

Klinik für Immunologie und Rheumatologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Ernst Schmidt

Tel.: 0511/532-6656 • E-Mail: immunologie@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/kir.html

Forschungsprofil

Die Klinik hat zwei Schwerpunkte, zum einen Immundefekte und Infektionskrankheiten, zum anderen die rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Vaskulitiden, Spondyloarthritis und andere seltene rheumatische Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen. Unsere Klinik ist auch entscheidend beteiligt am Kompetenznetz für Rheumatologie und an der Leitung des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Sie leitet das Kompetenzzentrum Infektiologie an der MHH, dessen Zertifizierung durch die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie erfolgte. Im Bereich der Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie führt die Klinik zahlreiche Studien durch. Die Klinik hat sich immer als ein Modell für klinische Forschung verstanden und ist daher sowohl im Grundlagenbereich der Immunologie, im translationalen Sektor als auch klinisch wissenschaftlich tätig. Sie hat das Forschungsprofil der MHH mitbestimmt und fügt sich ganz in die Schwerpunkte ein. Der erste Schwerpunkt liegt auf der Innate Immunity, in der wir die Rolle von natürlichen Killer-Zellen bei Virusinfektionen und der Regulation von autoreaktiven Immunantworten und auch bei der Knochenmarktransplantation untersuchen. Hier leistet die Klinik wesentliche Beiträge im SFB 587 und im SFB 738 sowie im neu hinzugekommenen SFB 900. Einen zweiten Schwerpunkt im Bereich „Innate Immunity“ stellt die Untersuchung der Fc gamma-Rezeptoren und C5a im Entzündungsprozess dar. Die Rolle von dendritischen Zellen und der Antigenpräsentation in der Immunantwort gegen Viren wird ebenfalls in der Klinik intensiv bearbeitet.

Die Klinik hat eine lange Tradition in der Erforschung der Pathogenese und von Risikogenen von Kollagenosen, insbesondere des systemischen Lupus erythematodes. An neuen Forschungsgebieten sind die Bearbeitung der Pathogenese und Genotypisierung von Patienten und Familien mit ankylosierender Spondylitis und die Erforschung von Risikogenen für rheumatoide Arthritis hinzugekommen. Die Klinik warb im Jahr 2010 die Klinische Forschergruppe KFO 250 "Zelluläre und genetische Mechanismen von Autoimmunerkrankungen" ein, die unter der Leitung von Prof. Behrens steht. Des Weiteren werden zahlreiche Studien zur Weiterentwicklung insbesondere der Biologikatherapie bei der rheumatoiden Arthritis und Autoimmunopathien durchgeführt. Eine besondere Rolle spielen auch gesundheitsökonomische Untersuchungen bei der Behandlung der von uns betreuten Erkrankungen.

Primäre und sekundäre Immundefekte spielen an der MHH eine große Rolle. Bei uns werden hervorragende Leistungen in der Erforschung auch der HIV-Pathogenese, der Durchführung von klinischen Therapiestudien und schließlich in der Aufklärung von therapiebedingten Nebenwirkungen erbracht. Letztere Beiträge finden weltweite Beachtung. Darüber hinaus sind wir die einzige Institution, die in Deutschland wissenschaftlich fundierte Daten zur Kosten-Nutzen-Analyse im Bereich der HIV-Infektion vorgelegt hat.

Im Jahr 2008 hat die Klinik die Forschergruppe „Experimentelle und klinische Peptidchemie“ unter der Leitung von Prof. Forssmann integriert. Diese bearbeitet Projekte zur Charakterisierung neuer therapeutischer Wirkstoffkandidaten auf der Basis von Proteinen und Peptiden mit den Indikationsgebieten Infektionserkrankungen und Entzündung. Unter anderem wurde in dieser Gruppe VIR576 entdeckt, welches in unserer Klinik in einer erfolgreichen Phase I/II-Studie geprüft wurde.

Im Bereich anderer Immundefekte im Erwachsenenbereich sind wir in Deutschland ein führendes Jeffrey Modell-Zentrum für Diagnostik von Immundefekten und haben intensive Kooperationen mit der European Society für Immundefekte (ESID).

