Zurück zur Übersicht

Universität Zürich

Akademischer Bericht 2007

Institut für Medizinische Virologie

Leitung in der Berichtsperiode:
Prof. Dr. Karin Mölling, Direktorin

Gloriastrasse 30
8006 Zürich
044 - 634 26 52
E-Mail moelling@immv.uzh.ch

Zusammenfassung (Management Summary)

Das Institut für Medizinische Virologie umfasst eine Abteilung für Virusdiagnostik und eine vorwiegend über Drittmittel finanzierte Forschungsabteilung. Das Elektronenmikroskopische Zentrallaboratorium (EMZ) und das Nationale Zentrum für Retroviren (NZR) benutzen die Infrastruktur des Instituts, wie z.B. die Hochsicherheitslabore, Sterileinrichtungen, Bibliothek, Verwaltung und Werkstatt. Gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie wird eine Verwaltung für die Abrechnung der Dienstleistungen in Virus- und mikrobiologischer Diagnostik unterhalten.
Die Diagnostik für Virologie erfolgt vorwiegend für das Universitätsspital Zürich (USZ), jedoch auch für umliegende Spitäler und niedergelassene Ärzte. Das Dienstleistungsangebot wird laufend an die Anforderungen der modernen Spitzenmedizin angepasst und um die modernen molekularen Entwicklungen erweitert, womit die Diagnosen erheblich verfeinert und beschleunigt werden. Mehrere neue schnelle und hochsensitive Virusnachweismethoden mittels RT-PCR sind entwickelt worden. Aktuell wurde im 2007 eine neue BK-Polyomavirus PCR angeboten, die den Ärzten des USZ neue Möglichkeiten in der Überwachung von Transplantationspatienten eröffnet. Ebenso ist eine Notfalldiagnostik für Noro-, Influenza-A/H5N1 und sogar Pockenviren von uns entwickelt worden und einsatzbereit. Die Akkreditierung der Diagnostik wurde im Mai 2000 erreicht und im Januar 2005 erneuert. Die Ausbildung von Laborfachärzten (FMH), Doktoranden sowie Fortbildungsveranstaltungen gehört zum Angebot der Diagnostik.

Die Lehre wird gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie gestaltet und umfasst die Pflichtvorlesung für Mediziner sowie Kursangebot. Weiterhin wird eine Vorlesung zu aktuellen Problemen der Virologie und Immunologie u.a. zusammen mit dem Institut für Experimentelle Immunologie angeboten. Das Institut für Medizinische Virologie bietet ausserdem Vorlesungen und Seminare auf dem Gebiet der Virologie, inklusive HIV und AIDS, Molekularbiologie von Tumorzellen, Onkogenen und Tumorsuppressorgenen, Signaltransduktion, Zellzyklus sowie Gentherapie und Biotechnologie an. Das Lehrangebot richtet sich dabei an Mediziner mit Interesse an Molekularer Medizin sowie Naturwissenschaftler der Philosophischen Fakultät II und der ETH. Auf diesen Gebieten werden auch Semesterstudenten, Diplomanden, Doktoranden und Habilitanden der Naturwissenschaften ausgebildet. Wir beteiligen uns an der Lehre im Rahmen des MD-PhD Programms für Mediziner. Eine Fortbildungsveranstaltung zum Thema Biotechnologie wurde 1997 durchgeführt, um den Studenten neue Berufswege vorzustellen. 2003 hat ein gemeinsamer Studiengang Mikrobiologie mit der ETH begonnen, in welchem wir die Molekulare Virologie in Vorlesungen und Kursen abdecken. Vorlesungen erfolgen auch als Blockveranstaltungen an der Freien Universität Berlin für Biochemiker und Bioinformatiker. Praktische Mitarbeit von Berliner Studenten im IMV wird als Kurs angeboten. Diese Aktivitäten dienen zur Rekrutierung von Nachwuchs und finden sehr grossen Anklang.
Die Forschungsschwerpunkte des Instituts für Medizinische Virologie umfassen mehrere Themenbereiche. Langjährige Arbeiten über die Signaltransduktion in normalen und Tumorzellen mit Schwerpunkt auf der Raf-Kinase werden fortgeführt. Die Raf-Kinase wurde ursprünglich als Onkogen von Retroviren in unserem Labor entdeckt und ist in vielen menschlichen Tumoren aktiv. Die Bedeutung dieses Enzyms wurde auch in einem Differenzierungsmodell und in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin, mit dem dort angesiedelten Deutschen Humangenom-Projekt untersucht. Die Raf-Kinase spielt eine Rolle bei normalem Zellwachstum, in Alterungsprozessen, bei Virusinfektionen, Gedächtnisfunktionen, Apoptose, etc. und ist in vielen Spezies hoch konserviert.
Die Raf Kinase steht in Wechselwirkung mit anderen Kinasen – Akt und Src, die sich ebenfalls von Onkogenen herleiten. Die Balance zwischen Raf und Akt Kinasen entscheidet über das Schicksal der Zelle, z.B. ob Proliferation oder Differenzierung, Überleben oder Zelltod eintritt. Diese wichtigen neuen Erkenntnisse wurden in zwei Publikationen im Journal Science (beide 1999) veröffentlicht, sowie in JBC (2001 und 2002). Sie hemmen das Wachstum und das metastatische Potential. Als negativer Regulator der Apoptose erwies sich ein Raf-ähnliches Proteinpaar, insbesondere nach Stress Aktivierung, Ask1/Ask2 (FEBS L 2007).

Ein weiterer Themenschwerpunkt umfasst die Analyse von Proteinen, die mit Onkogenen assoziiert sind. Dazu wurde das Hefe-Zwei-Hybrid-System etabliert. Mehrere Onkoproteine und Rezeptoren wurden damit auf Interaktionspartner untersucht. Wir entdeckten damit ein neues Propellerprotein, welches Kinasen mit ihren Substraten verbindet und im Insulinstoffwechsel eine Schlüsselrolle spielt. Diese Ergebnisse wurden in drei Arbeiten publiziert (z.B. EMBO J 2008). Des Weiteren wurde die Wechselwirkung eines zellulären Rezeptors mit einem Partnermolekül untersucht, das zu den PDZ Proteinen gehört. Die Wechselwirkung von Proteinen wurde durch in vivo-Selektion in Hefe durch sog. PCR-Shuffle moduliert und charakterisiert. Diese Arbeit wurde in Nature Biotechnology (1999) publiziert. Die entdeckten Proteine spielen ausserdem eine Rolle bei der Angiogenese, der Blutgefässbildung, die das Tumorwachstum beeinflussen kann sowie an neuronalen Synapsen. PDZ Proteine, wie AF-6, wirken antiproliferativ und halten Zell-Zellkontakte aufrecht. Eine solche Wirkung von PDZ Proteinen konnten wir für die Src Kinase nachweisen (EMBO J 2007). Diese Ergebnisse sind aus unserer Teilnahme am Leitprojekt für Molekulare Medizin des BMBF hervorgegangen. Die Mithilfe von Ruhekinasen wie Bcr fördert die Hemmung der Raf Kinase Kaskade und des Wnt Signalwegs in nicht-proliferierenden Zellen (EMBO Rep 2006). Weiterhin werden Untersuchungen zur Signalübertragung der Chemokinrezeptoren, den Korezeptoren von HIV, publiziert.

Weiterhin wurden in USA begonnene Ansätze zur Impfung mit nackter DNA ausgebaut. Ein in Philadelphia mitentwickelter DNA-Vakzine-Ansatz gegen HIV wurde von uns im UniversitätsSpital Zürich in einer Klinischen Phase I/II parallel zu den USA als erstem DNA-Vakzine-Ansatz in Europa erprobt. Dabei konnte die Sicherheit der Methode bestätigt werden. Dieser Impfansatz wurde im Rahmen der Tradition des Instituts für Medizinische Virologie mit Influenza A-Viren sowie anderen Viren wie Cytomegalovirus, Mumps und einem Bunya-Virus erprobt. Hierbei findet eine Zusammenarbeit zwischen Forschung und Diagnostik statt. Dabei untersuchten wir die Immunstimulation durch DNA, die für Cytokine kodiert, als Tumortherapie. Zum Verständnis des Mechanismus wurden Mäuse mit modifiziertem genetischem Hintergrund, z.B. Knock-out-Mäuse mit defektem Immunsystem, analysiert. Hierbei kommen die exzellenten Tierstallbedingungen, z.T. mit eigener Zucht, zum Tragen und bieten eine einmalige Chance. Insbesondere entwickelten wir verschiedene DNA-Impfansätze gegen Malignes Melanom, die als Klinische Phase I/II am UniversitätsSpital Zürich durchgeführt und publiziert worden sind (2005). Eine DNA Therapie von Tuberkulose im Mausmodell wurde zusammen mit Dr. D. Lowrie, MCR, London untersucht und in Nature (1999) publiziert. DNA-Genmedizin ist auch Gegenstand von zwei EU Projekten.

