

Prof. Dr. rer. nat. Toni Cathomen

geb. am 12.08.1966

Anschrift: Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
Institut für Virologie, Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin
Telefon: 030 - 8445 - 3820
Fax: 030 - 8445 - 3840
Email: toni.cathomen@charite.de

Kurzdarstellung des wissenschaftlichen Werdegangs

1987 – 1992 Studium der Biologie an der Universität Zürich, Schweiz. Diplomarbeit im Labor von Prof. Dr. Martin Billeter am Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich. Thema: Regulation of Gene Expression by a Translational Stop/Start Mechanism.
1992 – 1997 Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Dr. rer. nat. im Labor von Prof. Dr. Roberto Cattaneo am Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich. Thema: Functional Analysis of Measles Virus Envelope Assembly.
1997 – 1998 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Molekularbiologie der Universität Zürich.
1998 – 2003 Wissenschaftlicher Mitarbeiter (Postdoc) im Labor von Prof. Dr. Matthew Weizman am Salk Institute for Biological Studies in La Jolla, Kalifornien, U.S.A.
2002 Beförderung zum Senior Research Associate am Salk Institute.
seit 2003 Juniorprofessor für Molekulare Virologie am Institut für Virologie, Campus Benjamin Franklin, Charité - Universitätsmedizin Berlin.

Auszeichnungen und Mitgliedschaften

1996 Forschungspreis der Union der Schweizerischen Gesellschaften für Experimentelle Biologie
1998-2001 Stipendiat des Schweizerischen Nationalfonds

Mitglied der Gesellschaft für Virologie (GfV)
Leiter des Arbeitskreises "Virusvektoren und Gentherapie" der GfV
Mitglied der American Society of Gene Therapy
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie
Mitglied der European Society of Gene and Cell Therapy
Mitglied der Deutschen Gesellschaft für DNA-Reparaturforschung
Mitglied der Promotionskommission der Charité

Forschungsschwerpunkte

Der Forschungsschwerpunkt des Labors ist die Entwicklung von Technologien zur effektiven und gezielten Modifikation von komplexen Säugergenomen ohne Einsatz von Selektionsmarkern. Grundlage dieser Technologie bilden künstliche Nukleasen, welche eine bestimmte Sequenz im Genom erkennen und nach Einführen eines DNA-Doppelstrangbruchs die zellulären Reparaturprozesse aktivieren. Durch Aktivierung der Homologen Rekombination (HR) können unter Zuhilfenahme einer DNA-Reparaturvorlage Mutationen in einem Gen behoben werden. In Abwesenheit einer Reparaturvorlage wird der DNA-Doppelstrangbruch über das fehlerbehaftete Non-Homologous End-Joining (NHEJ) repariert und die dabei auftretenden Insertionen und Deletionen führen zur Inaktivierung der betroffenen Gene. Beide Ansätze werden sowohl therapeutisch wie auch analytisch eingesetzt. Zinkfinger-nukleasen (ZFN) sind die bislang erfolgreichste Klasse von künstlichen Endonukleasen und bestehen aus einer spezifischen DNA-Bindungsdomäne und einer unspezifischen Endonukleasedomäne. Durch systematische Optimierung des ZFN-Designs mittels computergestützter Neugestaltung der Nukleasedomäne und kombinatorischer In-vivo-Affinitätsreifung der DNA-Bindungsdomäne, konnte eine deutliche Verbesserung der Aktivität bei gleichzeitiger Reduktion der Toxizität erreicht werden. Diese Fortschritte stellen eine wichtige Basis für die geplanten analytischen und therapeutischen Anwendungen der Technologie in vivo und ex vivo dar. Das effektive Einschleusen der ZFN, und ggf. der Reparaturvorlage, wird durch Virusvektoren auf der Basis von Adeno-assoziierten Viren (AAV) oder Integrase-defiziente Lentivirale Vektoren sichergestellt. Das langfristige Ziel des Labors ist die Anwen-

dung der therapeutischen Genom-Modifikation in somatischen (Stamm)-Zellen von Patienten, die an erblichen oder erworbenen Krankheiten leiden.

10 ausgewählte Publikationen

1. Cornu T.I., Thibodeau-Beganny S., Guhl E., Alwin S., Eichinger M., Joung J.K., and Cathomen T. (2007) DNA-binding specificity is a major determinant of the activity and toxicity of zinc-finger nucleases. **Mol Ther 2007**, Nov 20 [Epub ahead of print]
2. Cornu T.I. and Cathomen T. *Targeted genome modifications using integrase-deficient lentiviral vectors.* **Mol Ther 2007**, 15 (12): 2107-2113
3. Szczepek M., Brondani V., Büchel J., Serrano L., Segal D.J., and Cathomen T. *Structure-based redesign of the dimerization interface reduces the toxicity of zinc finger nucleases.* **Nat Biotechnol 2007**, 25, 786-793.
4. Radecke F., Peter I., Radecke S., Gellhaus K., Schwarz K., and Cathomen T. *Targeted chromosomal gene modification in human cells by single-stranded oligodeoxynucleotides in the presence of a DNA double-strand break.* **Mol Ther 2006**, 14, 798-808
5. Cathomen T. and Weitzman M.D. *Pointing the finger at genetic disease (News & Commentary).* **Gene Ther 2005** 12, 1415-1416.
6. Alwin S., Gere M.B., Guhl E., Effertz K., Barbas C.F. III., Segal D.J., Weitzman M.D., and Cathomen T. *Custom zinc-finger nucleases for use in human cells.* **Mol Ther 2005** 12, 610-617.
7. Cathomen T. *AAV vectors for gene targeting (Review).* **Curr Opin Mol Ther 2004** 6, 360-366.
8. Porteus M.H., Cathomen T., Weitzman M.D. and Baltimore D. *Efficient gene targeting mediated by adeno-associated virus and DNA double-strand breaks.* **Mol Cell Biol 2003** 23, 3558-3565.
9. Cathomen T., Stracker T.H., Gilbert L.B., and Weitzman M.D. *A genetic screen identifies a cellular regulator of adeno-associated virus.* **Proc Natl Acad Sci USA 2001** 98, 14991-14996.
10. Cathomen T. and Weitzman M.D. *A functional complex of adenovirus proteins E1B-55kDa and E4orf6 is necessary to modulate the expression level of p53 but not its transcriptional activity.* **J Virol 2000** 74, 11407-11412.