Stellenbezeichnung	Wertigkeit der Stellen (Besoldungs- / Vergütungsgruppe)	Zahl der Stellen insgesamt (Soll)
Stellen für wissenschaftliches Personal	C4 (B3 BBO)	1,0
	C3 (I BAT)	2,0
	Ib BAT	8,0
	Ila BAT	1,0
Zwischensumme		12,0
Stellen für nichtwissenschaftliches Personal	Ila BAT	1,0
	III BAT	1,0
	IVb BAT	1,0
	Vb BAT	7,0
	Vb/Vc BAT	3,0
	VIb BAT	1,0
	VII/VIII BAT	6,5
	Lgr. 2a BMTG	1,0
Zwischensumme		21,5
I n s g e s a m t		33,5

Quelle: Georg-Speyer-Haus

Anhang 3

Verteilung der Stellen für wissenschaftliches Personal im Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus auf die Forschungsschwerpunkte und Laborgruppen (Ist)

Stand: 30. November 2002

Forschungsschwerpunkte/ Laborgruppen	institutionelle Stellen			drittmittelfinanzierte Beschäftigungsverhältnisse			Doktorandenstellen			Stellen für wissenschaftliches Personal insgesamt		
	insge- samt	darunter befristet besetzt	darunter unbesetzt	insge- samt	darunter befristet besetzt	darunter unbesetzt	insge- samt	darunter befristet besetzt	darunter unbesetzt	insge- samt	darunter befristet besetzt	darunter unbesetzt
Zellwachstum und Differenzierung	3	3	-	7	7	-	5,5	5,5	-	16	16	-
davon Signalvermittlung	1	1	-	2	2	-	2	2	-	5	5	-
davon Kern-Zytoplasma-Transport	1	1	-	3	3	-	1	1	-	5	5	-
davon Regulationsmechanismen	1	1	-	2	2	-	2,5	2,5	-	6	6	-
Interferenz Signalübertragung	3	1	-	8	7	1	8	8	-	19	16	1
davon Signaltransduktionswege	1	-	-	4	4	-	2,5	2,5	-	8	7	-
davon Corepressor	1	1	-	2	2	-	2,5	2,5	-	6	6	-
davon Wachstumsfaktor-Rezeptoren	1	-	-	2	1	1	3	3	-	6	4	1
Retrovirale Vektoren	2	1	-	6	6	-	3	3	-	11	10	-
davon molekulare Therapie	1	-	-	4	4	-	1,5	1,5	-	7	6	-
davon Vektoren für die Gentherapie	1	1	-	2	2	-	1,5	1,5	-	5	5	-
HIV-Infektion	3	-	-	3	3	-	5,5	5,5	-	12	9	-
davon mononukl. Phagozytensystem	1	-	-	-	-	-	1,5	1,5	-	3	2	-
davon Neue Strategien	1	-	-	1	1	-	1	1	-	3	2	-
davon Immuntherapie	1	-	-	2	2	-	3	3	-	6	5	-
ohne Zuordnung	1	-	1	-	-	-	-	-	-	1	-	1
Insgesamt	12	5	1	24	23	1	22¹⁾	22	-	58	50	2

1) besetzt von 42 Personen

Anhang 4

Vom Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus in den Jahren 2000 bis 2002 eingeworbene Drittmittel nach Drittmittelgebern

Stand: 30. November 2002

Laborgruppe	Drittmittelgeber	Drittmittel in Tausend Euro (gerundet)			Summe
		2000	2001	2002	
Signalvermittlung und Transkriptionsregulierung durch JAK/STAT Signalweg	DFG	-	-	-	-
	Bund	-	57	65	121
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	-	-	110	110
	Wirtschaft	165	81	86	332
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		165	138	261	563
Regulation des Kern- Zytoplasma-Transports: Auswirkungen auf zelluläre und virale Systeme (ab 2001)	DFG	-	12	89	102
	Bund	-	57	153	210
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	-	8	33	41
	Wirtschaft	-	-	-	-
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		-	76	276	352
Regulationsmechanismen des programmierten Zell- todes (Apoptose)	DFG	89	197	115	401
	Bund	-	62	65	127
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	193	151	147	490
	Wirtschaft	-	-	-	-
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		282	410	327	1.018
Signaltransduktion durch Proteine der extrazellulären Matrix (bis 2001)	DFG	26	25	-	51
	Bund	-	-	-	-
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	-	-	-	-
	Wirtschaft	-	-	-	-
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		26	25	-	51
Mehrfache Chemotherapeutika- Resistenz bei Tumorzellen (bis 2001)	DFG	45	48	-	93
	Bund	-	-	-	-
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	-	-	-	-
	Wirtschaft	6	-	-	6
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		51	48	-	99