Die HIV-Forschung erfolgt z.T. in Zusammenarbeit mit Mitarbeitern der Diagnostik und umfasst die Untersuchung und Hemmung der Virusreplikation durch eine kurze Doppelstrang DNA Substanz, die zum Suizid von HIV durch die eigene RNase H führt. Damit konnten wir die Entstehung von Krankheiten im Tiermodell reduzieren, bzw. verhindern (Nature Biotech. 2007). Diese DNA könnte bisherige HIV Therapien ergänzen. Insbesondere Mutter-Kind oder sexuelle Uebertragung wären geeignete Kandidaten. Aktivierung von RNase Hs ist auch bei anderen Virusinfektionen möglich.

Aufbauend auf der Tradition des Instituts wird der molekulare Mechanismus der antiviralen Wirkung von Interferon untersucht. Interferone induzieren eine ganze Reihe von Genen, deren Genprodukte, wie die Mx Proteine, die Vermehrung von Viren in infizierten Zellen hemmen. Mx Proteine sind Interferon-induzierte GTPasen mit einer intrinsischen antiviralen Aktivität gegen eine Vielzahl von Einzelstrang RNA Viren, deren Mechanismus aufgeklärt werden soll. Mittels Virosomen sollen Impfstrategien verbessert werden durch Zusammenarbeiten mit KTI, EU und dem BMBF.

Retrovirale Vektoren dienen als Mittel zum Gentransfer oder zum Silencing von Genen mittels siRNA für Fragen der Grundlagenforschung. Ausserdem werden sie für eine tumorspezifische und regulierbare Expression eingesetzt.

Die Forschung wird weitgehend durch eingeworbene Drittmittel finanziert, die etwa 1 Mio CHF pro Jahr betragen und aus verschiedenen nationalen wie internationalen Quellen stammen. Wir hoffen, auch weiterhin mit unserer Arbeit produktive Beiträge zur Forschung und medizinischen Anwendung leisten zu können.

1 Allgemeine Einschätzung

1.1 Wo stehen wir heute: Standortbestimmung

Das Institut für Medizinische Virologie ist verantwortlich für Dienstleistung, Forschung und Lehre.

Dienstleistung, siehe 7.4

Forschung
Im Rahmen der Forschung werden diverse Schwerpunkte im IMV bearbeitet. Ein Forschungsschwerpunkt bezieht sich auf genmedizinische Ansätze zur Prophylaxe und Therapie von Virusinfektionen sowie Krebserkrankungen. Dazu wird die Wirkung von DNA zur Therapie und Impfung in diversen Systemen und präklinischen Tiermodellen analysiert. Wir untersuchen DNA in Zusammenhang mit Influenza A Viren, SARS, Hantaviren und anderen Viren, sowie mit diversen Tumoren wie z.B. Malignem Melanom und Kolonkarzinom. In einem anderen Ansatz wurde auch DNA gegen Alzheimer-Erkrankung an Mäusen untersucht. Ein Teil dieser Untersuchungen erfolgt in Zusammenhang mit drei EU-Projekten. Eine Substanz zur Hemmung von HIV hat neue wissenschaftliche Ergebnisse erbracht, die Verwandtschaft mit dem Phänomen der siRNA aufzeigen. Diese werden weiter untersucht. Die Ergebnisse einer Untersuchung von intrazellulären Interaktionspartnern der HIV-Rezeptoren sind durch zwei Publikationen und eine Promotion zum Abschluss gebracht worden. Die antivirale Funktion des Interferon-Systems wird untersucht durch Analyse von Mx Proteinen in Zellkultur und Tieren. Ausserdem wird die Hemmung von Semliki Forest Virus durch das Interferonsystem analysiert. Weiterhin werden rekombinante induzierte Viren für Gentransfer oder Gentherapie verwendet. Sie bewähren sich bei der Expression von siRNAs zum „Knock-down“ von Genen zum Studium der Genfunktion. Auch das Semliki Forest Virussystem wird als RNA Vektorsystem mittels Replikons verwendet.

Ein weiterer Schwerpunkt basiert auf früheren Untersuchungen über virale Onkogene. Dazu gehört vor allem die Serine/Threonin spezifische Proteinkinase Raf, die 1984 in meiner Gruppe gefunden wurde. Diese ist eine wichtige Stufe in der Signaltransduktion von normalen und Tumorzellen und ein Vermittler in einer universell konservierten Signalkaskade. Das zweite virale Onkogen ist das Akt, ebenfalls eine Proteinkinase, die mit der Raf-Kinase einen „cross-talk“ durchführt. Diesen konnten wir zuerst nachweisen in Brustkrebszellen sowie differenzierenden Muskelzellen. Die Befunde führten zu zwei Publikationen in Science im Jahr 1999. Seitdem wurden mehrere Differenzierungssysteme auf die Wirkung eines „cross-talk“ zwischen Raf und Akt analysiert, die die Bedeutung dieser beiden Kinasen für Wachstum oder Differenzierung zeigen.

Mittels des Hefe-2-Hybrid-Systems wurden von uns diverse Protein-Protein-Interaktionspartner nachgewiesen. Überraschende Ergebnisse über die Wechselwirkung von Rezeptoren mit PDZ Proteinen wurden in Nature Biotechnology in 1999 publiziert. Es zeigte sich inzwischen, dass die Wechselwirkung von Rezeptoren mit PDZ Proteinen eine antiproliferative Wirkung auf die Zelle hat. Wir hatten ursprünglich das Gegenteil erwartet und einen grossen Förderbeitrag vom BMBF erhalten, um diese Wechselwirkung zur Tumortherapie zu nutzen. Es zeigte sich jedoch, dass diese Wechselwirkung eine andere Rolle spielt z.B. bei der Angiogenese, der Zellabstossung, beim Wegbahnen, der Aufrechterhaltung von Epithelzell-Struktur, Zellpolarität, wobei gerade die Proliferation der Zellen keine Rolle spielt. Aufgrund dieses Befundes fokussiert sich unser Interesse nicht mehr nur auf die Bedeutung der onkogenen Kinasen Raf und Akt für die Proliferation, sondern insbesondere für die Aufrechterhaltung nicht-proliferativer Zellzustände. Dabei wurden diverse PDZ Proteine in ihrer Wechselwirkung mit Signalübertragungs-Kinasen untersucht. Eines dieser PDZ Proteine ist das AF-6 Protein, das in Drosophila-Embryonen zu einem „Dorsal Closure Defect“ führt und beim Menschen zur Gaumenlippenspalte beiträgt. Dieses Protein ist essentiell für die Aufrechterhaltung von Zell-Zell-Kontakten von Epithelzellen, wie unsere Untersuchungen mittels siRNA gezeigt haben. Es reguliert die Src Kinase und unterdrückt deren Wachstumsstimulation und reduziert die Metastasenbildung (2007).

Im Ruhezustand sind nicht nur Rezeptorproteine von Bedeutung, sondern auch Kinasen, wie z.B. unter bestimmten Bedingungen die Raf und Akt Kinasen oder die Bcr Kinase. Für Bcr konnte nachgewiesen werden, dass sie den Transkriptionsfaktor beta-catenin im Wnt Signalweg negativ reguliert. Diese Eigenschaft des Bcr geht verloren, wenn in einem Tumor das Fusionsprotein Bcr/Abl entstanden ist. Damit liefern unsere Untersuchungen einen weiteren Hinweis darauf, wie Bcr als Tumorsuppressor wirksam ist. Die Ergebnisse wurden im Rahmen einer Doktorarbeit erzielt und in EMBO Report (2006) publiziert.

Unsere Untersuchungen über die Wechselwirkung zwischen Akt und Raf führten zu weiteren Interaktionspartnern von Akt. Eines dieser Proteine besteht aus sieben Propellerblättern sowie einer FYVE Domäne und wurde von uns als ProF bezeichnet. Dieses Protein bindet nach unseren Untersuchungen zwei Kinasen Akt und PKCzeta deren Bindung nach Insulinstimulation gesteigert wird. Das ProF Protein spielt eine biologische Rolle in der Regulation der Glukoseaufnahme von Adipocyten in Abhängigkeit einer Insulinstimulation. Damit ist dieses Protein ein lange vermuteter „missing link“ zwischen Insulinstimulation und Glukoseregulation. Es spielt ausserdem eine Rolle beim Vorgang der Differenzierung von Adipocyten (2006, 2007, EMBO J 2008). Es könnte eine Bedeutung bei Adipositas und Diabetes haben.

