



Universität
Zürich ^{UZH}

ETH zürich

USZ Universitäts
Spital Zürich

UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

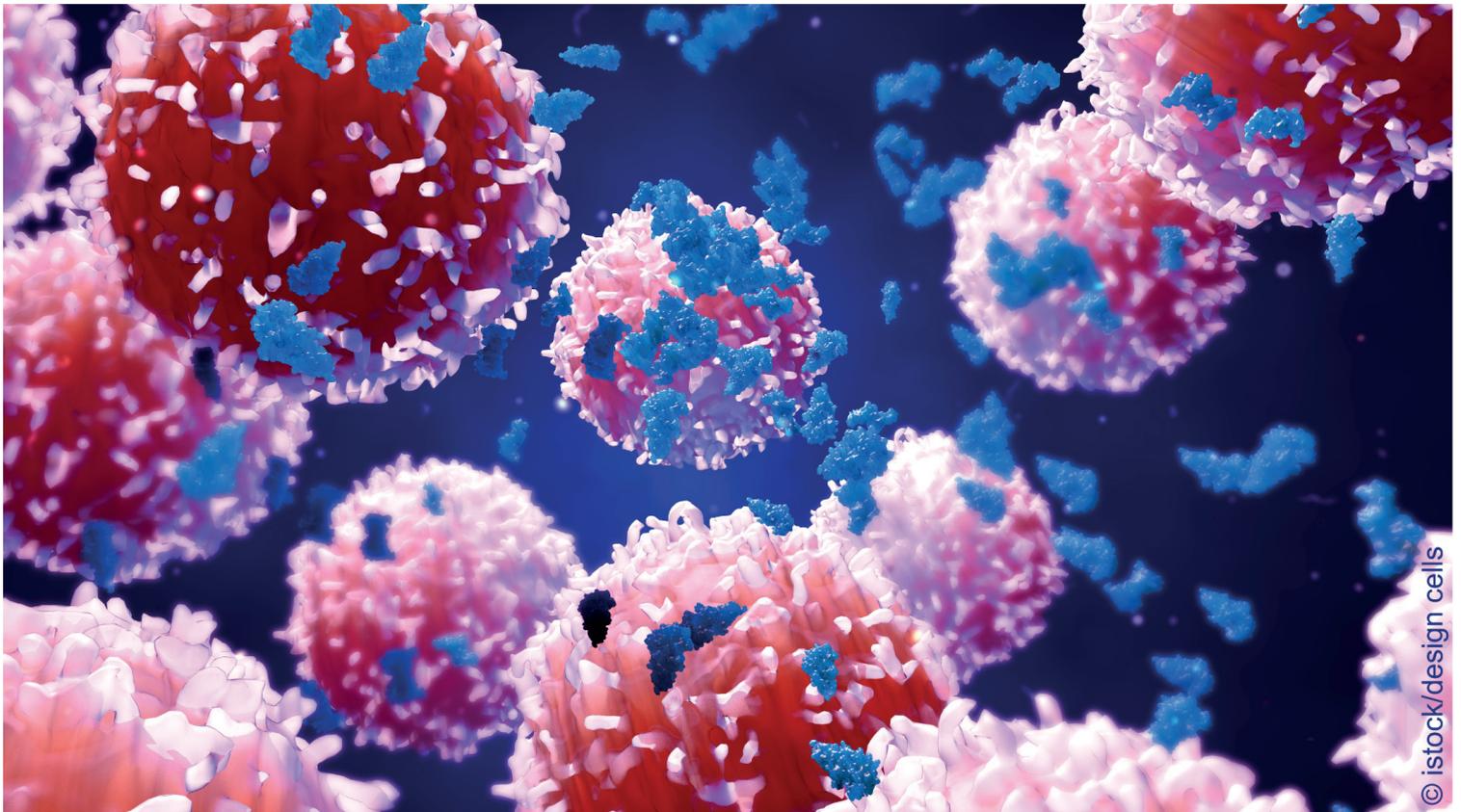
Balgrist
Universitätsklinik

Psychiatrische
Universitätsklinik Zürich

HMZ *News*

Der Newsletter der Hochschulmedizin Zürich

Nr. 12, Dezember 2021



© istock/design cells

Vorwort

Seite 2

SARS-CoV-2 Forschungsprojekte

Seite 3

Immuno-TargET: Immuntherapien gegen endokrine Tumore

Seite 8

HMZ Jahresanlass — 10 Jahre Hochschulmedizin Zürich

Seite 10

Vorwort

Immunsystem im Fokus – im Alltag und in der Forschung

In den letzten zwei Jahren hat sich vieles verändert: Weltweit hat das Virus SARS-CoV-2 einen Einfluss auf das private und berufliche Leben genommen. Auch die Forschung ist von der Pandemie betroffen – einerseits durch Forschungsunterbrüche und eine weitgehende Umstellung auf virtuelle Zusammenarbeit in der Anfangszeit, aber andererseits auch durch einen überwältigenden Zusammenhalt der Forschungsgemeinde und der Chance, im Wettrennen mit dem Virus herausragende Ergebnisse zu erzielen, von denen global profitiert werden kann. Die Hochschulmedizin Zürich hat in dieser schwierigen Zeit schnell gehandelt und Forschende aus verschiedenen Disziplinen und Institutionen an einen virtuellen Tisch gebracht, um Kollaborationen zur Bekämpfung von SARS-CoV-2 entstehen zu lassen, zu verstärken und zu fördern. Im April 2020 wurde ein «SARS-CoV-2 Speed-Dating» durchgeführt, an dem Forschende der ETH Zürich und Universität Zürich, sowie der universitären Spitäler teilnahmen, die im Rahmen von Ausnahmegenehmigungen während des ersten Lockdowns ihre Forschung mit einem Bezug zu COVID-19 weiterführen konnten. Der erste Teil dieses Newsletters befasst sich mit dieser Veranstaltung und zeigt auf, welche Projekte und Resultate sich daraus ergeben haben und wo die Forschenden jetzt stehen.