Die Klinik ist entscheidend beteiligt an der Einwerbung der Hannover Biomedical Research School (HBRS) im Rahmen der Exzellenzinitiative und ist beteiligt mit der Forschungsgruppe „Toleranz“ im Rahmen des Exzellenzclusters REBIRTH.

Forschungsprojekte

Identifikation neuer diagnostischer Marker von Autoimmunerkrankungen

Für die Mehrheit der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. Großgefäßvaskulitiden oder Spondyloarthritis, gibt es derzeit noch keine diagnostischen serologischen Marker. Die klinischen Manifestationen der Erkrankungen, wie z.B. Fieber oder Gewichtsverlust oder Myalgien und Arthralgien sind unspezifisch. Die Etablierung der Diagnose einer Vaskulitis oder einer Spondyloarthritis ist daher sehr schwierig. Die sichere Diagnostik einer Vaskulitis erfordert den histologischen Nachweis, der invasiv erfolgt und teilweise nicht gelingt.

Ein Problem bei Spondyloarthritis ist die schlechte Abgrenzbarkeit von mechanischen Rückenschmerzen zu einer Latenz von 5-10 Jahren zwischen dem Symptombeginn und der Diagnosestellung, obwohl die Spondyloarthritis zu einer Häufigkeit von 1-2% innerhalb der europäischen Bevölkerung zu den häufigsten rheumatischen Erkrankungen gehören. Als einziger Labortest wird HLA-B27 bestimmt, das aber mit einer Sensitivität von nur 75 % und einer Spezifität von 90 % als diagnostischer Marker suboptimal ist. In der frühen Diagnostik hilft oft nur die teure Magnetresonanztomographie der gesamten Wirbelsäule weiter.

Zur Verbesserung einer sicheren und früheren Diagnose ist die Entwicklung von Labortests essentiell. Bislang konnten in Ermangelung von Serumbanken einerseits und Limitierung der technischen Möglichkeiten keine neuen Marker etabliert werden.

Das Ziel unserer Arbeit ist, neue diagnostische Marker für entzündlich-rheumatische Erkrankungen zu entwickeln.

Hierzu wurden in der Vergangenheit große Biomaterialbanken von Patienten mit Autoimmunerkrankungen etabliert. Seren aus diesen Banken wurden mit Hilfe des Proteinarrays hEx1 (imaGenes, Deutschland) untersucht. Auf dem Proteinarray sind 37830 in E.coli exprimierte Proteine, basierend auf einer cDNA-Library aus fetalem Gehirngewebe, an definierten Stellen gebunden. Mit Hilfe dieser Technologie, die wir als Screeningverfahren einsetzen, um in kurzer Zeit das fast komplette Autoantikörperrepertoire eines Patienten zu bestimmen, konnten wir Autoantikörper gegen die human ferritin heavy chain in den Seren von Patienten mit Großgefäßvaskulitiden und Autoantikörper gegen CD74 in den Seren von Patienten mit Spondyloarthritis nachweisen. Beide neuen Autoantikörper wurden anschließend mittels der ELISA-Technologie in den Serumbanken weiter untersucht:

Antikörper gegen Ferritin

In Kooperation mit der Abteilung Immunologie und Rheumatologie of Immunology, Bad Bramstedt / Uniklinik Lübeck, der Abteilung Rheumatologie Hospital Xeral-Calde in Lugo (Spanien), Abteilung Rheumatologie Hospital Universitario Marqués de Valdecilla des IFIMAV in Santander (Spanien), Instituto de Parasitología y Biomedicina Lopez-Neyra und CSIC in Granada (Spanien), der Abteilung für Innere II, der Uniklinik Tübingen, Abteilung Rheumatologie und klinische Immunologie der Uniklinik und klinischen Forschungseinheit für Rheumatologie Freiburg testeten wir Seren von Patienten mit isolierter Riesenzellarteriitis (GCA) (n=64), isolierter Polymyalgia rheumatica (PMR) (n=47) sowie kombinierter PMR und GCA (n=31). Als Kontrollen benutzten wir Seren von mikroskopischer Polyangiitis (MPA) (n=21), Churg-Strauss Syndrom (CSS) (n=21), PR3 positive Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) (n=28), systemischen Lupus erythematosus (SLE) (n=40), aktiver rheumatoider Arthritis (n=36), late onset rheumatoider Arthritis (n=31), Fieberpatienten (n=), B-NHL (n=48) sowie von Blutspendern (n=180).