Im Rahmen der Forschungsprojekte werden Diplomanden und Doktoranden zur selbständigen wissenschaftlichen Tätigkeit angeleitet. Ausserdem bieten wir Studenten der Uni/ETH sowie der Freien Universität Berlin die Möglichkeit zu Studienarbeiten (2-6 Monate). Die Pflichtvorlesung für Mediziner wurde Ende 2005 neu strukturiert. In einem neuen Studiengang für ETH Studenten beteiligen wir uns mit 28 Vorlesungsstunden und einem Kursprogramm. Ausserdem tragen wir zum Postgraduate Studium (PG-Kurs) mit 16 Stunden bei.

1.2 Wo wollen wir hin: Ziele in den nächsten Jahren

Diagnostik
In der Diagnostik sind in den letzten Jahren 18 neue Testverfahren entwickelt worden, wobei seit 2002 die Real-Time PCR-Technologie angewendet wird und 2007 alle älteren PCR-Technologien abgelöst wurden. Weitere Tests befinden sich in der Entwicklung. Epidemiologisch von besonderem Interesse sind die Teste auf Noroviren, Influenza H5N1, SARS-Coronaviren und sogar Pockenviren. Soweit möglich werden die Teste durch Ringversuche validiert. Weiterhin ist das IMV zum Regionallabor für die Diagnostik von bioterroristischen Notfällen ernannt worden. In diesem Rahmen müssen eine ganze Reihe von verschiedenen Virusnachweisen etabliert und mit den übrigen Referenzlaboratorien der Schweiz für Bioterrorismus harmonisiert werden. Hierfür ist grosser Zusatzaufwand für das Personal erforderlich. Die Anpassung der baulichen Infrastruktur an die Anorderungen eines Stufe BL-3 erfordert den Neubau des Sicherheitslabors an einem anderen Standort.

Die Virologiediagnostik ist in diversen Instituten des UniversitätsSpitals angesiedelt. Eine Zusammenführung der diversen Standorte wäre sicher sinnvoll und von vielfältigem Nutzen. Die Zahl der Einsendungen an das IMV stammen im wesentlichen aus Spitälern mit vorgegebenen Bettenzahlen, so dass Steigerungen des Probenumsatzes praktisch nur über Verbesserungen des Analysenspektrums möglich sind. Für die FAMH-Facharzt-Ausbildung sind für das Fach „Virologie“ einige Monate Ausbildung und Mitarbeit in einem universitären Diagnostiklabor erforderlich; 2-3 Kandidaten werden durchschnittlich pro Jahr ausgebildet.

Forschung
Im Bereich der Forschung werden diverse Schwerpunkte bearbeitet. Ein wesentlicher Forschungsbereich betrifft die Signaltransduktion in normalen und Tumorzellen durch Onkogene, insbesondere der Raf Proteinkinase. Hierbei interessieren uns besonders Mechanismen, welche auf die Raf Kinase Kaskade negativ regulierend einwirken wie z.B. Proteine mit PDZ Domänen. Eines dieser Proteinen ist AF-6, welches eine Rolle bei Zell-Zell-Kontakt spielt und vermutlich auch bei human genetischen Erkrankun-

gen (Gaumenlippenspalte). Ein weiteres Protein ist das Bcr, welches ebenfalls negativ regulierend auf Signaltransduktionen wirkt, wie z.B. in Wnt-Signalwege. Ebenfalls durch eine PDZ Domäne wird nach unseren neuesten Untersuchungen die Proteinkinase Src reguliert. Ein von uns neu identifiziertes Protein, ein Propeller-Protein, erweist sich als Transportmolekül für Kinasen im Insulinstoffwechsel und könnte eine Rolle bei Adipositas und Diabetes spielen.
Ein weiterer Aspekt der Forschung betrifft das HIV, für das wir einen Selbstmord-Mechanismus durch Doppelstrang DNA zeigen konnten. Dieser könnte auch therapeutische Bedeutung zur Hemmung von HIV auch ausserhalb der Zelle (z.B. im Blut, in der Vagina) gewinnen. Die HIV Untersuchungen sind auf andere Viren übertragen worden und auch Zellen befinden sich in der Untersuchung. Es handelt sich um sehr breite Anwendungsmöglichkeiten, die zurzeit mit siRNA bearbeitet werden. Unsere Methode kann man mit siDNA titulieren. Sie sollte auf ihre Breitenwirkung analysiert werden.
Ein Review sollte über PDZ Proteine unsere jahrelangen Arbeiten zusammenfassen. Die Untersuchung eines viralen und attenuierten Semliki Forest Virus ist von neuer wissenschaftlicher Bedeutung. Weiterhin werden präklinische Untersuchungen zur Tumortherapie mittels Kombinationen von DNA-Plasmiden und Proteinen in Tiermodellen erprobt. Die internationale Zusammenarbeit mit anderen Instituten sowie durch Netzwerke z.B. im Bereich der EU sollen fortgesetzt werden. Zwei EU-Anträge laufen aus und wir bemühen uns, um Beteiligung an weiteren Projekten.

Lehre
Die Vorlesungen werden im Bereich des Medizinstudiums sowie der Naturwissenschaftler neu strukturiert. Die Vorlesung für Mediziner im Fach „Medizinische Virologie“ wurde verändert durch eine Strukturkommission. Dabei wurden neue Themen-Schwerpunkte geschaffen, Grundlagen-Vorlesungen vom sogen. Mantelstudium abgetrennt, wobei das Mantelstudium für interessierte Studenten zur Vertiefung dienen soll. Ebenfalls neu wird der „Post-Graduate-Kurs” (PG-Kurs) gestaltet, der für etwa 20 Medizinstudenten der Schweiz eine naturwissenschaftliche Zusatzausbildung ermöglicht. Diese wird ab sofort von der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät organisiert. Wir werden weiterhin daran beteiligt sein. Vor drei Jahren wurde ein neuer Studiengang „Mikrobiologie“ gemeinsam von der ETH und der Universität gegründet. Hierbei bestreitet das IMV zirka 30 neue Vorlesungen auf dem Gebiet der Molekularen Virologie sowie einen praktischen Kurs. Zur Rekrutierung von Nachwuchs finden regelmässig Blockvorlesungen an der FU Berlin statt für Biochemiker sowie Bioinformatiker. Als Praktikum für alle interessierten Studenten bieten wir eine Mitarbeit im Labor für die Dauer von mindestens zwei Monaten an. Die Vorlesungen sind neuerdings elektronisch verfügbar. Die Mitarbeiter sind an der Lehre beteiligt, um Didaktikerfahrung zu sammeln.

Umsetzung
DNA-Plasmide (IL-12 codierend) gegen Tumore und Metastasen in Mäusen und weissen Pferden lieferten die präklinischen Daten für eine Klinische Studie Phase I/II mit 9 Patienten mit Malignem Melanom. Diese Studie wurde 2005 publiziert mit ermutigenden Daten. Eine weitere Studie ist in Vorbereitung. Fallstudien fanden statt am USZ und der Charite, Berlin. Auch Kombinationstherapien sind in Planung mit dem NCI in USA. Weiteres GMP-Material zur Injektion beim Menschen ist vorhanden. Ein Protokoll wurde mit dem ZKF des USZ erstellt.
Der von uns induzierte HIV Selbstmord von HIV durch Aktivierung der viralen RNase H mit kurzer DNA könnte auch Wirksamkeit haben, z.B. gegen sexuelle oder Mutter-Kind Uebertragung.
Ein von uns gefundenes Propeller-Protein spielt eine Rolle im Insulinstoffwechsel und könnte eine Rolle bei Diabetes II spielen.

1.3 Wie kommen wir dahin: Strategien, Massnahmen

Diagnostik
Die vorrangige Zielsetzung der Diagnostik ist es, eine optimal an die sich beständig verändernden Bedürfnisse der Spitzenmedizin angepasste Diagnostik anzubieten. Dies erfordert die kontinuierliche Ent-

wicklung neuer Tests, wobei die molekulare Diagnostik im Vordergrund steht. Achtzehn PCR-Teste wurden in den letzten Jahren etabliert; mehrere neue Tests befinden sich in Vorbereitung.
Die MitarbeiterInnen der Diagnostik müssen für die Akkreditierung sowie für neu auftauchende Infektionskrankheiten (Noroviren, SARS, Influenza A/H5) und allfällige bioterroristische Notfälle erheblich mehr Einsatz leisten als vorher. Da die Personalstruktur seit Jahren unverändert blieb, muss mit Hilfe von Automatisierung Arbeitskraft freigesetzt werden, was in der Vergangenheit den Einsatz erheblicher finanzieller Mittel erforderte. Die Personalkapazität muss langfristig und nachhaltig verbessert werden.
Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Weiterbildung des Diagnostikpersonals. Für diese Aufgabe ist Herr PD Dr. W. Bossart besonders engagiert und auch durch seine exzellenten didaktischen und organisatorischen Fähigkeiten besonders geeignet.
Weiterhin müssen die Anforderungen für die Übernahme des Regionallabors für Bioterrorismus erfüllt werden. Dazu müssen neue Virusnachweise etabliert und mit den übrigen Regionallabors der Schweiz harmonisiert werden. Wir stehen ausserdem in engem Kontakt dazu mit den einschlägigen Speziallaboratorien in Deutschland.

