
Institut für Experimentelle Infektionsforschung

■ Leiter: Prof. Dr. Ulrich Kalinke

Tel.: 0511-220027-100 • E-Mail: twincore@twincore.de • www.twincore.de

Forschungsprofil

Nach einer Virusinfektion werden in der Regel innerhalb von Stunden Typ I Interferon-Antworten induziert, die für die ersten Tage das Überleben des Wirts sichern. Erst nach ungefähr einer Woche wird das adaptive Immunsystem so weit aktiviert, dass es in der Lage ist, Pathogene zu eliminieren. In früheren Projekten haben wir gefunden, dass nach einer Infektion mit dem vesikulären Stomatitis Virus (VSV) eine kleine Anzahl hoch spezialisierter Zellen, die auch als plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) bezeichnet werden, über das Binden von Pathogen-Erkennungsrezeptoren (PRR) aktiviert werden, um große Mengen an schützendem Typ I Interferon zu produzieren. Interessanterweise haben alle genauer untersuchten Viren Gegenmaßnahmen zur Hemmung der Induktion oder der Funktion von Typ I Interferon-Antworten entwickelt. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit besteht darin herauszufinden, wie unterschiedliche Viren Typ I Interferon-Antworten induzieren und welche Strategien sie entwickelt haben, Typ I Interferon-Antworten zu unterwandern. Die lokalen Verhältnisse von Typ I Interferon-Antworten beeinflussen entscheidend den Krankheitsverlauf. Wir untersuchen, wo Typ I Interferon-Antworten induziert werden und welche Zelltypen von Typ I Interferon aktiviert werden müssen, damit Schutz vermittelt wird. Dabei spielt die Untersuchung von Mechanismen, die die Ausbreitung von viralen Erregern im Zentralnervensystem hemmen, eine wichtige Rolle.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Typ I Interferon auch eine direkte Auswirkung auf die Funktion von Immunzellen haben kann. Zurzeit untersuchen wir, wie Typ I Interferon, das bei einer Impfung mit virusähnlichen Partikeln induziert wird, die Bildung von lang anhaltenden IgG-Antikörper-Antworten beeinflusst. Von einem besonderen Interesse ist die Erforschung der adjuvanten Eigenschaften von Präparationen nicht-kodierender RNA. Erste Ergebnisse legen nahe, dass nach Verimpfung von virusähnlichen Partikeln zusammen mit nicht-kodierender RNA deutlich erhöhte IgG-Antikörper-Antworten induziert werden.

Antikörper sind vergleichsweise große Moleküle, deren variable Anteile Antigene spezifisch binden, während ihre konstanten Elemente über sogenannte Fc-Rezeptoren gebunden werden können. Diese Fc-Rezeptoren werden von bestimmten Immunzellen und anderen Körperzellen exprimiert. Wir untersuchen, wie Interaktionen von Fc-Rezeptoren mit IgG Antikörpern verschiedener Subklassen interagieren und welche Immunfunktionen so beeinflusst werden. Diese Frage ist besonders für therapeutisch genutzte monoklonale Antikörper relevant, weil solche Reagenzien eine immer wichtigere Rolle als innovative Arzneimittel bei der Behandlung von Tumoren, Autoimmunerkrankungen und Infektionen spielen. Um die Ergebnisse aus den oben beschriebenen Ansätzen noch besser bei der Beantragung und Durchführung klinischer Prüfungen anzuwenden, werden gemeinsam mit dem Paul-Ehrlich-Institut Untersuchungen im Bereich der regulatorischen Forschung durchgeführt.

Forschungsprojekte

Aufklärung der differentiellen signalübertragenden Eigenschaften von anti-humanen CD28-Superagonisten

Im März 2006 ist es in London bei der Ersterprobung des anti-CD28 superagonistischen monoklonalen Antikörpers TGN1412 im Menschen zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen gekommen. Obwohl in Vorexperimenten mit nicht-humanen Primaten keinerlei Anzeichen toxischer Nebenwirkungen zu beobachten waren, ist es in allen 6 TGN1412