Das Siegerprojekt der HMZ Flagship Ausschreibung 2019 «Immuno-TARGET» stammt aus dem Bereich Immunologie und lief 2020 an-

In diesem spannenden und hochaktuellen Projekt geht es um den Nutzen von Antikörper-Therapien gegen endokrine Tumore. Auch hier steht die Kollaboration von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Universitätsspitals Zürich, der Universität Zürich, der ETH Zürich und des Universitätskinderspitals Zürich im Vordergrund und treibt aussergewöhnliche Methodenentwicklungen voran, die langfristig in anwendbare Therapien umgesetzt werden sollen. Die Vision des Projekts und erste Erfolge werden im Newsletter vorgestellt.

Als positiver Eindruck sollte uns der gestärkte Zusammenhalt in der bisher nicht dagewesenen Pandemiesituation in Erinnerung bleiben und der Antrieb, auch im häufig sehr kompetitiven wissenschaftlichen Umfeld im Sinne der Allgemeinheit offen zusammenzuarbeiten. Im Sommer und Herbst hatten wir einen Weg gefunden, das akademische Leben wieder vermehrt persönlich und vor Ort stattfinden zu lassen – wie zum Beispiel durch diverse Workshops der HMZ Flagship Projekte, deren Stärke schon immer der persönliche Austausch und die intensive Kommunikation zwischen den interdisziplinären Forschungsmitgliedern war, oder durch den allseits geschätzten HMZ Jahresanlass, der dieses Jahr im Zeichen des 10-jährigen Jubiläums der Hochschulmedizin Zürich stand. Die beiden HMZ Flagship Projekte «SKINTEGRITY.CH» und «SleepLoop» konnten dort eindrücklich zeigen, wie durch die Unterstützung der HMZ auch langfristig erfolgrei-

che und bleibende Forschungsinitiativen und Spin-offs entstehen können. Ein besonderes Highlight war auch die Ernennung des neuen HMZ Flagship Projekts 2021 «STRESS», das Ursachen und Behandlungsmethoden von Stress auf innovative Weise untersuchen wird.

Auch wenn es aktuell wieder weniger direkten Austausch geben kann, freuen wir uns, dass diese schwierige Zeit die Kreativität und die Motivation der Forschungsgemeinde im Positiven beeinflusst hat.

Mit diesem hoffnungsvollen Ausblick für vermehrte persönliche Interaktionen im neuen Jahr freuen wir uns, Ihnen einen Ausschnitt dessen zu präsentieren, was auch unter erschwerten Bedingungen in den Forschungsinstitutionen erreicht wurde.



Prof. Dr.
Detlef Günther
Vorsitzender HMZ
Steuerungsausschuss
Vizepräsident für
Forschung ETH

IMPRESSUM

Herausgeberin
Hochschulmedizin Zürich
Künstlergasse 15
8001 Zürich
+41 44 634 57 36
info@hochschulmedizin.uzh.ch
http://www.hochschulmedizin.ch

Redaktion:
Dr. Laura Tüshaus

Die Hochschulmedizin Zürich ist eine einfache Gesellschaft mit der Universität Zürich, der ETH Zürich und den universitären Spitälern als Gesellschaftspartnern.

SARS-CoV-2 Forschungsprojekte

Im April 2020 hat die HMZ schnell reagiert und ein virtuelles «SARS-CoV-2 Speed-Dating» initiiert. Eingeladen waren alle Forschungsgruppen der UZH und der ETH, die im Rahmen einer Ausnahmegewilligung ihre Forschung rund um COVID-19 während des ersten Lockdowns weiterführen konnten. Viele Gruppen kannten sich bis dahin kaum und hatten während des Lockdowns auch keine Gelegenheit für direkte Interaktionen. Ungefähr 20 Gruppen nahmen die Gelegenheit wahr, ihre Forschungspläne vorzustellen und zu diskutieren. Das wichtigste Ziel war es, dass die Forschenden voneinander wussten und rasch und unkompliziert Hilfestellung bekommen konnten. Es ist eindrücklich, dass daraus in diesem schwierigen Umfeld einige neue Kollaborationen entstanden sind, die im Folgenden vorgestellt werden.

Die mRNA-Plattform des universitären Forschungsschwerpunkts «Translationale Krebsforschung»

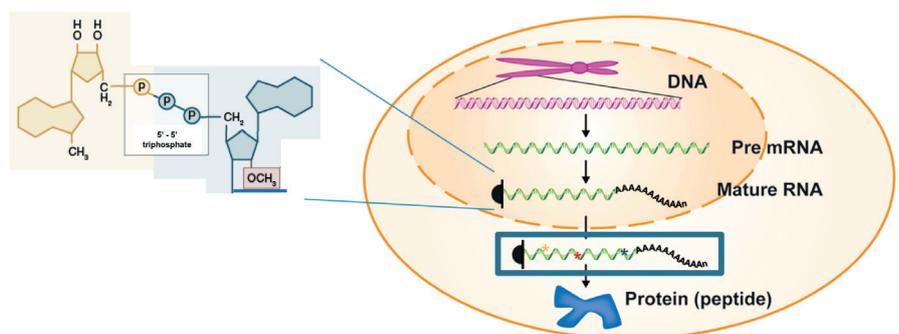
PD Dr. Steve Pascolo

Als die Welt auf der Suche nach einem Impfstoff gegen SARS-CoV-2 war, machten synthetische mRNA-Impfstoffe das Rennen. Diese zeichnen sich dadurch aus, dass sie sogar bei geringen Dosen von wenigen Mikrogramm pro Injektion äusserst effizient und sicher sind. Das zugrunde liegende Prinzip ist in dem Sinne nicht neu: Auch Impfstoffe gegen Mumps, Masern und Röteln, die auf abgeschwächten mRNA-Viren basieren, immunisieren, indem sie ihre natürlichen mRNAs in die Zellen der geimpften Person einschleusen, die daraufhin die viralen Proteine produzieren, die dann die Immunantwort auslösen. Diese Impfstoffe können also als Vorläufer der synthetischen mRNA-Impfstoffe gesehen werden. Neu ist, dass die synthetischen mRNA-Impfstoffe aus einer Hülle aus nur einem Liposom und einer einzigen mRNA bestehen. Das bedeutet, dass der Impfstoff spezifischer ist, als die mRNA-Impfstoffe aus abgeschwächten RNA-Lebendviren, deren mRNAs viele ver-

schiedene virale Proteine kodieren. Der Anti-SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoff (der das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodiert und damit vor einer COVID-19 Erkrankung schützt) ist die dritte Art von synthetischen RNA-Therapeutika, die zugelassen wurde (siehe Box).