Forschung
Für die Zielsetzung hochkalibriger Forschungsarbeiten müssen Ausbildung und Weiterbildung der MitarbeiterInnen durch Seminare, Diskussionsrunden, Vortragsübungen betrieben werden. Zur Steigerung der Qualität und der Kommunikation findet einmal jährlich im Januar ein mehrtägiges Institutskolloquium statt, bei dem jeden Mitarbeiter seine Arbeit mit ausführlicher Einleitung und Diskussion mittels PowerPoint vor allen anderen Mitarbeitern präsentiert, die Zielsetzung der Arbeit formuliert, auf Schwierigkeiten hinweist, Zeitvorgaben macht und seine persönlichen Ziele darstellt (z.B. Publikation oder Promotion). Diese Massnahme hat sich bisher sehr bewährt. Vielleicht könnte sie zweimal pro Jahr durchgeführt werden, was jedoch einen grossen zeitlichen Aufwand bedeutet.
Mitarbeiter mit dem Ziel der Habilitation werden ermuntert, diese voranzutreiben. Weiterhin sind die dafür befähigten Mitarbeiter dazu veranlasst worden, eigene Forschungsanträge zu stellen.
Die internationale Zusammenarbeit sollte weiterhin betont werden. Hierzu bemühen wir uns um die Beteiligung an Netzwerken im Rahmen der EU-Förderungen.
Die Untersuchung des ProF Proteins erfordert Kenntnisse auf dem riesigen Gebiet des Insulinstoffwechsels, sodass wir um gute wissenschaftliche Kooperationen bemüht sind.
Weiterhin werden Forschungsprojekte mit der Charité Berlin über PDZ Proteinen aufrecht erhalten und ausgebaut, wobei die physiko-chemische Expertise der Kollegen in der Charité durch unsere biologischen Testmöglichkeiten ideal ergänzt werden. Einige Publikationen sind daraus bereits entstanden, weitere sind in Vorbereitung.
Eine dringende Notwendigkeit für die aufwendigen Vorarbeiten zur Therapie von Tumoren inkl. Klinischer Studie ist der Zusammenschluss mit Kooperationspartnern, da zulassungskonforme Klinische Studien aus einer universitären Einrichtung heraus nicht sinnvoll erscheinen. Ausserdem ist zur Wirksamkeitssteigerung eine antitumorale „Triple-Therapie“ anzustreben, bestehend aus der Genmedizin in Kombination mit anderen Hemmstoffen. Hierfür werden Kooperationspartner, Allianzen mit Firmen oder Firmengründer gesucht.
Ein neuartiges Hemmprinzip der HIV Replikation ist ebenfalls ein Forschungsprojekt für das wir Zusammenarbeiten für Tierexperimente begonnen haben.

Lehre
Das Lehrdeputat für das IMV ist durch den gemeinsamen Studiengang mit der ETH und den PG-Kurs zusätzlich zur Hauptvorlesung gewaltig gestiegen und kann nur bewältigt werden durch Teilnahme aller Postdocs an der Lehre. Dieses gibt den jungen Leuten die Möglichkeit, ihre Kenntnisse auszubauen und Vortragstechniken zu verbessern.
Einige Mitarbeiter werden gezielt für Verwaltungsaufgaben des Institutes z.B. in Bezug auf das Budget einbezogen, um Erfahrung zu sammeln für ihre zukünftigen Aufgaben in der universitären Forschung.

2 Forschung

2.1 Überblickstext

Onkogene sind ein Gebiet der Grundlagenforschung im Institut für Medizinische Virologie, deren Ursprung sich von Viren herleitet. Unsere Erforschung eines viralen Onkogens, Raf (für Rattenfibrosarkom), hatte den Nachweis erbracht, dass Raf eine derzeit neuartige Serin-spezifische Proteinkinase ist, welche eine Kinase Kaskade auslöst. Es zeigte sich, dass Raf eine zentrale Position im Netzwerk der Signalübertragung einnimmt und in sehr verschiedenen elementaren Prozessen eine Rolle spielt; ausser bei Krebs auch bei normalem Zellwachstum, bei der Differenzierung von unreifen Vorläuferzellen in Spezialzellen. Weiterhin induziert ein von aussen in normale Fibroblasten eingebrachtes Raf-Gen deren Alterungsprozess (Seneszenz). Raf kann ausserdem zum Zelltod (Apoptose) führen, wenn die Zelle an Nährstoffmangel leidet oder nach Stress, wie wir kürzlich zeigten. Auch bei der Signalübertragung im Gehirn, bei der Ausbildung des Gedächtnisses spielt Raf eine Rolle. Nicht zuletzt kann es aktiv werden, wenn eine Zelle von Viren infiziert wird. Raf kann durch Wachstumsfaktoren ausserhalb der Zelle aktiviert werden, wobei verschiedene Typen von Rezeptormolekülen angeschaltet werden können. Hunderte von Publikationen werden jährlich über die Raf-Kinase veröffentlicht, was die Bedeutung dieses Enzyms unterstreicht. Die Regulation der Raf-Kinase ist kompliziert, z.B. muss die Kinase-Aktivität in vielen Zellen für die Differenzierung heruntergeregelt werden. Dafür verantwortlich sind Gegenspieler wie z.B. die Akt-Kinase.
Wir konnten kürzlich eine Wechselwirkung, einen Cross-talk, zwischen den zwei Signalwegen PI3 Kinase-Akt bzw. Ras-Raf-MEK-ERK nachweisen, der je nach zellulärem Hintergrund, auch abhängig von der Art der extrazellulären Stimulatoren, die Zelle entweder zur Differenzierung oder Proliferation veranlasst. Dieses Wechselspiel wurde in diversen zellulären Differenzierungssystemen demonstriert und in zwei Arbeiten in Science in 1999 publiziert. Unerwartet war hierbei die Feststellung, dass Raf für die Proliferation von Brustkrebszellen abgeschaltet sein muss. Umgekehrt muss es bei Muskelzellen dagegen erst bei der Differenzierung abgeschaltet werden.
Ein neuer Forschungsaspekt betrifft die antiproliferative Wirkung von zellulären Komponenten auf die Raf-Kinase-Kaskade. Diese wird nicht nur durch Akt, sondern durch Proteine bewirkt, die man auch als Tumorsuppressoren bezeichnen könnte. Nach unseren Untersuchungen handelt es sich dabei oft um Proteine mit PDZ Domänen. Eines dieser Proteine ist das AF-6, welches bei Zell-Zell-Kontakt eine Rolle spielt und die Raf-Kinase-Kaskade negativ regulieren kann. Es spielt eine Rolle auch bei einer menschlichen Erkrankung, der Gaumenlippenspalte. Eine antiproliferative Wirkung von PDZ Proteinen auf die Src Kinase ist ein für uns intensives aktuelles Forschungsprojekt und hat zu neuen Publikationen geführt.
Die Analyse eines Raf analogen Proteins führte zur Untersuchung von Apoptosemechanismen nach Stressinduktion, die im Rahmen einer Doktorarbeit untersucht werden.
Ebenfalls negativ regulierend kann die Bcr Kinase wirken. Diese ist enzymatisch aktiv in ruhenden Zellen und hilft bei der Aufrechterhaltung des nicht-proliferativen Ruhezustands der Zelle. Bcr wirkt auch negativ auf den Wnt Signalweg. Ein PDZ Protein scheint ebenfalls verantwortlich zu sein für die negative Regulation der Tyrosine Kinase Src, wodurch diese nach unseren neusten Ergebnissen eingeschränkt wird in ihrer Enzymaktivität und Spezifität für Substrate.
Ein weiterer Fokus ist die Charakterisierung eines neuen Proteins, eines Propellers, ProF genannt, welcher aktivierte Proteinkinasen bindet und in der Zelle transportiert. Dieser Komplex wird durch Insulinstimulation in Fettzellen (Adipocyten) reguliert und ist von Bedeutung für die Glukoseaufnahme der Zelle sowie für die Differenzierung von Fettzellen (2008). Das ProF-Protein könnte eine allgemeinere Bedeutung haben und auch in anderen sekretorischen Systemen vorkommen. Insbesondere ist es hoch exprimiert im Gehirn. Daraus ergeben sich vielerlei neue Forschungsaspekte. Eine Rolle des ProF-Proteins bei gestörtem Insulinstoffwechsel, wie z.B. Diabetes und Adipositas sind ebenfalls interessante Zukunftsaspekte.
Neuerdings erwies sich die Raf-Kinase als ein relevantes Molekül in Tumorzellen, für das Hemmstoffe entwickelt worden sind, die zur Tumortherapie eingesetzt werden. Solche Inhibitoren bieten sich an zur

