

Von der Forschung zur klinischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Eine Initiative von vier führenden Schweizer
Forschungsinstituten

www.iar-suisse.ch

Management Summary

Projektziel

Ziel des Projektes ist die Transformation von Forschungsergebnissen in die klinische Anwendung bei der Arthritis Behandlung.

Knochen- und Gelenkerkrankungen (auch als rheumatische Erkrankungen) sind eine häufige Ursache von Arztbesuchen und ein wesentlicher Grund für langfristige Behinderungen mit entsprechenden Kosten für die Gesellschaft. Trotz bedeutender therapeutischer Entwicklungen während der letzten zehn Jahre reagiert ein großer Prozentsatz der Patienten mit entzündlicher Arthritis auf neue Behandlungsmethoden nicht positiv. Darüber hinaus gibt es derzeit keine Behandlung, um das Fortschreiten der Arthrose zu stoppen. Für die meisten Patienten ist ein chirurgischer Gelenkersatz die einzige Option.

Vorgehen

Zurzeit erforschen vier Gruppen von iAR verschiedene Aspekte von Arthritis einschließlich der Faktoren der wichtigsten Mediatoren der Entzündung, pathogenen Antikörper und Mechanismen, die die Expression von Genen, mit Potenzial für die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren beeinflussen. iAR wurde gegründet, um die Grundlagenforschung in der Arthritis in einem nationalen Rahmen mit der Möglichkeit translationale Forschung mit Auswirkungen in die Klinik zu entwickeln.

Projekt Team

- Prof. Dr. Cem Gabay, Universität Genf / Leiter, Division of Rheumatology (Projektleiter iAR)
- Prof. Dr. Steffen Gay, Universitätsspital Zürich / Leiter des Center of Experimental Rheumatology
- Prof. Dr. Antonio Lanzavecchia, Institute for Research in Biomedicine in Bellinzona / Managing Director, ETH Zurich Professor for Human Immunology
- Prof. Dr. Nicolas Fasel, Universität Lausanne / Direktor, Department of Biochemistry

Jedes Team besteht aus 5-7 Forschern, Post-Docs und Technikern. In den kommenden Monaten wird ein weiteres iAR unterstütztes Labor (Juniorprofessor) in der Nähe des iAR-Labor in Genf eröffnet.

Zeitplan

Die Startphase 2009-2014 wurde mit einer 10 MCHF Spende unterstützt. Von 2014-2017 ist eine Konsolidierungsphase geplant, die nahtlos in den Aufbau eines Centre of Excellence mit von 4 bis 6 Labors übergehen soll.

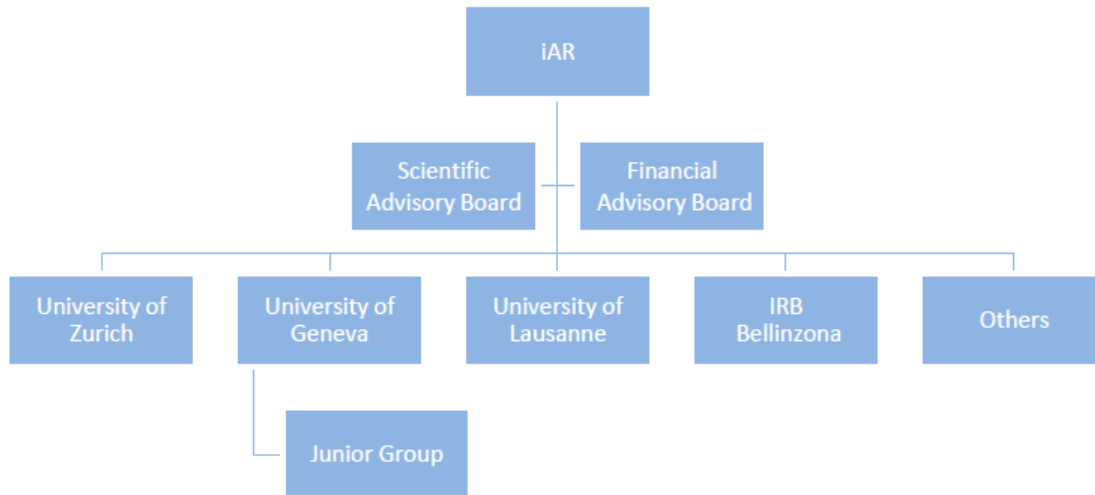
Kapitalbedarf

Basierend auf den Erfahrungen seit 2009 benötigt das iAR 1.6 bis 2 Millionen CHF pro Jahr. Für die Jahre 2014-2017 werden Beiträge von CHF 300'000 bis 500'000 pro Jahr und Labor gesucht. Spender können das gesamte Projekt oder eines der 4 IAR Labors unterstützen.