behandelten Probanden zu einem schweren, lebensbedrohlichen Zytokinsturm gekommen. Wir und andere Gruppen hatten sich der Ursachenforschung gewidmet, um besser zu verstehen, warum nicht-humane Primaten anders als Menschen auf die TGN1412-Behandlung reagierten und wie sich in der Zukunft derartige Zwischenfälle bei der Arzneimittelentwicklung vermeiden lassen. Im Rahmen des in Magdeburg angesiedelten SFB854 untersuchen wir zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Schraven Signalmodule, die nach Inkubation humaner T-Zellen mit TGN1412 aktiviert werden. Unser besonderes Augenmerk liegt dabei auf der Analyse von Effekten, die durch die Interaktion der konstanten Anteile von TGN1412 mit Fc-Rezeptoren auf Körperzellen vermittelt werden. Diese Frage ist von besonderer Wichtigkeit, da bisher monoklonale Antikörper, bei denen Fc-Rezeptor-vermittelte Reaktionen vermieden werden sollten, als Immunglobulin der Subklasse 4 (IgG4) exprimiert wurden. Diese Strategie ist auch im Fall von TGN1412 verfolgt worden. Wir hoffen durch unsere Arbeiten zu einem verbesserten Verständnis beizutragen, welchen Einfluss die konstanten Antikörperanteile auf die Antikörperfunktion haben.

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schraven, Burkhart (Prof. Dr.), Inst. für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Viral Strategies of Immune Evasion (VISTRIE): CMV-induced type I IFN responses and their impact on host survival

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Messerle, Martin (Prof. Dr.), Institut für Virologie, MHH; Förderung: Helmholtz-Gemeinschaft

Organotypische Schnittkulturen humaner Tonsillen: Etablierung eines dem Tierversuch überlegenen Modellsystems für die immunologische Grundlagenforschung und die Zulassungsprüfung neuer Pharmaka

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Bechmann, Ingo (Prof. Dr.), Institut für Anatomie, Universität Leipzig; Förderung: BMBF

Bedeutung der Fc-vermittelten Vernetzung von monoklonalen Antikörpern für deren therapeutische Funktion

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

RNA-basierte Impfstrategien gegen Infektionserkrankungen

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Förderung: Wirtschaft

Die Rolle von Typ I Interferon bei der Inhibition der Ausbreitung viraler Erreger im zentralen Nervensystem

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Lienenklaus, Stefan (Dr.), Weiss, Siefried (Dr.), Abteilung für Molekulare Immunologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Analyse neuer Adjuvanzen zur Verstärkung der mukosalen Immunität nach Immunisierung mit virus-ähnlichen Partikeln

■ Projektleitung: Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Guzman, Carlos (Prof. Dr.), Abteilung für Vakzinologie und angewandte Mikrobiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Originalpublikationen

Arico E, Monque DM, D'Agostino G, Moschella F, Venditti M, Kalinke U, Allen DJ, Nash AA, Belardelli F, Ferrantini M. MHV-68 producing mIFNalpha1 is severely attenuated in vivo and effectively protects mice against challenge with wt MHV-68. *Vaccine*; 2011;29(23):3935-3944

Chopy D, Detje CN, Lafage M, Kalinke U, Lafon M. The type I interferon response bridges rabies virus infection and reduces pathogenicity. *J Neurovirol*; 2011;17(4):353-367

Dann A, Poeck H, Croxford AL, Gaupp S, Kierdorf K, Knust M, Pfeifer D, Maihoefer C, Andres S, Kalinke U, Meuth SG, Wiendl H, Knobloch KP, Akira S, Waisman A, Hartmann G, Prinz M. Cytosolic RIG-I-like helicases act as negative regulators of sterile inflammation in the CNS. *Nat Neurosci*; 2011;15(1):98-106

Diamond MS, Kinder M, Matsushita H, Mashayekhi M, Dunn GP, Archambault JM, Lee H, Arthur CD, White JM, Kalinke U, Murphy KM, Schreiber RD. Type I interferon is selectively required by dendritic cells for immune rejection of tumors. *J Exp Med*; 2011;208(10):1989-2003

Dominguez PM, Lopez-Bravo M, Kalinke U, Ardavin C. Statins inhibit iNOS-mediated microbicidal potential of activated monocyte-derived dendritic cells by an IFN-beta-dependent mechanism. *Eur J Immunol*; 2011;41(11):3330-3339

Gratz MS, Suezter Y, Kremer M, Volz A, Majzoub M, Hanschmann KM, Kalinke U, Schwantes A, Sutter G. N1L is an ectromelia virus virulence factor and essential for in vivo spread upon respiratory infection. *J Virol*; 2011;85(7):3557-3569

Schülke S, Burggraf M, Waibler Z, Wangorsch A, Wolfheimer S, Kalinke U, Vieths S, Toda M, Scheurer S. A fusion protein of flagellin and ovalbumin suppresses the T(H)2 response and prevents murine intestinal allergy. *J Allergy Clin Immunol*; 2011;128(6):1340-1348. e12