Kombination mit unseren genmedizinischen Therapieansätzen von Tumoren mit dem Ziel einer Steigerung der Wirksamkeit. Weitere Untersuchungen, die im wesentlichen von Auszubildenden in der Medizin durchgeführt werden, betreffen genmedizinische Therapien von Tumoren mittels DNA-Plasmiden. Diese kodieren nicht für Antigene, sondern für Zytokine zur Stimulation des eigenen Immunsystems zur Tumorabwehr. Präklinische und klinische Untersuchungen sind von uns mit IL-12 durchgeführt worden. Insgesamt wurden 9 Patienten mit Malignem Melanom intratumoral mit IL-12 DNA behandelt in einer Phase I/II Studie am UniversitätsSpital in Zürich. Die Studie ist beendet und 2005 publiziert. Eine Steigerung der Wirksamkeit in präklinischen Tumormodellen in Mäusen wurde durchgeführt mittels Chemokinen (CCL21), wodurch eine erhebliche Steigerung der antitumoralen Wirksamkeit erzielt wurde. Weitere Klinische Studien sollten mit Kombinationen durchgeführt werden. GMP DNA ist bereits vorhanden, jedoch sollten zulassungskonforme Klinische Studien in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern durchgeführt werden. Solche Studien übersteigen die Aufgaben eines universitären Instituts. Wir suchen deshalb intensiv nach Kooperationspartnern.
Weiterhin wird die Replikation von HIV untersucht, wobei eine Zerstörung der viralen RNA durch eine Doppelstrang DNA ein neuartiges Prinzip zur Hemmung der Virusreplikation darstellt. Es basiert auf der Wirkung der von uns früher zuerst beschrieben retroviralen RNase H. Dieses ist sowohl von grossem Interesse auf molekularer Ebene, wie auch in Bezug auf die Möglichkeit einer potenziellen Anwendung. Die Wirksamkeit der Substanz wurde an einem von uns etablierten Tiermodell mit Mäuseretroviren gezeigt (Nature Biotechn. 2007). Auch zelluläre RNases H sind aktivierbar durch Doppelstrang DNA und werden an diversen viralen und zellulären Genen untersucht.

Eine weitere Fragestellung betrifft die Untersuchung von Unterschieden virulenter und attenuierter Semliki Forest Viren. Auch hierbei zeigt sich eine grosse wissenschaftliche Herausforderung zum Verständnis der molekularen Unterschiede dieser zwei viralen Erscheinungsformen.

2.2 Wissenschaftliche Vorträge vor externem Publikum

Baumgartner, Martin, PhD
The PDZ domain ligand GENL in c-Src restricts epithelial cell motility and the potential of c-Src to promote cell invasion
The ASCB-ECF 2007 Summer Meeting, ”Dynamic Interplay between Cytoskeleton and Membrane Systems” Dijon, Frankreich, 27.-30. Juni 2007

Moelling, Karin, Prof. Dr. Direktorin
Self-inactivation of HIV by its own RT/RNase H
EMBO Workshop, Viral RNA, Structure, Function and Targeting, Heidelberg, Deutschland, 6. März 2006

Moelling, Karin, Prof. Dr. Direktorin
Inhibition of HIV by siDNA
EuroTIDES 2007, Berlin, Deutschland, 4. Dezember 2007

Moelling, Karin, Prof. Dr. Direktorin
RNase H-mediated retrovirus destruction in vivo triggered by oligodeoxynucleotides
XXIII. IACRLRD Symposium, ”Molecular Therapy”, Freiburg i.B., Deutschland, 7.-11. September 2007

Radziwill, Gerald, Dr., Oberassistent
Negative regulation of c-Src by PDZ domain proteins
Signal Transduction Society (STS), 11th Joint Meeting, Weimar, Deutschland, 1.-3. November 2007

2.3 Forschungsdatenbank

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Moelling, Karin Mölling, Director of the; Bossart, Walter Bossart, Head of Diagnostic; Burkhardt, Felix Burkhardt, Substitute of Head of Diagnostic; Pavlovic, Jovan Pavlovic, Project

Projekttitel: Methods for virus detection and diagnoses
Finanzquelle: Others
01.04.1993-31.01.2008
http://www.research-projects.uzh.ch/p1642.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: Signaling via PDZ Domains
Finanzquelle: Others
01.01.1997-31.01.2008
http://www.research-projects.uzh.ch/p10637.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: The Raf Kinase in Signal Transduction of Normal and Tumor Cells
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung); Others
01.01.1985-31.12.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p10640.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: Signaling via PDZ Domains
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung); Other Public Sources (e.g. Federal or Cantonal Agencies); Others
01.01.1997-31.12.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p10638.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: Inhibition of HIV replication by viral suicide
Finanzquelle: Others
01.01.1997-31.01.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p10636.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: The Raf Kinase in Signal Transduction of normal and tumor cells
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung)
01.01.1985-31.01.2008
http://www.research-projects.uzh.ch/p1644.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: Inhibitor of HIV replication
Finanzquelle: Others
01.01.1997-31.01.2008
http://www.research-projects.uzh.ch/p1645.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin
Projekttitel: Signaling via PDZ Domains
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung); Others
01.01.1997-31.01.2008
http://www.research-projects.uzh.ch/p1647.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin; Bossart, Walter; Wunderli, Werner; Pavlovic, Jovan

Projekttitel: Methods for virus detection and diagnoses
Finanzquelle: Others
01.04.1993-31.12.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p10639.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin; Fritzius, Thorsten
Projekttitel: Novel protein in fat metabolism
Finanzquelle: SNF (Personen- und Projektförderung); Others
01.01.1997-31.08.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p10642.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin; Pavlovic, Jovan
Projekttitel: Influenza and Antivirals
Finanzquelle: Others
01.01.1997-31.12.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p10641.htm

Professur/Forschungsbereich: Mölling, Karin
Projektleiter/in: Mölling, Karin; Pavlovic, Jovan
Projekttitel: Naked DNA as vaccine and therapeutic against viruses and cancer
Finanzquelle: SNF (Programm NFP); Foundation; Krebsliga Zürich
01.12.2003-31.12.2010
http://www.research-projects.uzh.ch/p1643.htm

3 Lehre

3.1 Innovative Lehrveranstaltungskonzepte

Diese finden statt im Rahmen der Neugestaltung des Medizinstudiums sowie der PD-PhD Ausbildung. Weiterhin ist der neue Studiengang mit der ETH gerade etabliert worden und wird erprobt. Wir decken dabei mit 32 Stunden plus Kurs die Molekulare Virologie, Gentherapie, normale und Tumorzellen, etc. ab. Die Vorlesungen sind elektronisch für die Studenten verfügbar.

3.2 Qualitätssicherung in der Lehre

- Die Akkreditierung der Diagnostik erfordert eine laufende Aus- und Weiterbildung des Personals.
- Fortbildung für USZ und niedergelassene Ärzte und FAMH Anwärter.
- Institutskolloquium mit Evaluation der Ergebnisse, der Ziele, der Qualität der Arbeit, der zeitlichen Einteilungen sowie Selbstevaluation.
- Evaluation der Studenten erfolgte in der Hauptvorlesung durch Fragebögen für die Studenten.

4 Weiterbildung/Fortbildung

FAMH Ausbildung für Mediziner (2-3 pro Jahr) im Spezialgebiet Virologie.
Arzt im Praktikum Ausbildung für Mediziner (ca. 3 pro Jahr).
Ausbildung der MitarbeiterInnen in der Diagnostik, erforderlich für die Akkreditierung und zur Qualitätssicherung.
Postgraduate-Kurs über Retroviren, Onkogene, Signaltransduktion in normalen und Tumorzellen, Gentherapie mit Virus-Vektoren.

Wöchentliche Seminare und Diskussionsrunden mit Datenpräsentation der Postdocs, Doktoranden und Diplomanden (ca. 3-4 x pro Woche mit je 3-4 Mitarbeitern).
Freistellung der LaborantInnen zur Teilnahme an Vorlesungen.
Teilnahme an nationalen und internationalen wissenschaftlichen Veranstaltungen mit Übernahme der Kosten durch das IMV. Insbesondere Teilnahme von internationalen Veranstaltungen in USA setzen voraus, dass Daten als Poster oder Vortrag präsentiert werden. Dieses gilt auch für Doktoranden bei genügender Qualifikation. Fast alle Senior Postdocs erhalten auf diese Weise die Möglichkeit für ca. eine Auslandsreise pro Jahr.