1. Organisation

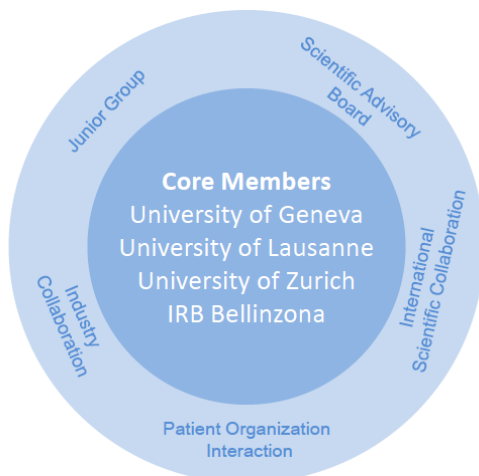
iAR ist ein steuerbefreiter Verein domiziliert an der Universität Lausanne. Es besteht derzeit aus vier unabhängigen Forschungsinstituten und wird von Prof. Cem Gabay, Leiter der Rheumatologie an der Universität Genf geleitet.

Jede Arbeitsgruppe (siehe unten) verfügt über eigene Labors, Forscher und Verwaltungspersonal die von den Instituten und zusätzlichen Grants finanziert werden. Die Arbeitsgruppen sind unabhängig, arbeiten aber projektorientiert in Sinne der iAR Zielsetzung zusammen.



2. Ecosystem

Die iAR Mitglieder haben eine aktive Zusammenarbeit mit mehreren Arbeitsgruppen in Europa und den Vereinigten Staaten etabliert. Die internationale Kooperation mit anderen Gruppen die sich mit Arthritis Forschung beschäftigen soll weiter ausgebaut werden. iAR unterstützt dies durch Teilnahme an internationale Forschungsveranstaltungen und Studentenaustausch.



2.1 Zusammenarbeit mit der Industrie

Ein besonderer Schwerpunkt bei der Weiterentwicklung des iAR liegt in der Zusammenarbeit mit der Industrie, um diagnostische Tests und präklinische Entwicklungen von Therapien zu entwickeln.

2.2 Scientific Advisory Board

Das Scientific Advisory Board (SAB) besteht derzeit aus zwei bekannten Wissenschaftlern. Abhängig von der weiteren Entwicklung wird der wissenschaftliche Beirat erweitert.



Prof. Sir Marc Feldmann
University of Oxford
Kennedy Institute
of Rheumatology
London



Prof. Lars Klareskog
Rheumatology
Clinic & Research
Unit Karolinska Institute
Stockholm

3. Hintergrund

Knochen- und Gelenkerkrankungen (allgemein als rheumatische Erkrankungen bekannt) sind eine häufige Ursache von Arztbesuchen (1/3 der Konsultationen in der allgemeinen Praxis) und eine der Hauptursachen für langfristige Behinderung. Neben den Leiden der Patienten, stellen rheumatische Erkrankungen eine große finanzielle Belastung für die Gesellschaft dar. Entzündliche Arthritis wie rheumatoide Arthritis, Spondylitis ankylosans, psoriatische Arthritis sind die schwersten Formen von rheumatischen Erkrankungen, wovon ca. 2-3% der Bevölkerung betroffen ist.

Trotz bedeutender therapeutischer Entwicklungen während der letzten zehn Jahre reagiert ein großer Prozentsatz der Patienten auf die neuen Behandlungsmethoden nicht positiv. Arthrose ist eine degenerative Gelenkerkrankung und die häufigste Form von Arthritis, die mit progressiver Gelenkzerstörung und Behinderung verbunden ist. Derzeit gibt es keine Behandlung, um das Fortschreiten der Arthrose zu stoppen und für die meisten Patienten ist ein chirurgischer Gelenkersatz die einzige Option.

4. Projektverlauf und Status

iAR wurde im Jahr 2009 in Lausanne mit einer Spende von 10 MCHF über 5 Jahre für vier führende Labors auf dem Gebiet der Arthritis Forschung und Immunologie gegründet und vom verstorbenen Prof. Dr. Jürg Tschopp geführt. Derzeit wird das iAR von Prof. Dr. Cem Gabay (Abteilung für Rheumatologie an der Universität Genf) geleitet.