«Bemerkenswert ist, dass die 30 Mikrogramm mRNA, die im ersten zugelassenen Impfstoff enthalten sind, ausreichen, um bei allen geimpften Probanden (auch bei Teilnehmenden über 65 Jahren) hohe Mengen neutralisierender Antikörper gegen das Virus zu erzeugen. Die Daten zur Wirksamkeit (auch gegen neuere bedenkliche

Varianten) und Sicherheit sind verblüffend. Die Verbreitung dieses Impfstoffs auf der ganzen Welt hilft, die Pandemie zu beenden», freut sich PD Dr. Steve Pascolo, Leiter der mRNA-Plattform des universitären Forschungsschwerpunkts «Translationale Krebsforschung». «Wir arbeiten an mRNA-Impfstoffen der nächsten Generation, die sogar weniger als 30 Mikrogramm mRNA pro Injektion benötigen und in Nanopartikeln formuliert werden, die einfach und kostengünstig herzustellen und bei Raumtemperatur wochenlang stabil sind. Darüber hinaus streben wir einen mRNA-Impfstoff an, der mittels subkutaner



Messenger RNA. Im Zellkern (gelb) werden Gene in Ribonukleinsäure (grün, engl: ribonucleic acid; RNA) übersetzt. Die RNA wird modifiziert und in das Zytosol exportiert. Die maturierte mRNA (in der Box) wird in Proteine übersetzt. Schema mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. Steve Pascolo.

Injektion funktioniert, da dieser Injektionsweg mit weniger lokalen Nebenwirkungen verbunden ist», erklärt PD Dr. Pascolo. Durch das gemeinsame europäische Forschungsprojekt «NEWmRNA» mit der ETH Zürich unter der Leitung von Prof. Dr. Sven Panke, das vor der COVID-19-Pandemie aufgelegt wurde und 2020 dann den Zuschlag erhielt, war Dr. Pascolo schon vor dem «SARS-CoV-2 Speed-Dating» Anlass mit vielen Forschenden der ETH Zürich im Gespräch. Der Anlass hat sein Interesse an gemeinsamen Kollaborationen noch weiter verstärkt: «Über die mRNA-Impfstoffe hinaus wollen wir gemeinsam mit unseren Mitarbeitenden in Zürich synthetische mRNA für eine breite Palette von Anwendungen entwickeln, und zwar dank der mRNA-Plattform, die wir 2017 implementiert haben (<https://www.cancer.uzh.ch/en/Research/mRNA-Platform.html>) und die durch das UFSP-Programm «Translationale Krebsforschung» unterstützt wird. Wir entwerfen, produzieren und formulieren optimale synthetische mRNA, damit Forschende dieses Molekül für die Grundlagenforschung oder präklinische Forschung nutzen können. Die dank diesem Netzwerk rund um die mRNA-Plattform erzielten Ergebnisse haben zu neuen wissenschaftlichen Er-

kenntnissen sowie zu neuen therapeutischen Formulierungen geführt, die wir in die Klinik überführen wollen. Unser Ziel ist es, die Anzahl der Mit-

wirkenden der mRNA-Plattform zu erhöhen, damit synthetische mRNA auf breiter Basis für Forschung und Therapien eingesetzt werden kann.»

Info RNA-Therapeutika

Vor der Zulassung der synthetischen mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 gab es bereits zwei andere Formen von synthetischen RNA-Therapeutika.

Aptamer-Therapeutika zielen auf die Markierung oder Neutralisierung einer bestimmten Struktur ab. Aptamere sind kurze einzelsträngige Nukleinsäuren, die aufgrund ihrer Tertiärstruktur (d.h. durch ihren räumlichen Aufbau, nicht ihre Sequenz) an verschiedene Moleküle wie Proteine, Peptide und Kohlenhydrate spezifisch binden können. Aptamer-Therapeutika werden zur Behandlung verschiedener Krebsarten und bei einer Art von Makuladegeneration erforscht und teilweise verwendet. Das erste von der FDA zugelassene Aptamer-Therapeutikum war Pegaptanib (Macugen), das einen Hemmstoff des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors verwendet und zur Behandlung der feuchten altersabhängigen Makuladegeneration eingesetzt wird.

siRNA-Therapeutika (siRNA: small interfering RNA) bedienen sich eines Prozesses, der RNA-Interferenz genannt wird. Dabei lagern sich kleine siRNA-Moleküle an ein komplettes mRNA-Molekül an, was zur Spaltung dieser mRNA und der Verhinderung der Übersetzung in ein funktionierendes Protein (z.B. ein virales Protein, im Falle einer Viruserkrankung) führt. Die bis jetzt zugelassenen Medikamente werden zur Behandlung seltener Erbkrankheiten eingesetzt.

Allgemeine Vorteile von synthetischen gegenüber natürlichen mRNA-Impfstoffen:

1. Der pharmazeutische Prozess zur mRNA-Produktion ist unabhängig von der Sequenz (im Gegensatz zu Impfstoffen, die auf Peptiden, Proteinen oder rekombinanten Viren basieren). Nach der Etablierung des Produktionsprozesses dauert es nach erfolgreicher Identifizierung der Zielsequenz weniger als zwei Monate bis zum fertigen mRNA-Impfstoff.
2. Gefriergetrocknete RNA kann lange Zeit bei Raumtemperatur gelagert und durch Resuspension in Wasser sofort wieder biologisch aktiv werden. Damit entfällt die Notwendigkeit einer aufwendigen Kühlkette für Transport und Lagerung der mRNA. Die Impfstoffe von Moderna und BioNTech/Pfizer müssen trotzdem kühl gelagert werden, da die enthaltenen Liposome bei Raumtemperatur nicht stabil sind.
3. Synthetische mRNA kann das DNA-Genom nicht verändern. Des Weiteren kann davon ausgegangen werden, dass nach maximal ein paar Tagen keine synthetische mRNA mehr im Körper vorhanden ist. Das Therapie-Fenster ist daher sehr eng definiert.