Der Leiter der Diagnostik nimmt an nationalen und internationalen Veranstaltungen für angewandte Virologie und Diagnostik teil (ca. 3 pro Jahr, meist europäisches Ausland, 1x pro Jahr Schweiz).

Ausbildung der Mitarbeiter für Umgang mit Radioaktivität, Biosicherheit, Tierschutz und Klinische Studien wird vom IMV gefördert.

5 Nachwuchsförderung

5.1 Standortbestimmung

Nachwuchsförderung erfolgt durch die Rekrutierung von Semesterstudenten für die Untersuchung von kleinen Projekten, Diplomanden, Doktoranden sowie Ärzte im Praktikum und FAMH-Kandidaten. Diese werden im Rahmen der Forschungstätigkeiten des Instituts zur selbständigen wissenschaftlichen Arbeiten angeleitet. Erstrebt ist bei Promotionen eine Altersgrenze von 30 Jahren, die mehrfach erfüllt wurde. Empfohlen wird den Doktoranden, durch kumulative Promotion innerhalb von 3 bis 4 Jahren zu promovieren. Die Doktoranden werden strikt angeleitet, mehrere Publikationen während ihrer Promotion fertigzustellen. Dieses ist wiederholt erreicht worden. Die Schwierigkeit, Nachwuchs zu rekrutieren und für die Forschung zu begeistern, hat zu erhöhter Lehrtätigkeit unsererseits für Biochemiestudenten an der Freien Universität in Berlin geführt. Der neue Studiengang gemeinsam mit der ETH über Mikrobiologie führt zur Ausbildung von Naturwissenschaftlern im Bereich der molekularen Virologie, viraler Vektoren, molekularer Mechanismen von normalen und Tumorzellen, Signaltransduktion, Differenzierung, etc. Von diesen Studenten hat es bereits mehrere Semesterstudenten und Diplomanden im IMV gegeben. Die Ausbildung von Kandidaten für die FAMH-Spezialisierung erfolgt auf dem Gebiet der Diagnostik der Virologie. Mehrere Kandidaten werden pro Jahr ausgebildet. Die älteren Wissenschaftler werden ermutigt, selber Forschungsanträge zu erstellen. Dieses ist in mehreren Fällen erfolgt. Es ist wünschenswert, dass ältere Wissenschaftler im Rahmen der Themen des Instituts Forschungsprojekte in Selbstverantwortung leiten. Weitere Qualifikation durch Habilitation wird unterstützt. Die älteren Mitarbeiter nehmen Teil an der Lehre sowie an der Organisation von Seminaren und Ausbildung von Studenten. Weiterhin werden sie hinzugezogen für Verwaltungsangelegenheiten des Instituts, sodass sie auch Erfahrung im Management des Budgets und sonstigen akademischen Aufgaben Erfahrung gewinnen können.
Die Mitarbeiter werden unterstützt, Projekte mit Publikationen abzurunden und damit auf Kongressen aufzutreten, um bis 2008 eine neue Zukunft zu finden.

5.2 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte am Institut

Alam, Intakhab, PhD
Influenza
Drittmittel, 01.12.2007-31.12.2007

Dennler, Julia, Laborantin
Virologie
Drittmittel, 01.01.2007-31.08.2007

Elzaouk, Lina, PhD
Mäuse
Drittmittel, 01.01.2007-31.07.2007

Farahmand, Firouzeh, Laborantin
Virologie, HIV
Drittmittel, 15.11.2007-31.12.2007

Fritz, Rafael, Doktorand
Virologie
Zürcher Krebsliga, 01.01.2007-31.12.2007

Fritzius, Thorsten, PhD
WD-FYYE protein, Insulin
Zürcher Krebsliga, 01.01.2007-31.05.2007

Heinrich, Jochen, PhD
Cancer Immunotherapy
Drittmittel, 01.01.2007-31.12.2007

Helfer, Hanspeter, PhD
Hemmung von Influenza A mittels ODNs
Drittmittel, 01.12.2007-31.12.2007

Jung, Jiun-Shan, Doktorandin
Silencing of HIV
Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, 01.01.2007-31.12.2007

Kasten, Annika, Diplomandin
Gene Silencing mit Retrovirus Vektoren
Drittmittel, 01.01.2007-30.06.2007

Kwok, Terry, PhD
Virologie, HIV
Drittmittel, 01.01.2007-31.12.2007

Mathur, Srikanth, PhD
Virologie, HIV
Drittmittel, 01.01.2007-31.12.2007

Noreen, Faiza, PhD
Hemmung von Telomerase
Drittmittel, 23.08.2007-31.12.2007

Ortner, Elisabeth, Doktorandin
HIV
Drittmittel, 01.01.2007-31.08.2007

Ressegatti, Silvana, Tierpflegerin
Mäuse
Drittmittel, 01.01.2007-30.06.2007

Twiehaus, Anja, PhD
Einfluss von ODN A auf die HIV-Infektion
Drittmittel, 15.11.2007-31.12.2007

Weiss, Andreas, PhD
Signaling
Schweizer Krebsliga, 01.01.2007-30.04.2007

5.3 Durch Drittmittel geförderte Nachwuchskräfte im Ausland

5.4 Durch Forschungskredit der Universität Zürich geförderte Nachwuchskräfte

6 Gleichstellung der Geschlechter

Das Institut verzeichnet eine ausgewogene Verteilung der Geschlechter. Beim Betriebspersonal überwiegt der Anteil an Frauenstellen, alle drei Kaderstellen werden von männlichem Personal besetzt. Die Institutsleitung hat Frau Prof. K. Mölling inne.

7 Dienstleistungen

7.1 Dienstleistungen innerhalb der Universität

Unsere Dienstleistung besteht im Wesentlichen in der Durchführung von ca. 50'000 diagnostischen Virus-Untersuchungen pro Jahr (Details siehe 7.4). Das UniversitätsSpital (USZ) und das Universitäts-Kinderspital nehmen mit 85-90 % den weitaus grössten Teil unserer diagnostischen Dienstleistung in Anspruch. Ausserhalb der Routine wird unsere Dienstleistung regelmässig in klinische Studien in diesen Spitälern miteinbezogen. Die Akkreditierung unserer Dienstleistung erfolgte hauptsächlich auf Verlangen des USZ resp. der Gesundheitsdirektion, um ihrerseits an vorderster Front mit klinischen Studien beteiligt sein zu können. Zu unseren Dienstleistungen gehören ferner die fachliche Beratung der Ärzte und die regelmässige Zusammenarbeit mit der Ärzteschaft in Fallvorstellungen und universitären Fortbildungsveranstaltungen. Das durch unsere Dienstleistung erworbene und laufend erweiterte Fachwissen in klinischer Virologie und die verschiedensten klinischen Materialien sind integraler Bestandteil unserer Lehre.

7.2 Dienstleistungen zugunsten anderer Forschungs- und Bildungsinstitutionen

Das Institut ist seit Jahren in die Ausbildung von FAMH-Kandidaten in klinischer Virologie und Virusdiagnostik involviert. Nutzniesser ist die FAMH-Standesorganisation. Zirka 22 FAMH-Kandidaten haben ihr Training in Virusdiagnostik abgeschlossen (ca. 5 pro Jahr). Ferner beteiligt sich die Diagnostikleitung an der Ausbildung von medizinischem Pflegepersonal auf kantonalem resp. nationalem Niveau.

7.3 Dienstleistungen zugunsten der Öffentlichkeit

Die Leiterin des Instituts, Prof. Dr. Karin Mölling, stellt sich für Anfragen der Öffentlichkeit zu aktuellen Fragen der Virologie und gesundheitspolitischen Aspekten zur Verfügung. Es werden Interviews gegeben, aktuelle Auskünfte für Radio und Fernsehen erteilt, sowie Texte von Journalisten auf ihre Richtigkeit überprüft und korrigiert und eigene Artikel geschrieben. Die Öffentlichkeitsarbeit wird von der Institutsleitung als ein wesentlicher Aspekt der Aufgaben betrachtet.

Die Leitung der Diagnostik steht regelmässig für Fragen der klinischen Virologie und Virusdiagnostik für externe Ärzte und Privatpersonen zur Verfügung.

Über die Zeit des World Economic Forums (WEF) in Davos wird seit Jahren ein Pikettdienst für Notfalldiagnostik von biologischen Störfällen oder allfälligen bioterroristischen Ereignissen unterhalten (siehe

auch 7.4).