Zu den Errungenschaften des iAR gehören:

- Aufbau eines Forschungsnetzwerkes in der Schweiz mit gemeinsamen Forschungsprojekten und Veröffentlichungen in führenden Zeitschriften (Nature, Blood, Immunity, Arthritis Rheumatism)
- Der Aufbau von internationalen Kooperationen
- Die Errichtung einer gemeinsamen Einrichtung für die Lagerung von Reagenzien am Departement für Biochemie an der Universität Lausanne.
- Einrichtung einer Professur in Arthritis Research an der Universität Genf.
- Verstärkte Ausbildung in der Arthritis Forschung durch Beteiligung am jährlichen Kongress der Internationalen Cytokine-Gesellschaft und der International Society for Interferon und Cytokinerecherche.

5. Ziele

Arthritis ist ein sehr häufiges medizinisches Problem, verbunden mit Schmerzen, Behinderung und Verlust an Lebensqualität. Trotz signifikanten therapeutischen Fortschritten muss die Forschung auf dem Gebiet der Arthritis verstärkt werden. Die Möglichkeit Grundlagenforschung und Labors in Verbindung mit klinischen Abteilungen zu nutzen ist eine große Stärke des iAR.

Daraus leiten sich die übergeordneten Ziele für die kommenden Jahre ab:

- Förderung der Grundlagenforschung für Arthritis in einem nationalen Netzwerk mit Entwicklung der translationalen Forschung mit direkten Auswirkungen in die Klinik.
- Ergebnisse der Grundlagenforschung resultieren in vorbeugenden Maßnahmen, diagnostischen und therapeutischen Produkten – zum Wohle des Patienten.

Zielsetzung ist ein führendes Centre of Excellence für Arthritis Research mit mehreren Laboratorien und Forschungsgruppen aufzubauen. Der Finanzbedarf beträgt dafür rund 50MCHF.

6. Schwerpunkte der Arbeitsgruppen

Die Gruppen arbeiten in verschiedenen Aspekten der Arthritis Forschung, einschließlich der Erforschung der wichtigsten beteiligten Entzündungsmediatoren, pathogenen Antikörpern und Mechanismen, die die Expression von Genen mit Potential für die Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren bestimmen.

Universität Genf



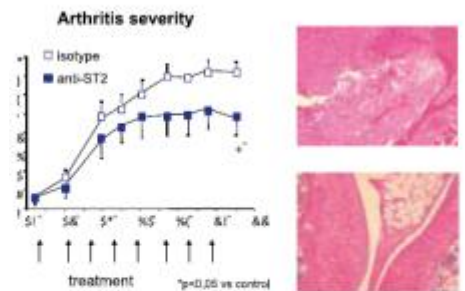
Prof. Dr. Cem Gabay

Universität Genf
Leiter Departement
Rheumatologie
Präsident Schweizerische
Gesellschaft für
Rheumatologie
(2008-2012)

Zytokine sind kleine Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren und eine wichtige Rolle in der Regulation der Entzündung und der Immunantwort spielen.

Studien zur Regulation und Funktion von Zytokinen haben zu einem besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen bei verschiedenen schweren rheumatischen Erkrankungen geführt und ermöglichen die Entwicklung neuer Therapien, die in die Regulation der Zytokine eingreifen. In der heutigen Zeit haben einige dieser Therapieformen die Behandlung bestimmter rheumatischer Erkrankungen entscheidend verbessert.

Das Zentrum in Genf ist eine der führenden Gruppen in der Zytokin-Forschung, die Ergebnisse ihrer wissenschaftlichen Arbeit im Labor auch auf klinische Studien anwendet.



Universität Lausanne

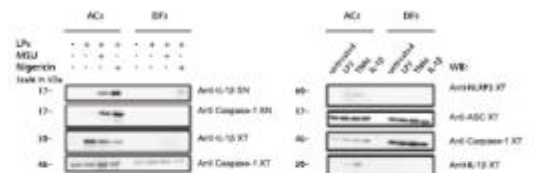


Prof. Dr. Nicolas Fasel

Universität Lausanne
Direktor Departement
Biochemie
Fakultät Biologie und
Medizin

Chronische Entzündung ist ein Schlüsselmerkmal in der rheumatoiden Arthritis. Um die grundlegenden Prinzipien und Signalwege, die zu diesem chronisch entzündlichen Erkrankungsbild führen, besser verstehen zu können, ist es wichtig, das angeborene Immunsystem und die dazugehörigen zellulären Mechanismen zu erforschen.