Bekämpfung von COVID-19 durch Hemmung der RNA-Polymerase

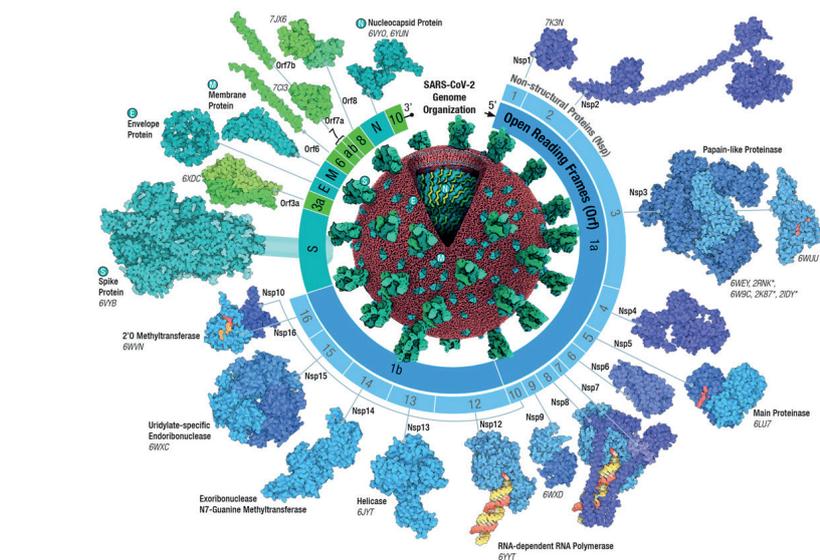
Prof. Dr. Shana Sturla und Prof. Dr. Urs Greber

Prof. Dr. Shana Sturla und Prof. Dr. Urs Greber trafen sich zum ersten Mal virtuell zu Beginn der Pandemie an der von der Hochschulmedizin Zürich organisierten «SARS-CoV-2

Speed-Dating» Veranstaltung. «Unsere erste richtige Verbindung kam dann gleich am Anfang des Lockdowns zu Stande», erzählt Prof. Sturla. «Mein Labor hatte Schwierig-

keiten, ein wichtiges Reagenz zu beziehen und ich sprach Urs [Greber] darauf an. Ich dachte mir, dass er durch die Arbeit in seinem Forschungsgebiet höchstwahrscheinlich einen Kon-

takt herstellen könnte, und so war es auch. Er brachte mich mit einem anderen Wissenschaftler in Kontakt, der uns sofort das Reagenz schickte, das wir brauchten. Durch diese Verbindung und unser gemeinsames Interesse an der Identifizierung neuer antiviraler Mittel haben wir den Kontakt gehalten. Spannend ist dabei vor allem, dass wir das gleiche Ziel durch komplementäre Testsysteme verfolgen: In meinem Labor verwenden wir enzymatische Tests, während Urs zellbasierte Methoden benutzt. Wir haben mittlerweile auch einige vielversprechende Ergebnisse, die neue antivirale Medikamente identifizieren können, von denen vorher nicht erwartet wurde, dass sie bei der Behandlung der aktuellen und wahrscheinlich zukünftigen Coronavirus-Krankheiten nützlich sein könnten. In unserer Zusammenarbeit ist der kritischste und wichtigste Aspekt die Verknüpfung der etablierten Expertise von verschiedenen Partnern neben Urs und mir, wie zum Beispiel Gisbert Schneider, der Experte für In-silico-Design ist.» Prof. Sturla leitet an der ETH Zürich das Labor für Toxikologie als ordentliche Professorin. Prof. Greber ist an der Universität Zürich tätig und leitet dort als ordentlicher Professor sein Labor, das sich mit dem Verständnis beschäftigt, wie Viren mit Zellen interagieren. Prof. Schneider leitet an der ETH Zürich das Labor für computergestütztes Wirkstoffdesign. Prof. Andrea Burden hat die Professur für Pharmakoepidemiologie an der ETH Zürich inne. Das Ziel ihres Kollaborationsprojekts «In-silico-Design und Testung von niedermolekularen Inhibitoren gegen SARS-CoV-2» ist es, die Entdeckung und Entwicklung von COVID-19-The-



SARS-CoV-2-Genom und -Strukturproteine. Referenz: RCSB Protein Data Bank, <https://pdb101.rcsb.org/learn/flyers-posters-and-other-resources/flyer/sars-cov-2-genome-and-proteins>

rapeutika zu beschleunigen und Einblicke in die Sicherheit bestehender Behandlungen zu gewinnen, um die klinische Priorisierung für neu zu entwickelnde Medikamente zu unterstützen. Niedermolekulare Inhibitoren der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp) von SARS-CoV-2 gehören zu den vielversprechendsten therapeutischen Kandidaten von COVID-19, da eine Hemmung der Virus-Replikation die Grundlage für eine im Notfall schnelle Breitbandreaktion bietet. Spezifität, Wirksamkeit und Sicherheit im Zusammenhang mit der Bekämpfung von COVID-19 sind allerdings noch nicht geklärt, so dass nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an sicheren und wirksamen Therapien besteht. Die Initianten des Projekts sind überzeugt, dass ein kollaborativer und multidisziplinärer Ansatz der Schlüssel für eine schnellere Charakterisierung der molekularen Grundlage der Hemmung von RdRp und der Formulierung adäquater Leitfäden für die gängige klinische Praxis ist. Das Team verbindet hervorragende Expertise und Infrastruktur in verschiedenen Gebieten: zelluläre Grund-

lagen der Virusinfektion (Prof. Greber, UZH), biochemische Grundlagen der RNA-Polymerase-Hemmung (Prof. Sturla, ETH), computergestützte Wirkstoffdesigns (Prof. Schneider, ETH), Proteinproduktion (Prof. Ban, ETH und Dr. Marino, Paul Scherrer Institut und ETH), Screenings von kleinen Molekülbibliotheken im Hochdurchsatz (Dr. Stirnimann, NEXUS ETH) und klinische Arzneimittelsicherheit (Prof. Burden, ETH). Die Mitglieder haben sich drei Hauptziele für ihr Projekt gesetzt:

1. Die Identifizierung von niedermolekularen Inhibitoren der SARS-CoV-2-Replikation. Mittels virtuellen Screenings von Bibliotheken niedermolekularer Verbindungen und simulationsgestütztem molekularem iterativem Screening arbeitet das Schneider-Labor an der Identifizierung von Hemmstoffkandidaten unter bestehenden Medikamenten und de-novo-generierten Molekülen.
2. Die Bestätigung und Charakterisierung der antiviralen Wirkung von Replikationsinhibitoren. Die Wirksamkeit der Replikationsinhibitor-

kandidaten wird im Hinblick auf ihren Einfluss auf die virale Replikationsfunktion von isolierter RdRp (Labor Sturla) und die virale Infektion in Zellen (Labor Greber) analysiert und evaluiert.

- Die Bewertung der Spezifität der COVID-19-Therapiekandidaten zur Formulierung von klinischen Leitfäden. Das Labor von Prof. Burden analysiert die Spezifität von potenziellen therapeutischen Wirkstoff-Kandidaten gegen COVID-19, um therapeutische Indizes und die Bewertung klinischer Daten als Leitfäden für die gängige Praxis zu formulieren.

Das Projekt treibt die Entwicklung von COVID-19-Arzneimitteln durch eine Kombination von Strategien voran, die informationsgesteuert (z.B. auf künstlicher Intelligenz basierende)

chemische Bibliotheks-Screens für die «off label» Anwendung von Arzneimitteln und die Identifizierung neuer therapeutischer Wirkstoff-Kandidaten in einem präklinischen Umfeld integrieren. Die Forschungsarbeiten werden von einem interdisziplinären Team durchgeführt, das die Bereiche Virologie, Biochemie, Arzneimittelentwicklung und Pharmakoepidemiologie miteinander verbindet. Die Teammitglieder benutzen die bestehende Infrastruktur, einschliesslich der Hochdurchsatz-Screening- und Mikroskopie-Plattformen der ETH. Darüber hinaus ermöglicht die enge Verknüpfung von molekularem und klinischem Fachwissen einen raschen Fortschritt in der klinischen Praxis. Um dies noch mehr zu erleichtern, werden neue SARS-CoV-2-Inhibitor-kandidaten öffentlich zugänglich ge-

macht und bezüglich der Struktur der Hemmkomplexe und des therapeutischen Index weiter charakterisiert. Darüber hinaus sollen die wichtigsten Sicherheitssignale aus klinischen Studien und Off-Target-Analysen priorisiert werden, um eine evidenzbasierte Medizin zu unterstützen. Das Ziel ist es, bestehende Wissenslücken zwischen den Grundlagenwissenschaften und den klinischen Wissenschaften in Bezug auf neue und bestehende COVID-19-Therapien zu schliessen, indem Fachwissen aus den Bereichen Liganden- und strukturbasiertes virtuelles Screening, De-novo-Arzneimitteldesign, In-vitro-Bioassays und Pharmakoepidemiologie so zusammengeführt wird, dass es als Vorlage für eine künftige schnelle Reaktion auf virale Bedrohungen dienen kann.

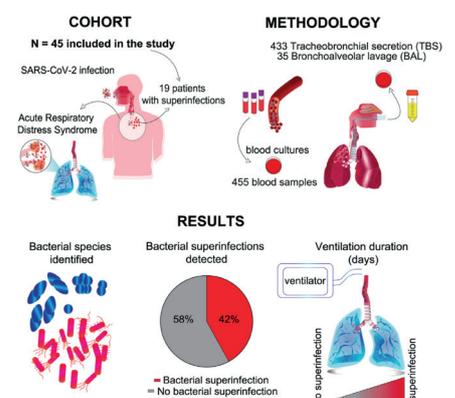
Zusammenhang zwischen antimikrobiellen Resistenzen und bakteriellen Sekundärinfektionen in beatmeten COVID-19 Patienten

Dr. Sven Hobbie, PD Dr. Silvio Brugger

Am Institut für Medizinische Mikrobiologie werden sowohl durch die diagnostische Tätigkeit als auch durch die Forschung bakterielle Infektionen und deren Antibiotikaempfindlichkeiten untersucht. Die Forschungsschwerpunkte liegen dabei vor allem in der Medikamenten- bzw. Antibiotikaempfindlichkeit der Keime, den molekularen Mechanismen der Resistenzen und den sich daraus ergebenden Empfehlungen bezüglich einer Behandlung. Dies ermöglicht eine Auswahl an verbleibenden wirksamen Medikamenten und eine generelle epidemiologische Beobachtung der Entwicklungen von Antibiotikaresistenzen.

Zu Beginn der Pandemie war noch relativ wenig über die verschiedenen Krankheitsverläufe von COVID-19, optimale Behandlungsmethoden und mögliche Komplikationen bekannt. Während die erste Welle in Europa erst richtig Fahrt aufnahm, erschienen aus dem deutlich früher betroffenen China die ersten Berichte und Fachartikel zu verschiedenen Risikoparametern, die die Genesungs- und Überlebenschancen von COVID-19-Patienten auf den Intensivstationen beeinflussen. Aufgrund der Erfahrungen aus früheren Epidemien und Pandemien durch Influenzaviren und SARS-Erreger (SARS: severe acute respiratory

syndrome; hervorgerufen durch Coronaviren) ging man davon aus, dass bei Patienten mit COVID-19 eine hohe Zahl von bakteriellen Sekundärinfektionen auftreten würde. Aus mehreren



Grafische Zusammenfassung der klinischen Studie zu bakteriellen Sekundärinfektionen. Referenz: Buehler et al. 2021 *Cell Reports Medicine*

Studien wurde schnell ersichtlich, dass ein ausgesprochen hoher Anteil der virenierten Patienten in China prophylaktisch mit antibakteriellen Therapeutika behandelt wurde, um die geschwächten Lungen der Patienten vor einer Sekundärinfektion mit bakteriellen Lungenpathogenen zu schützen. Da die Datenlage damals noch dünn war, stürzte man sich auf alle klinischen Berichte und Studien, auch wenn die Patientenzahlen der zugrundeliegenden Berichte anfänglich klein, nicht zwingend repräsentativ und statistisch nur begrenzt aussagekräftig waren. Gleich mehrere voneinander unabhängige Studien schienen nahelegen, dass die Anzahl von bakteriellen Sekundärinfektionen der Lunge trotz prophylaktischer Antibiotikagabe hoch war. Dies liess auf eine Sekundärinfektion mit resistenten Keimen schliessen. Zusätzlich wurde aus den Daten ersichtlich, dass bakterielle Sekundärinfektionen in den verstorbenen Patienten im Vergleich zu den Genesenen deutlich überrepräsentiert waren, also einen eindeutigen Risikoparameter darstellten.