Wir entwickelten drei verschiedene ELISAs. ELISA No. 1 detektiert Autoantikörper gegen die vollständige human

ferritin heavy chain, ELISA No. 2 Autoantikörper gegen das N-terminale 27 Aa Peptid der human ferritin heavy chain sowie No. 3 Antikörper gegen das N-terminale 27 Aa Peptid der Staphylococcus epidermidis Ferritinhomologs].

	GCA/PMR	GCA	PMR	Untreated GCA/PMR	GCA/PMR with disease flare	GCA/PMR in Remission	Active SLE	GPA	CSS	MPA	Active RA	LORA	B-NHL	Fever	Blood donors
Anti-full length ferritin	25/71 (35%)	12/28 (43%)	15/43 (35%)	24/37 (65%)	n.a.	n.a.	6/32 (19%)	6/24 (33%)	n.a.	n.a.	3/36 (11%)	n.a.	n.a.	5/34 (15%)	4/50 (8%)
Anti- human ferritin peptide	64/117 (55%)	35/58 (60%)	14/38 (37%)	33/36 (92%)	22/32 (69%)	4/30 (13%)	11/38 (29%)	6/24 (25%)	7/21 (33%)	6/21 (29%)	1/36 (3%)	0/31 (0%)	3/46 (6,5%)	7/45 (16%)	1/100 (1%)
Anti- Staph. ferritin peptide	45/98 (47%)	25/50 (50%)	9/27 (25%)	24/27 (89%)	9/18 (50%)	1/31 (3%)	7/34 (21%)	6/24 (25%)	n.a.	n.a.	2/33 (6%)	n.a.	n.a.	11/64 (17%)	0/90

Abb. 1: Von links nach rechts die getesteten Patientengruppen sowie die Blutspender sowie von oben nach unten die drei ELISA zur Detektion der Antikörper

Insbesondere bei Patienten mit unbehandelter GCA und PMR fand sich eine Häufigkeit von 92% für Autoantikörper gegen das N-terminale Peptid der schweren Ferritinkette, während lediglich 1/100 (1%) der Blutspender positiv für den Antikörper war.

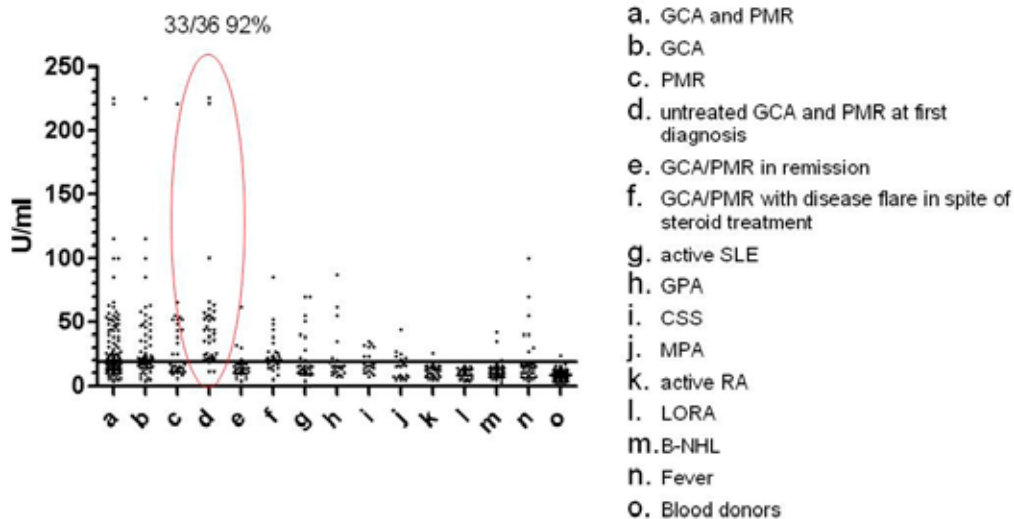


Abb. 2:

Aufgrund dieser Ergebnisse werden wir versuchen, einerseits die Ergebnisse durch epitope mapping sowie andere technische Erneuerungen zu verbessern und andererseits mittels einer prospektiven Studie die diagnostische Relevanz des Testes zu ermitteln.