Das Departement für Biochemie hat durch die Analyse solcher entzündlicher Signalwege mit molekularen und zellulären Methoden wichtige Beiträge geleistet, die Therapien entzündlicher Erkrankungen wie z. B. der Gicht zu verbessern.



Universität Zürich

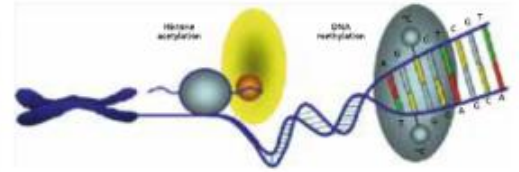


Prof. Dr. Steffen Gay
Universitätsspital Zürich
Leiter Zentrum für
Experimentelle
Rheumatologie

Epigenetik sind alle vererbten, aber potenziell reversiblen Veränderungen der Genom Funktion, welche aber nicht die Sequenz der Nukleotide in der DNA verändern. Um es einfacher auszudrücken, Epigenetik reguliert die Genexpression.

Epigenetische Prozesse wie Acetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Sumoylierung und microRNAs sind fein miteinander abgestimmt und regulieren die Expression aller Gene im gesunden wie im kranken Körper.

Die epigenetische Erforschung von rheumatischen Erkrankungen am Zentrum in Zürich hat zu neuen Ansätzen geführt, die Diagnose und Therapie der rheumatischen Erkrankungen zu verbessern.



Istituto di Ricerca in Biomedicina Bellinzona

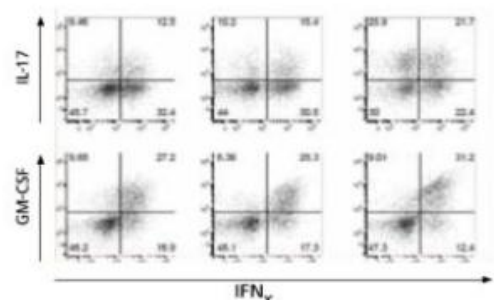


Prof. Dr. Antonio Lanzavecchia
Istituto di Ricerca in
Biomedicina
Direktor
Professor ETH Zürich
Human Immunologie

Die Interaktion zwischen Immunzellen und Knochen steht im Zentrum des sich neu entwickelnden interdisziplinären Felds der Osteoimmunologie.

Das Ziel der Wissenschaftler am IRB, ein anerkanntes Zentrum für Human-Immunologie, ist es, neue Informationen über molekulare, zelluläre sowie systemische Interaktionen zwischen Zellen und Molekülen des adaptiven Immunsystems (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Antikörper) und des skeletalen Systems zu finden.

Durch Verwendung von neuen „High Throughput Screening“ Plattformen soll die Immunantwort in rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis, bei der Behandlung mit neuen „Biologikas“ (anti-CD20, anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6, anti-Integrine) untersucht werden.



7. Nächste Schritte & Aktivitäten

Förderung des Bekanntheitsgrades

- Die Forschungsergebnisse werden an internationalen Kongressen vorgestellt und in führenden wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert.
- iAR unterstützt internationale Tagungen durch Einladungen an Referenten und Organisation von spezifischen Konferenzen.
- iAR kann bei Bedarf auch Präsentationen für ein breites Publikum anbieten.

Ermutigung für junge Wissenschaftler auf dem Gebiet der Arthritis Forschung

iAR unterstützt die Teilnahme von Studenten an wissenschaftlichen Tagungen und Sommerschulen zur Arthritis Forschung um junge Wissenschaftler auf diesem Gebiet zu fördern.

Zusammenarbeit mit der Industrie

Vertreter aus der pharmazeutischen Industrie werden zu spezifischen jährlichen Treffen eingeladen, wo neuartige Ergebnisse und Strategien vorgestellt sowie über mögliche zukünftige Kooperationen gesprochen wird.

Mögliche Einkommen durch Lizenzgebühren und andere Dienstleistungen

Erträge aus Patenten und Dienstleistungen sollen ab dem Jahr 2020 dazu beitragen die operativen Kosten des Centre of Excellence zu decken.