Gutachten
- Gutachtertätigkeit als wissenschaftliches Mitglied des Technologie und Innovationsrates (TIR) des Landes Berlin zur Förderung der Biotechnologie und Technologietransfer von biologischen Wissenschaften in anwendungsorientierte Projekte.
- Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.
- Schweizerische Studienstiftung.
- Kommission für Technologie und Innovation (KTI).
- Deutsche Forschungs-Gemeinschaft (Sonderforschungsbereiche, Graduierten-Programm, Innovationsprogramm).
- Stiftung Volkswagenwerk.
- Deutsche Studienstiftung.
- Erwin Schrödinger-Preis der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren für Interdisziplinäre Forschung (Kommissionsvorsitz).
- Dr. M. Scheel Stiftung für Krebsforschung.
- BMBF, Bonn.
- EMBO Stipendiaten.
- Sächsisches Landesamt für Umwelt und Geologie.
- Österreicher Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung.
- Deutscher Akademischer Austauschdienst.
- Div. Fachzeitschriften.

7.4 Klinische Dienstleistungen

Dienstleistung:
Unsere klinische Dienstleistung bezieht sich auf die Durchführung von virusdiagnostischen Untersuchungen und die fachtechnische Beratung der Ärzteschaft. Unsere Auftraggeber sind vorrangig die beiden Universitätsspitäler, ferner andere Grossspitäler aus dem Grossraum Zürich und Umgebung, Privatlabors und niedergelassene Ärzte. Im Jahr 2007 haben wir ca. 20'000 Einsendungen von klinischen Materialien erhalten und mit diesen Materialien rund 55'000 Untersuchungen durchgeführt. Die Diagnostik erfolgt über drei Arten von Analysen:
1. Antikörpernachweisen und
2. Virusnachweisen mittels der klassischen Methoden (Isolierung in Zellkulturen) oder
3. Mittels molekularen Methoden (Polymerase-Kettenreaktion, PCR).
Die Virusnachweise belaufen sich gesamthaft auf zirka 20'000 pro Jahr, die restlichen 35'000 Analysen sind Antikörpernachweise. Die Zahl der PCR-Analysen ist seit 1999 dramatisch gewachsen und hat 2007 die Grössenordnung von 12'000 Analysen pro Jahr überschritten. Die Nachweise von Virusinfektionen mittels Elektronenmikroskopie im Zentrum für Mikroskopie und Bildanalyse (ZMB) belaufen sich im Moment auf weniger als 10 Untersuchungen pro Jahr.
Es werden laufend neue Virusnachweise mittels PCR im Institut aufgebaut. Von der Ärzteschaft des USZ besonders geschätzt wurde die 2003 eingeführte quantitative CMV-PCR und die 2007 eingeführte PK-Polyomavirus PCR. Aus epidemiologischer Sicht hat sich v.a. der Nachweis von Noroviren seit der Wintersaison 2004/05, als es zu schwerwiegenden Ausbrüchen in Winterthur und in Zürich kam, als besonders wichtig herausgestellt. Für die Diagnostik von exotischen Viren arbeiten wir eng mit Speziallaboratorien zusammen.
Die Diagnostikaktivitäten wurden im Jahr 2000 nach EN 45001 und im Jahr 2002 nach ISO/IEC 17025 akkreditiert. Die Qualität der Diagnostik wird gemäss den Vorgaben der Akkreditierung auch überwacht durch die Teilnahme an Ringversuchen von renommierten europäischen Qualitätskontrollorganisationen (NEQAS für die Serologie und Virusisolierungen, QCMD für die PCR-Analysen). Beide Organisationen haben unserer Dienstleistung eine überdurchschnittliche Leistung zugestanden.
Im Jahre 2004 wurde das IMV zum Regionallabor für Bioterrorismus in der Ostschweiz ernannt. In der

Zwischenzeit wurde erkannt, dass das Institut die daraus resultierenden Verpflichtungen wegen Mängel des Gebäudes und der Sicherheitslabore an der Gloriastrasse 32 erst nach dem Umzug in den Neubau auf dem Unicampus Irchel vollständig übernehmen kann.

8 Aussenbeziehungen

8.1 Sokrates/Erasmus

8.2 Regelmässige Zusammenarbeit

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg im Breisgau, Deutschland, Europa
DHBV

Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland, Europa
Forschungszusammenarbeit Akt-Raf crosstalk

Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland, Europa
Forschungszusammenarbeit Signalling

GBF - Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, Braunschweig, Deutschland, Europa
Forschungszusammenarbeit Peptide

Harvard Medical School, Boston, MA, USA, Nordamerika
Forschungszusammenarbeit Antikrebstherapie

Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, Europa
Forschungszusammenarbeit PDZ Domänen

Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland, Europa
Forschungszusammenarbeit Clinical Trial

Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Deutschland, Europa
Humangenomprojekt und Theoretische Biologie

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin, Deutschland, Europa
Forschungszusammenarbeit PDZ Domäne

National Cancer Institute at Frederick, Frederick, USA, Nordamerika
Forschungszusammenarbeit Clinical Trial

Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Deutschland, Europa
SARS

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland, Europa
Hepatitisviren

Technische Universität München, München, Deutschland, Europa
Hepatitisviren

Université Louis Pasteur - Strasbourg I, Strasbourg Cedex, Frankreich, Europa
Forschungszusammenarbeit Protein recognition, drug-design

8.3 Fachkooperationen

8.4 Memorandum of Understanding

8.5 Netzwerke

8.6 Forschungsaufenthalte von Institutsangehörigen an anderen Forschungsinstitutionen

8.7 Forschungsaufenthalte von Angehörigen anderer Forschungsinstitute am Institut

8.8 Gastvorträge von Angehörigen anderer Forschungsinstitutionen am Institut

Asparuhova, Maria, PhD
Institute of Cell Biology, Universität Bern
Inhibition of HIV-1 multiplication by multiple strategies based on U7 snRNA-mediated redirection of splicing and on RNA interference

Helfer, Hanspeter, PhD
Biozentrum, Universität Basel
Starvation regulating nuclear division in a filamentus fungus

Hofmann, Marco, PhD
Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Stuttgart/Tübingen
Aberrant splicing in cytochrome P450-related liver enzyme

8.9 Doppeldoktorate

9 Wissens- und Technologietransfer

9.1 Patentanmeldungen

9.2 Neue Lizenzverträge oder Abtretungsvereinbarungen

9.3 Firmengründungen

10 Akademische Selbstverwaltung

11 Publikationen

11.1 Bücher (Papier und elektronisch)

Dissertationen

Ortner, Elisabeth (2007): Regulation of Apoptosis and Differentiation by the Apoptosis Signal-Regulating Kinase Family Zürich
Referent/in: Prof. Dr. K. Mölling, Prof. Dr. U. Greber
Universität Zürich, Mathematisch-Naturwissenschaft

Usluoglu, Nurgül (2007): RIP2 mediates LPS-induced p38 and IK B alpha signaling including IL-12 p40 expression in human monocyte-derived dendritic cells Zürich
Referent/in: Prof. Dr. K. Mölling, PD Dr. J. Pavlovic
Universität Zürich, Mathematisch-Naturwissenschaft

11.2 Beiträge in Zeitschriften oder Büchern (Papier und elektronisch)

Originalarbeiten (referiert)

Boisguerin, P., Ay, B., Radziwill, G., Fritz, R.D., Moelling, K., Volkmer, R. (2007): Characterization of a Putative Phosphorylation Switch: Adaption of SPOT Synthesis to analyze PDZ Domain Regulation Mechanisms In: Chembiochem 8, 2302-2307

Fritzius, Th., Frey, A.D., Schweneker, M., Mayer, D., Moelling, K. (2007): WD-repeat-propeller-FYVE protein, ProF, binds VAMP2 and protein kinase Cz. In: The FEBS journal 274, 1552-1566

Keyser, J., Lorger, M., Pavlovic, J., Radziwill, G., Moelling, K. (2007): Role of AF6 protein in cell-to-cell spread of Herpes simplex virus 1 In: FEBS letters 581, 5349-5354

Matskevich, A. A., Moelling, K. (2007): Dicer is involved in protection against influenza A virus infection In: Journal of general virology 88, 2627-2635

Matskevich, A. A., Moelling, K. (2008): Stimuli-dependent cleavage of Dicer during apoptosis In: The biochemical journal 412, 1-8

Matzen, K., Elzaouk, L., Matskevich A.A., Nitzsche, A., Heinrich, J., Moelling, K. (2007): RNase H-mediated retrovirus destruction in vivo triggered by oligodeoxynucleotides In: Nature biotechnology 25, 669-674

Ortner, E., Moelling, K. (2007): Heteromeric complex formation of ASK2 and ASK1 regulates stress-induced signaling. In: Biochemical and biophysical research communications 362, 454-459

Radziwill, G., Weiss, A., Heinrich, J., Baumgartner, M., Boisguerin, P., Owada, K., Moelling, K. (2007): Regulation of c-Src by binding to the PDZ domain of AF-6 In: The EMBO journal 26, 2633-2644

Ress, A., Radziwill, G., Moelling, K. (2008): The PDZ-protein Erbin modulates beta-catenin-dependent transcription In: European surgical research , 1-6

Usluoglu, N., Pavlovic, J., Moelling, K., Radziwill, G. (2007): RIP2 mediates LPS-induced p-38 and IkBa signaling including IL-12 p40 expression in human monocyte-derived dendritic cells In: European journal of immunology 37, 2317-2325

Weiss, A., Baumgartner, M., Radziwill, G. Dennler, J., Moelling, K. (2007): c-Src is a PDZ-interacting partner and substrate of the E3 ubiquitin ligase ligand-of-numb protein X1 In: FEBS letters 581, 5131-5136

12 Besondere Aufgaben und Probleme

Die Diagnostik ist durch die Akkreditierung und die Gefahren des Bioterrorismus mit zusätzlichen Aufgaben belastet, diese erfordern besonderes Training, neue Geräte und Automatisierung der Diagnostik zur Freisetzung von Zeit für die neuen Aufgaben.