Im Frühjahr 2020 wurde für Dr. Sven Hobbie und seine Kollegen daher schnell klar, dass es aus bakteriologischer Sicht eine grosse klinische Relevanz der COVID-19-Patienten in Bezug auf Resistenzen geben könnte. Als sich das Infektionsgeschehen im späteren Frühjahr 2020 auch in Europa verstärkte und die UZH eine Schliessung der Labore und Einrichtungen anwies, beantragten die Wissenschaftler erfolgreich eine Ausnahmegenehmigung, um die relevante Forschung am Institut weiterführen zu können und sich auf bakterielle Erreger aus COVID-19-Patienten zu fokus-

sieren. «Ein entsprechendes Ad-hoc Forschungsgesuch an die Schweizerische Agentur für Innovationsförderung *Innosuisse* war erfolgreich, und eine Finanzierung wurde dankenswerterweise ausgesprochen schnell bewilligt», berichtet Dr. Hobbie erleichtert. Da das Institut ohnehin mit den behandelnden Ärzten am Universitätsspital Zürich in stetem Austausch bezüglich der Patientenproben steht, war eine enge Kollaboration auch in diesem Projekt nur naheliegend und wurde durch PD Dr. Brugger und Kollegen erfolgreich verwirklicht.

«Unsere gemeinsame Forschungsstudie konnte aufzeigen, dass Bakterien aus den tiefen Atemwegen von schwerkranken COVID-19 Patienten häufig antimikrobielle Resistenzen (d.h. Antibiotika-Resistenzen) aufweisen und deshalb höchstwahrscheinlich zum schweren Verlauf von Sekundärinfektionen bei COVID-19-Patienten beitragen. Da am Institut ein spezifisches Forschungsinteresse bezüglich Aminoglykosid-Antibiotika und anderer Reserve-Antibiotika besteht, haben wir auch diese Aspekte erörtert und konnten belegen, dass gegen diese Gruppe der Antibiotika eine vergleichsweise hohe Empfindlichkeit der Erreger gewährleistet blieb, auf die man im Notfall zugreifen konnte, was in Einzelfällen auch geschehen ist», fasst Dr. Hobbie zusammen.

«PD Dr. Brugger und Kollegen haben zusätzlich zu dem mikrobiologischen Projekt auch eine klinische Studie veröffentlicht, die analog zu anderen Arbeiten zeigte, dass die prophylaktische Antibiotikagabe und die Häufigkeit an bakteriellen Sekundärinfektionen in der Schweiz zwar weniger stark ausgeprägt war als in den anfänglichen

Berichten aus China, aber dass auch hierzulande bakterielle Superinfektionen einen wichtigen Faktor bei Patienten auf Intensivstationen darstellten und mit länger andauernden mechanischen Beatmungsmassnahmen korrelieren. Auch Antibiotikaresistenzen bei Bakterien aus der Lunge von COVID-19-Patienten waren häufig und lieferten eine entscheidende diagnostische Stellgrösse, um massgeschneiderte Antibiotikatherapien zu definieren und so höhere Überlebensraten von COVID-19-Patienten auf den Intensivstationen zu ermöglichen.»

PD Dr. Brugger fügt hinzu: «Bei allen hier untersuchten Personen handelte es sich allerdings um schwer kranke und mechanisch-ventilierte Patienten. Diese spezifische Patientenpopulation hat generell ein höheres Risiko für das Auftreten von Sekundärinfektionen, da die Ventilation ein Ausschalten der Barriere der oberen Atemwege bewirkt und einen direkten Zugang zu den unteren Atemwegen liefert.» Die Forschungsergebnisse seien also nur in einer sehr definierten Patientengruppe zu Stande gekommen. Nichtsdestotrotz helfen die Ergebnisse bei der Konzipierung und Erforschung zukünftiger Antibiotikatherapien und möglicher Alternativen.

Wissenschaftliche Artikel:

Gysin et al. 2021 *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory Gram-negative bacterial isolates from COVID-19 patients in Switzerland.

[DOI: 10.1186/s12941-021-00468-1](https://doi.org/10.1186/s12941-021-00468-1)

Buehler et al. 2021 *Cell Reports Medicine* Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients

[DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100229](https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100229)

Immuno-TargET

Prof. Dr. Felix Beuschlein, Prof. Dr. Markus Manz

Wenn ein Erreger in unseren Körper eindringt, wird das Immunsystem aktiviert, um diesen – in den meisten Fällen erfolgreich – unschädlich zu machen. Was aber, wenn der Körper eigene Zellen attackiert, und dadurch eine Krankheit auslöst? Genau dies ist bei sogenannten Autoimmunerkrankungen der Fall: körpereigene Antikörper und Entzündungszellen bekämpfen irrtümlicherweise körpereigene Zellen. Bei endokrinen Autoimmunerkrankungen sind dies hormonproduzierende Zellen. Diese fehlgeleitete Immunreaktion führt oft zur vollständigen und unwiederbringlichen Zerstörung der endokrinen Zellen und damit zu einem Hormonmangel. Beispiele für solche Erkrankungen sind Typ-1-Diabetes, Addison-Krankheit oder die Schilddrüsenerkrankung Hashimoto-Thyreoiditis. Endokrine Organe sind aus bisher nicht gut untersuchten Gründen besonders anfällig für solche Immunangriffe. Glücklicherweise gibt es heutzutage moderne Hormonersatztherapien, die bei diesen endokrinen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt werden können und die die Organfunktion weitgehend ersetzen. In der Krebstherapie haben sogenannte Checkpoint-Inhibition-basierte Immuntherapien in den letzten Jahren erstaunliche Erfolge verbuchen können. Immuncheckpoints sind Rezeptoren auf T-Zellen, die deren Immunantwort verstärken oder verringern. Diese Modulationsmöglichkeit wird vom Immunsystem zum Beispiel dazu verwendet, körpereigene Zellen vor Angriffen des Immunsystems zu