Interaktion mit Patientenorganisationen

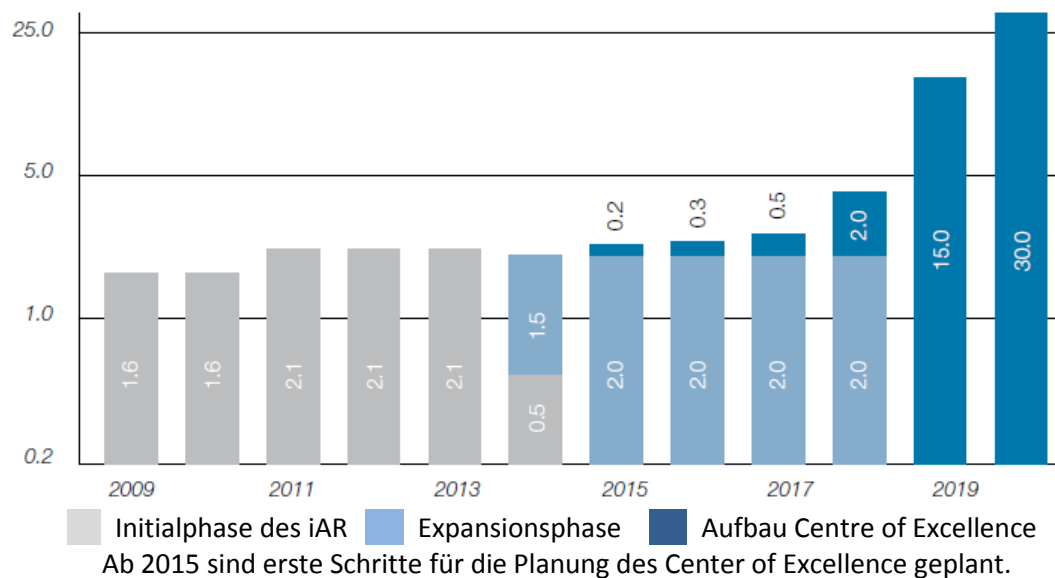
Kommunikation über Projekte und Forschungsergebnisse mit Patienten Organisation in der Schweiz (Schweizer Liga gegen Rheuma) und in Europa.

8. Vision 2020

- Das übergeordnete Ziel des iAR ist die Stärkung der Arthritis Forschung in der Schweiz. Dazu wird ein zentrales Institut als Centre of Excellence für 4-6 Laboratorien und Forschungsgruppen, sowie die Kooperation mit dezentralen Forschungsinstituten angestrebt. Die Konzentration der Kräfte wird die wissenschaftliche Interaktion markant fördern und die gemeinsame Nutzung der Forschungseinrichtungen verbessern.
- Das Centre of Excellence für die Arthritis Forschung mit einer geplanten Kapazität von 50-100 Wissenschaftlern wird den Forschungsplatz Schweiz auch durch Organisation von Seminaren sowie nationalem und internationalem Studentenaustausch weiter aufwerten.
- Das Projekt benötigt ab 2015 eine Finanzierung für Labors und deren Einrichtungen sowie für Betriebs- und Verwaltungskosten.

9. Zeitplan & Finanzbedarf

Die Finanzierung des iAR ist bis Sommer 2014 vollständig abgedeckt. Für die Expansionsphase (2015-2018) und zur Weiterführung der laufenden Forschungsprojekte liegt der Finanzbedarf bei 1.6 bis 2.0 Mio CHF pro Jahr. Die Mittel werden zur Deckung der Gehälter von Wissenschaftlern (Doktoranden und Postdoktoranden) und der laufenden Kosten für Ausrüstung und Material in den Laboratorien eingesetzt.



10. Beschaffung der Mittel

Die 10 MCHF Spende legte das Fundament für ein ehrgeiziges Projekt zur Errichtung eines Centre of Excellence in Arthritis Research in der Schweiz. Für die Weiterentwicklung setzen wir auf eine innovative und ausgewogene Mittelbeschaffungsstrategie und erwarten Beiträge aus folgenden Quellen:

- **Behörden**
Finanzielle Unterstützung vom Schweizerischen Nationalfond (SNF), sowie von internationalen öffentlichen Agenturen.
- **Pharmazeutische Unternehmen**
In Anbetracht der Kosten rheumatischer Krankheiten für die öffentlichen Gesundheitssysteme wird davon ausgegangen, dass die Pharma-Industrie ein Interesse an solchen Forschungsinitiativen hat.
- **Industrie- und Kapitalgesellschaften**
Firmen aus dem Umfeld des Gesundheits-Sektors wollen "einen Fuß in der Tür halten".
- **Schweizerische und internationale Stiftungen**
Sehr potente Stiftungen in der Schweiz und im Ausland engagieren sich in Projekten um Not und Schmerz einer alternden Bevölkerung zu reduzieren.
- **Private High Net-Worth Individuals**
Erfahrene Unternehmer können Teile ihrer Vermögen in interessante Projekte mit Renditechancen reinvestieren.