noch Anhang 4

Laborgruppe	Drittmittelgeber	Drittmittel in Tausend Euro (gerundet)			Summe
		2000	2001	2002	
Signaltransduktionswege in normalen und in Tumorzellen: Angriffspunkte für die gezielte Interferenz	DFG	98	148	206	452
	Bund	98	508	628	1.234
	Land/Länder	-	227	-	227
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	55	-	147	203
	Wirtschaft	32	38	44	114
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		283	920	1.027	2.230
Corepressor- und Coaktivator-komplexe als Regulatoren von Zelldifferenzierung und Tumorentstehung	DFG	-	-	65	65
	Bund	-	57	65	122
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	16	80	96
	Stiftungen	-	-	-	-
	Wirtschaft	65	184	159	407
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		65	257	369	690
Wachstumsfaktor-Rezeptoren als Zielstrukturen für eine gerichtete Tumorthherapie	DFG	-	-	-	-
	Bund	217	287	147	651
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	25	-	-	25
	Wirtschaft	8	20	11	39
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		250	307	158	716
Ansätze zur molekularen Therapie von Erkrankungen des Blutsystems	DFG	-	17	30	47
	Bund	279	374	259	912
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	73	74	121	268
	Wirtschaft	-	-	-	-
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		352	465	410	1.227
Vektoren für die Gentherapie und Impfstoffentwicklung	DFG	-	-	-	-
	Bund	70	-	-	70
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	99	167	120	386
	Wirtschaft	-	26	-	26
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		169	192	120	481
HIV und das mononukleare Phagozytensystem	DFG	-	-	-	-
	Bund	10	56	72	138
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	26	-	-	26
	Wirtschaft	-	-	-	-
	Sonstige	72	85	15	172
Summe		108	141	86	336

noch Anhang 4

Laborgruppe	Drittmittelgeber	Drittmittel in Tausend Euro (gerundet)			Summe
		2000	2001	2002	
Neue antivirale Strategien gegen HIV	DFG	-	30	50	81
	Bund	-	-	-	-
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	58	99	87	244
	Wirtschaft	-	-	-	-
	Sonstige	4	9	6	19
Summe		62	138	144	344
Gen- und Zelltherapie der HIV-Infektion	DFG	-	29	41	70
	Bund	-	-	-	-
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	58	58	58	173
	Stiftungen	-	-	-	-
	Wirtschaft	62	332	416	810
	Sonstige	-	-	-	-
Summe		119	419	515	1.053
Nicht laborgruppenspezifisch	DFG	-	-	-	-
	Bund	-	-	1.153	1.153
	Land/Länder	-	-	-	-
	EU	-	-	-	-
	Stiftungen	256	256	256	767
	Wirtschaft	563	406	426	1.395
	Sonstige ¹⁾	484	658	424	1.566
Summe		1.302	1.320	2.258	4.881
Summen Drittmittelgeber	DFG	258	507	597	1.361
	Bund	675	1.456	2.608	4.739
	Land/Länder	-	227	-	227
	EU	58	74	138	269
	Stiftungen	785	753	1.021	2.559
	Wirtschaft	900	1.087	1.142	3.129
	Sonstige	560	752	444	1.757
I n s g e s a m t		3.235	4.855	5.950	14.041

1) ohne Zinserträge

Quelle: Georg-Speyer-Haus

Anhang 5

Vom Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus eingereichte Unterlagen

- Antworten auf den Fragebogen des Wissenschaftsrates
- Kurzer Abriss der Geschichte des Chemotherapeutischen Forschungsinstituts Georg-Speyer-Haus
- Organigramm
- Verfassung der Stiftung Chemotherapeutisches Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus
- Jahresbericht
- Wirtschaftsplan 2002
- Wirtschaftsplan/Programmbudget 2003
- Jahresabschluss und Lagebericht für die Geschäftsjahre 2000 und 2001
- Übersichten zur Stellenausstattung sowie zur Altersstruktur und Verweildauer
- Übersicht über eingeworbene Drittmittel 2000-2002 einschl. Liste der jeweiligen Drittmittelprojekte
- Publikationsliste einschl. quantitativer Übersicht 2000-2002
- Listen zu im Chemotherapeutischen Forschungsinstitut Georg-Speyer-Haus abgeschlossenen Promotions- und Habilitationsarbeiten, Lehrveranstaltungen von Mitarbeitern, Veranstaltungen der wissenschaftlichen/technischen Aus-, Fort- und Weiterbildung sowie größeren nationalen und internationalen wissenschaftlichen Einrichtungen, Gastwissenschaftlern, Auslandsaufenthalten und Gremienzugehörigkeit 2000-2002
- Liste der Mitglieder des Wissenschaftlichen Beirats des Georg-Speyer-Hauses sowie des Stiftungsvorstands; Protokolle des Wissenschaftlichen Beirats vom 29./30.11.2001 und 22.11.1996; Bericht des Stiftungsvorstands vom 28.9.1999
- Listen zu Kooperationsverträgen, Forschungspreisen, angemeldeten und erteilten Patenten