schützen. Tumorzellen hingegen nutzen diese Mechanismen, um der Erkennung durch das Immunsystem zu entgehen. Bei Krebstherapieansätzen werden Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt, die entzündungshemmende Immuncheckpoints blockieren und somit zu einer gezielten Aktivierung des Immunsystems führen. Interessanterweise ähneln die Nebenwirkungen von Checkpoint-Inhibition-basierten Immuntherapien (z.B. gegen Melanome oder Lungenkarzinome) den Symptomen von spontan auftretenden endokrinen Autoimmunerkrankungen. Bisher waren bösartige endokrine Krebserkrankungen auf Grund ihrer geringen Inzidenz nicht im Fokus der Arzneimittelentwicklung, obwohl endokrine Tumore sowohl sehr seltene als auch öfters per Zufallsbefund in bildgebenden Verfahren entdeckte Erkrankungen umfassen. Tumore des endokrinen Systems behalten oft funktionelle und molekulare Eigenschaften des Organs bei, von welchem sie abstammen. Daher sind schon jetzt die mit der endokrinen Funktion verbundenen zellulären Komponenten ideale Ziele für Diagnostik und spezifische therapeutische Ansätze endokriner Tumore.

Alternativ zu den Checkpoint-Inhibitor-Immuntherapien zeigen sogenannte CAR-T-Zell-Therapien (CAR: chimärer Antigenrezeptor) herausragende Erfolge bei der Behandlung von hämatologischen Krebserkrankungen (d.h. Blutkrebserkrankungen wie zum Beispiel spezifische Leukämien). Angespornt durch diese Therapieer-



Immuno-TargET

Das HMZ Flagship Projekt vereint Forschende der Universität Zürich (UZH), der ETH Zürich (ETH), des Universitätsspitals Zürich (USZ) und des Universitätskinderspital Zürich (Kispi).

Projektleitung:

Prof. Markus Manz, USZ/UZH
Prof. Felix Beuschlein, USZ/UZH

Konsortium:

Prof. Adriano Aguzzi, USZ/UZH
Prof. Burkhard Becher, UZH
Prof. Jacob E. Corn, ETH
Dr. Constanze Hantel, USZ/UZH
Prof. Christian Münz, UZH
Prof. Dario Neri, ETH
Prof. Svenja Nölting, USZ/UZH
Prof. Janine Reichenbach, Kispi/UZH
PD Dr. Jörg Scheuermann, ETH
Prof. Berend Snijder, ETH
Prof. Achim Weber, USZ/UZH
Prof. Michael Weller, USZ/UZH

Mehr zu Immuno-TargET:

www.hochschulmedizin.ch/immunotarget

HMZNews Registrierung

Möchten Sie den Newsletter abonnieren oder in Zukunft auf den E-Mail Versand verzichten?

[Zur Registrierung/Abmeldung](#)

folge werden CAR-T-Zell-Therapien zunehmend auch für die Behandlung von soliden Tumoren in Betracht gezogen. Der auf diese Einführung folgende Beitrag im Newsletter erläutert den Ansatz genauer und geht dabei auf einen spezifischen Aspekt dieser CAR-T-Zell-Therapien ein.

Das HMZ Flagship Projekt 2019 Immuno-Target (Immunotherapies Targeting Endocrine Tumors) befasst sich mit soliden Tumoren endokriner Organe. Immuno-Target hat es sich zum Ziel gesetzt, neuartige Immuntherapiemöglichkeiten bis zur klinischen Translation zu bringen. Dafür nutzt das interdisziplinäre Konsortium aus Wissenschaftlern und Ärz-

ten der UZH, der ETH und des Universitätsspitals Zürich eine Strategie mit fünf Schwerpunkten.

Bei der Target-Identifizierung geht es darum, geeignete Zielmoleküle für Immuntherapien gegen endokrine Tumore und Antikörper bei Patienten mit endokriner Autoimmunität zu identifizieren.

Gleichzeitig sollen endokrine Tumor-Modelle etabliert werden, die die genetische und funktionelle Diversität solcher Tumore widerspiegeln.

Parallel wird an der Entwicklung sogenannter Effektorzellen (eine spezielle Art von T-Zellen, die auf einen Stimulus reagieren und damit die Immunantwort miteinleiten) gearbeitet,

die sowohl spezifisch oder universell gegen endokrine Tumore eingesetzt werden können.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Validierung von Wirksamkeit und Sicherheit. Mit Hilfe von präklinischen In-vivo-Modellen wird der Therapieerfolg quantifiziert und ein Screening von Nebenwirkungen in endokrinen und anderen Organen durchgeführt. Zur Etablierung der neu entwickelten immuntherapeutischen Ansätze werden schlussendlich für die klinische Translation Protokolle und Zulassungsanträge vorbereitet, und somit die Grundlage für die Anwendung in der Klinik geschaffen.

Was beeinflusst die anti-tumorale Effektivität universeller chimärer Antigenrezeptor-T-Zellen?