Schwandt T, Schumak B, Gielen GH, Jüngerkes F, Schmidbauer P, Klocke K, Staratschek-Jox A, van Rooijen N, Kraal G, Ludwig-Portugall I, Franken L, Wehner S, Kalff JC, Weber O, Kirschning C, Coch C, Kalinke U, Wenzel J, Kurts C, Zawatzky R, Holzmann B, Layland L, Schultze JL, Burgdorf S, den Haan JM, Knolle PA, Limmer A. Expression of type I interferon by splenic macrophages suppresses adaptive immunity during sepsis. *EMBO J*; 2011;31(1):201-213

Williams SK, Fairless R, Weise J, Kalinke U, Schulz-Schaeffer W, Diem R. Neuroprotective effects of the cellular prion protein in autoimmune optic neuritis. *Am J Pathol*; 2011;178(6):2823-2831

Übersichtsarbeiten

Büttel IC, Chamberlain P, Chowers Y, Ehmann F, Greinacher A, Jefferis R, Kramer D, Kropshofer H, Lloyd P, Lubiniecki A, Krause R, Mire-Sluis A, Platts-Mills T, Ragheb JA, Reipert BM, Schellekens H, Seitz R, Stas P, Subramanyam M, Thorpe R, Trouvin JH, Weise M, Windisch J, Schneider CK. Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level. *Biologicals*; 2011;39(2):100-109

Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, Rowland M, Schneider CK, Bloechl-Daum B. Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat Rev Drug Discov*; 2011;10(7):495-506

Kalinke U, Bechmann I, Detje CN. Host strategies against virus entry via the olfactory system. *Virulence*; 2011;2(4):367-370

Reiss M, Büttel IC, Schneider CK. Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss für neuartige Therapien (CAT). Fallstricke auf dem Weg vom Konzept zur medizinischen Anwendung neuartiger Therapien. *Bundesgesundheitsblatt*; 2011;54(7):822-830

Seitz R, Schneider CK, Hengel H. Arzneimittel für neuartige Therapien. Wissenschaftliche, medizinische, ökonomische und ethische Aspekte. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*; 2011;54(7):789-790

Störmer M, Arroyo A, Brachert J, Carrero H, Devine D, Epstein JS, Gabriel C, Gelber C, Goodrich R, Hanschmann KM, Heath DG, Jacobs MR, Keil S, de Korte D, Lambrecht B, Lee CK, Marcelis J, Marschner S, McDonald C, McGuane S, McKee M, Müller TH, Muthivhi T, Pettersson A, Radziwon P, Ramirez-Arcos S, Reesink HW, Rojo J, Rood I, Schmidt M, Schneider CK, Seifried E, Sicker U, Wendel S, Wood EM, Yomtovian RA, Montag T. Establishment of the first International Repository for Transfusion-Relevant Bacteria Reference Strains: ISBT Working Party Transfusion-Transmitted Infectious Diseases (WP-TTID), Subgroup on Bacteria. *Vox Sang*; 2012;102(1):22-31

Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Narayanan G, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Thorpe R, Vlemingckx C, Wadhwa M, Schneider CK. Biosimilars-why terminology matters. *Nat Biotechnol*; 2011;29(8):690-693

Abstracts

2011 wurden 11 Abstracts publiziert.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Kalinke, Ulrich (Prof. Dr.): Programmsprecher des Forschungsprogramms „Infektionsforschung“ am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung; Vorstandsmitglied der „Association for Immunotherapy of Cancer (CIMT)“; Vorsitzender der „Regulatory Research Group (RRG)“ am CIMT; Mitglied im Wissenschaftlichen Beirat der Vakzine Projekt Management GmbH (VPM); Gutachter für Forschungsförderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland; Agence National de la Recherche (ANR), Frankreich; Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (FWF), Österreich; Swiss National Science Foundation (SNF), Schweiz; German-Israeli-Foundation (GIF); Health Research Board (HRB), Netherlands; Organisation for Health Research and Development (NOHRD), Niederlande; Swedish Research Council (SRC), Schweden; Ad hoc Reviewer für die folgenden Zeitschriften: Blood, European Journal of Immunology, FEBS Journal, International Journal of Cancer, Journal of Immunology, Journal of Virology, Journal of Immunological Methods, Nat. Biotech., Immunity, PNAS, J. Neuroimmunol., Brain Pathology, J. Biol. Chemistry, PLoS Pathogens, Vaccine, und andere.