Die virologische Diagnostik ist in Zürich zersplittert. Nicht zum IMV gehören z.B. die HIV Diagnostik und die Hepatitis Serologie. Ein weiteres Problem zeigt sich bei der Berufungspolitik des USZ, durch vorübergehende Vakanzen ergeben sich Einbrüche in der Diagnostik (z.B. Transplantationsmedizin, etc.).
Die Zukunft des EMZ ist entschieden worden. Das Zentrum für Mikroskopie und Bildanalyse wurde neu geschaffen und ist auf zwei Standorte verteilt worden.
Die räumliche Aufteilung des IMV ist problematisch. Die Diagnostik mit dazugehöriger Infrastruktur ist auf ein Stockwerk zusammengedrängt. Die gesamte Forschung befindet sich auf einem weiteren Stockwerk. Zwei weitere Stockwerke wurden dem IMM zugeschlagen. Weitere Umbaumassnahmen des IMM lassen weitere Einschränkungen erwarten. Zwei Hoflabore, die ständig benutzt werden müssen, sind räumlich zu sehr von den übrigen Mitarbeitern getrennt.
Der neue Studiengang mit der ETH belastet das Institut unerwartet mit 28 zusätzlichen Vorlesungsstunden, Prüfungen und der Durchführung von Kursen. Trotzdem wird diese neue Aufgabe als erwünscht betrachtet, da sie den jungen Mitarbeitern Übung in Vorlesungen ermöglicht.

13 Drittmittel

13.1 Drittmittel mit Peer-Review (CHF)

Kreditnr.	Bezeichnung	Inhaber/in	Projektleiter/in	Finanzquelle	Beginn	Ende	Personalaufwand im Berichtsjahr	Sachaufwand im Berichtsjahr
34162101	The role of Akt-binding proteins (ABPS) in Akt regulation and tumorgenesis	Prof. Dr. Karin Mölling	Prof. Dr. Karin Mölling	Novartis Stiftung für medizinisch-Biologische Forschung	01.12.2000	31.12.2010	0.00	0.00
34162111	Multiple pathway-directed combination therapy against cancer	Prof. Dr. Karin Mölling	Prof. Dr. Karin Mölling	Oncosuisse Krebsliga Schweiz, 3008 Bern	01.08.2005	31.10.2007	20'072.26	28'431.40
34162112	Therapy-related analysis of gene expression in patients with malignant melanoma	Prof. Dr. Karin Mölling	Prof. Dr. Karin Mölling	Krebsliga des Kantons Zürich	01.10.2005	31.12.2010	49'943.33	0.00
34162113	Function of the Raf/Src-binding protein CNK in cancer	Dr. Gerald Radziwill	Dr. Gerald Radziwill	Krebsliga des Kantons Zürich	01.04.2007	30.09.2008	31'123.05	500.00
44162103	Significance of a novel WD-propeller-FYVE protein for signalling	Prof. Dr. Karin Mölling	Prof. Dr. Karin Mölling	Schweizerischer Nationalfonds	01.04.2007	30.09.2008	11'149.74	0.00
44162104	Influenza virus: antiviral measures of the type I Interferon system and viral countermeasures mediated by the viral polymerase and the matrix protein 1	PD Dr. Jovan Pavlovic	PD Dr. Jovan Pavlovic	Schweizerischer Nationalfonds	01.11.2007	31.10.2010	6'129.90	0.00
Total							118'418.28	28'931.40

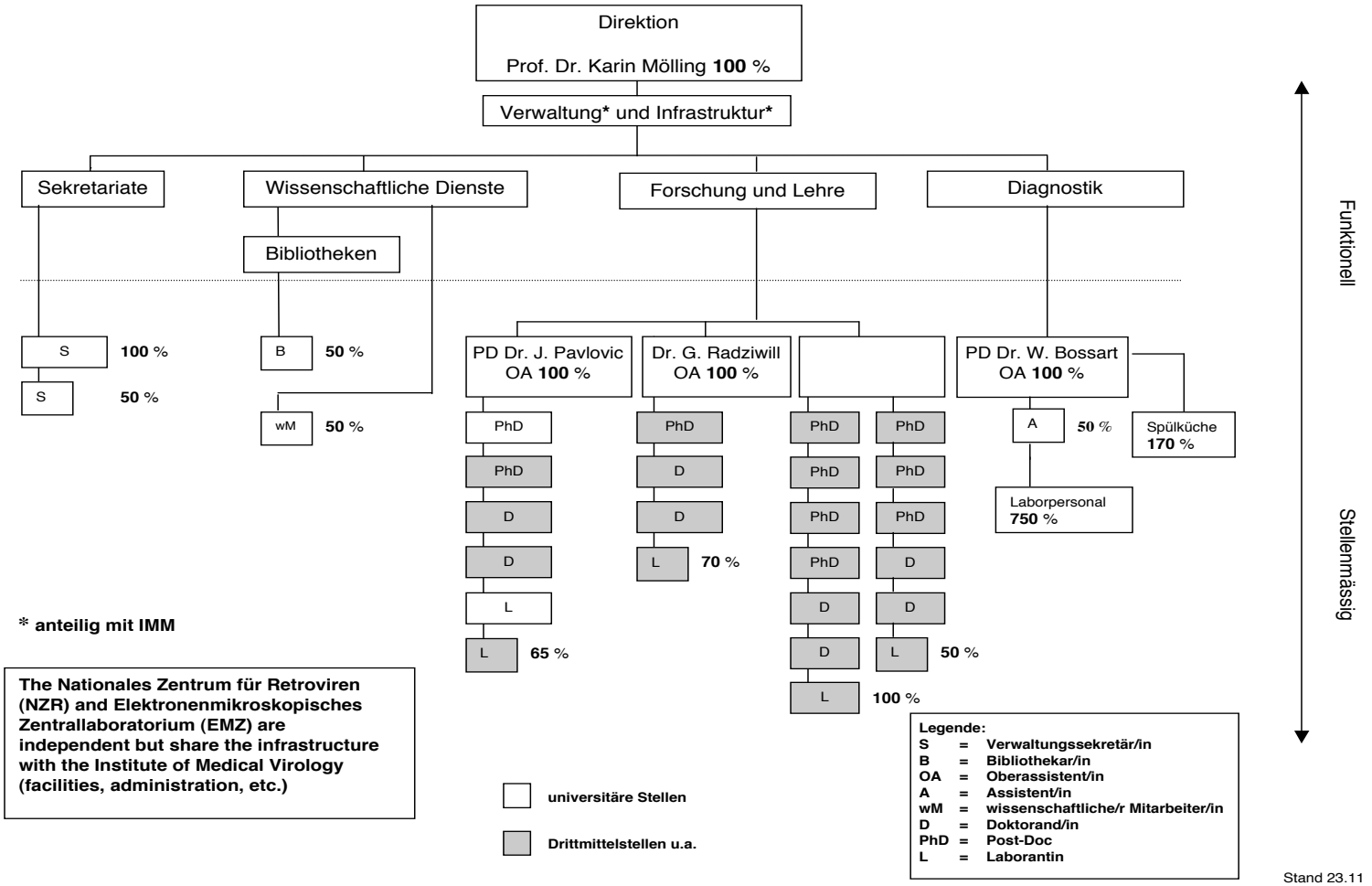
13.2 Drittmittel ohne Peer-Review (CHF)

Anzahl Projekte/Konten	Personalaufwand total	Sachaufwand total
3	460'502.52	136'381.46

Bemerkungen

Organigramm

14 Institut für Medizinische Virologie der Universität Zürich



Stand 23.11