Ein Aspekt des HMZ Flagship Projekts «Immuno-Target»

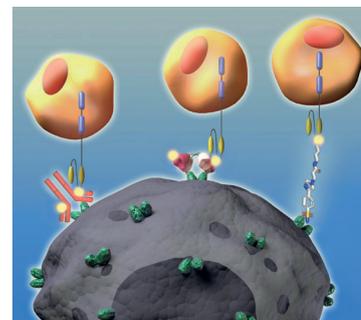
Dr. Christian Pellegrino

Chimäre Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) sind T-Zellen, die gentechnisch so verändert wurden, dass sie Tumorantigene bzw. Zelloberflächenmarker erkennen und eine immunologische Reaktion auslösen, die zum Absterben von diesen Tumorzellen führt. Es gibt bereits mehrere CAR-T-Zell-Produkte, die die Zulassung für die Behandlung von speziellen Leukämien (d.h. Blutkrebskrankungen) erhalten haben, darunter zum Beispiel Kymriah (Novartis) und Yescarta (Gilead Science). In diesen Fällen zielen die T-Zellen auf CD19 ab, ein Antigen, das sowohl auf gesunden als auch auf bösartigen B-Zellen (spezielle Zellen des Blut- und Immunsystems) zu finden ist.

In einer kürzlich veröffentlichten Stu-

die konnten Forscher des HMZ Flagship Projektes Immuno-Target zeigen, dass sowohl sogenannte «small molecule» Adapter (dt. kleine Moleküle; niedermolekular) als auch Antikörper, die an eine Tumor-Zielstruktur gebunden sind, eine durch UniCAR-T-Zellen eingeleitete Abtötung von Tumorzellen in vitro (d.h. in Zellkultur) effizient vermitteln können. Dies geschieht durch die Markierung mit einem sogenannten «Tag», einer Kennzeichnung, die von einem universellen chimären Antigenrezeptor (UniCAR) erkannt wird. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Grösse des Adaptermoleküls die biologische Aktivität und Effektivität der UniCAR-T-Zellen nicht wesentlich beeinflusst.

Ganz anders sieht dies bei der Verwendung von Modifizierungsstrategien für spezifische Bindungsstellen aus: Die zufällige Modifikation primärer Aminogruppen auf Antikörperbasierten Adaptern führte zu einem sehr engen therapeutischen Fenster, während molekular-definierte Adaptermoleküle Tumore über breite Kon-



Grafische Zusammenfassung der Studie zum Einfluss von Ligandengrösse auf die anti-tumorale Effektivität. Verschiedene Liganden werden an UniCAR-T-Zellen gebunden und ihre Effektivität in der Tumorauflösung getestet. Referenz: Pellegrino et al. 2020 *Bioconjugate Chemistry*

zentrationenbereiche hinweg abtöten konnten. Modifizierungsverfahren, die auf spezifische Bindungsstellen der Antikörper abzielen, führten zu einer erheblichen Verbesserung der Leistung von UniCAR-T-Zellen, obwohl sich ihre Antigen-Bindungsseigenschaften nicht von den Molekülen unterschieden, die mit zufälligen Modifizierungsmethoden hergestellt wurden.

Alles in allem spricht vieles für die

Benutzung von «small molecule» Adaptoren. Diese sind den antikörperbasierten Ansätzen einerseits dadurch überlegen, dass sie sowohl das Tumorgewebe besser durchdringen können und weniger empfindlich für eine Hemmung von Zielblockaden sind, als auch andererseits, dass ihre rasche Ausscheidung aus dem Blutkreislauf eine unmittelbare Kontrolle der Aktivität der UniCAR-T-Zellen ermöglicht. Durch diese erste Erfolgsstudie der

Immuno-Target Mitgliedern ist das Konsortium seinem Ziel, neuartige Immuntherapiemöglichkeiten von der Forschung bis zur klinischen Anwendbarkeit zu bringen, ein Stück nähergekommen.

Wissenschaftlicher Artikel:

Pellegrino et al. 2020 *Bioconjugate Chemistry* Impact of Ligand Size and Conjugation Chemistry on the Performance of Universal Chimeric Antigen Receptor T-Cells for Tumor Killing.

DOI: [10.1021/acs.bioconjchem.0c00258](https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.0c00258)

HMZ Jahresanlass – 10 Jahre Hochschulmedizin Zürich

Am 16. November 2021 fand der Jahresanlass der Hochschulmedizin wieder persönlich im Auditorium Careum vor geladenen Gästen statt, dieses Jahr unter dem Motto «10 Jahre Hochschulmedizin Zürich». Neben dem Rückblick auf die Erfolge der letzten zehn Jahre in den Bereichen Linking the Experts, HMZ Projekte, Netzwerke

HMZ Flagship Projekt 2021

Das neugekürte HMZ Flagship Projekt 2021 ist «STRESS» unter der Leitung von Prof. Isabelle Mansuy (UZH/ETH) und Prof. Birgit Kleim (UZH/PUK). Das Projekt wird das Risiko und die Widerstandsfähigkeit gegenüber Stressbelastungen über die gesamte Lebensspanne mit Hilfe von modernsten



Prof. Isabelle Mansuy präsentiert das Siegerprojekt «STRESS» am HMZ Jahresanlass.

und Nachwuchs zeigten zwei etablierte Projekte ihre langfristige Entwicklung. «SKINTEGRITY.CH» weitete sich aus einem HMZ Flagship Projekt in ein nationales Projekt aus. «SleepLoop» nutzte die Erfolge des HMZ Flagship Projektes als Grundlage für die Gründung des Spin-offs «Tosoo AG».

Methoden untersuchen. Ziel ist es, einen Paradigmenwechsel im derzeitigen Denken über stressbedingte Krankheiten und neue therapeutische Ansätze herbeizuführen.

Weitere Informationen unter

www.hochschulmedizin.ch/stress

«HMZ Award – The PhD team challenge»

Zum ersten Mal konnte die HMZ in diesem Jahr dank der grosszügigen Spende des Gönners Dr. Richard Dähler den «HMZ Award – The PhD team challenge» vergeben. Der Award zeichnet junge Forschende aus, die in einem herausragenden interdis-



Dr. Corina Schütt führte durch den Abend.

ziplinären Projekt zusammenarbeiten. Das Siegerteam des diesjährigen HMZ Awards besteht aus Irina Glas (UZH), Liviana Klein (ETH) und Aline Schaub (EPFL) mit ihrem Projekt *Infectivity of influenza viruses in expiratory aerosols under ambient temperature and humidities (IVEA)*.



Gönner Dr. Richard Dähler mit den Preisträgerinnen Aline Schaub, Irina Glas und Liviana Klein (v.l.n.r.) am HMZ Jahresanlass.