Die Mittelbeschaffung ist auf diese Zielgruppen ausgerichtet um deren Erwartungen in Bezug auf Sponsoring und / oder Einnahmen durch Beteiligungen an Lizenzgebühren und Patenten zu erfüllen.

11. Liste der Publikationen (Auszug)

Eine aktualisierte Zusammenstellung ist auf <http://www.iar-suisse.ch/publications.html> zu finden.

Stanczyk J, Ospelt C, Karouzakis E, Filer A, Raza K, Kolling C, Gay R, Buckley CD, Tak PP, Gay S, Kyburz D. Altered expression of miR-203 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts and its role in fibroblast activation. *Arthritis Rheum* 2011; 63:373-81

Dees C, Akhmetshina A, Zerr P, Reich N, Palumbo K, Horn A, Jungel A, Beyer C, Kronke G, Zwerina J, Reiter R, Alenina N, Maroteaux L, Gay S, Schett G, Distler O, Distler JH. Platelet-derived serotonin links vascular disease and tissue fibrosis. *J Exp Med* 2011; 208(5):961-72

Kurowska-Stolarska M, Alivernini S, Ballantine LE, Asquith DL, Millar NL, Gilchrist DS, Reilly J, Ierna M, Fraser AR, Stolarski B, McSharry C, Hueber AJ, Baxter D, Hunter J, Gay S, Liew FY, McInnes IB. MicroRNA-155 as a proinflammatory regulator in clinical and experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(27):11193-8

Niederer F, Trenkmann M, Ospelt C, Karouzakis E, Neidhart M, Stanczyk J, Kolling C, Gay RE, Detmar M, Gay S, Jungel A, Kyburz D. Downregulation of microRNA-34a* in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts promotes apoptosis resistance. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1771-79

Frommer KW, Schaffler A, Buchler C, Steinmeyer J, Rickert M, Rehart S, Brentano F, Gay S, Muller-Ladner U, Neumann E. Adiponectin isoforms: a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1724-32

Vigne S., Palmer G., Martin P., Lamacchia C., Strebel D., Rodriguez E., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I., Ronchi F., Sallusto F., Sims J.E., Gabay C.: IL-36 Signaling Amplifies Th1 Responses by Enhancing Proliferation and Th1 Polarization of Naïve CD4+ T cells. *Blood* 2012 Sep 11. [Epub ahead of print]

Waldburger J-M., Palmer G., Seemayer C., Lamacchia C., Finckh A., Christofilopoulos P., Baeten D., Reith W., Gabay C.: Autoimmunity and inflammation are independent of CIITA pIV dependent MHCII expression in peripheral tissues during collagen induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 : 3354-63

Depis F., Hatterer E., Lamacchia C., Waldburger J.-M., Gabay C., Reith w., Kosco-Vilbois M., Dean Y.: Long term amelioration of established collagen-induced arthritis achieved with short term therapy combining anti-CD3 and anti-TNF treatments. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 3189-98

Lamacchia C., Rodriguez E., Palmer G., Vigne S., Martin P., Talabot-Ayer D., Seemayer C.A., Gabay C.: Articular inflammation is controlled by myeloid cell-derived interleukin-1 receptor antagonist during the acute phase of arthritis in mice. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 281-7

Vigne S, Palmer G, Lamacchia C, Martin P, Talabot-Ayer D, Rodriguez E, Ronchi F, Sallusto F, Dinh H, Sims JE, Gabay C. : IL-36R ligands are potent regulators of dendritic and T cells. *Blood.* 2011 ; 118 : 5813-23

Gross O, Yazdi A, Thomas CJ, Masin M, Heinz LX, Guarda G, Quadroni Q, Drexler SK, Tschopp J. : NLRP3 inflammasome activators induce secretion of IL-1a via two distinct signalling pathways. *Immunity* 2012 ; 36:388-400

Menu P, Mayor A, Zhou R, Tardivel A, Ichijo I, Mori K, Tschopp J. : ER stress activates the NLRP3 inflammasome via an UPRindependent pathway. *Cell Death Dis* 2012 ; 3:e261