Antikörper gegen CD74

Zur Evaluation des Autoantikörpers gegen CD74 als Marker für Spondyloarthritis kooperierten wir mit der Abteilung Rheumatologie, Innere Medizin III, Uniklinik Wien, Abteilung Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie der Charité Berlin Campus Benjamin Franklin, Endokrinologikum (Berlin), AESKU.KIPP Institut und AESKU. Diagnostics in Wendelsheim.

Resultate:

Mittels des Proteinarray-Screenings konnten wir IgG Autoantikörper gegen CD74 in 4/5 SpA Seren detektieren, jedoch nur in 1/45 Kontrollen. Von den verschiedenen Antigenen wählten wir das Class II-associated invariant chain peptide (CLIP). CLIP ist ein Bestandteil von CD74, der sich separiert von dem Rest des Proteins und sich an der Oberfläche der Zelle für eine kurze Zeit befindet.

In SpA-Patienten mit einer Krankheitsdauer von 0-6 Monaten waren 24/24 (100%) und von 6-12 Monaten 32/34 (94%) positiv für IgG Autoantikörper gegen CD74. Der Anteil positiver SpA Patienten nimmt mit der Zeit schleichend ab, so dass nach 1-10 Jahren 85%, nach 10-20 Jahren 65%, nach 20 Jahren 65% positiv sind. HLA-B27 pos. sowie neg. SpA waren in gleichem Maße positiv für IgG Autoantikörper gegen CD74.

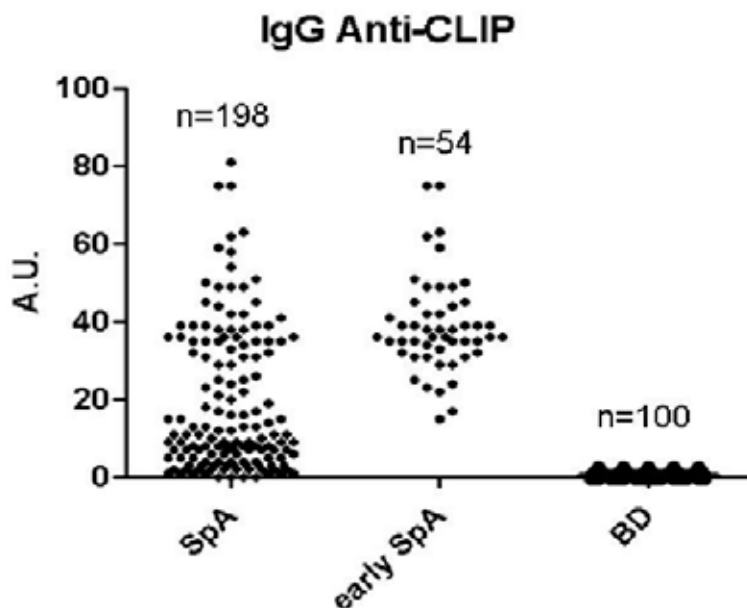


Abb. 3: Von links nach rechts sind alle testeten SpA Patienten (n=198), frühe SpA max. 1 Jahr nach Symptombeginn (n=58) und Blutspender dargestellt. Insbesondere bei der frühen SpA liegt eine deutliche Abgrenzung von den Blutspendern vor.

Die Häufigkeit von IgG Autoantikörpern gegen CLIP betrug 21/80 (26%) in RA Patienten, 5/40 (12.5%) in SLE Patienten, 1/40 (2.5%) in HIV Patienten und 0/100 (0%) in Blutspendern.

Autoantikörper gegen CD74 wurden bislang nicht beschrieben. CD74 bzw. die invariante Kette war bislang funktionell nur für den Transport des MHC-II Komplexes von dem Zellinneren zur Zelloberfläche relevant. In letzten Jahren wurde CD74 auch als unabhängiger Rezeptor auf mehreren verschiedenen Zelltypen beschrieben. Zusammen mit CD44 und dem Makrophagen Migrations Inhibitions-Faktor (MIF) scheint CD74 einen Komplex zu bilden, der letztlich zur Ausschüttung verschiedener Entzündungsmediatoren wie TNF oder COX führen kann. Mit diesem Hintergrund ist auch eine pathomechanistische Rolle des CD74 Autoantikörpers bei SpA zu vermuten.

Angeichts der hohen Sensitivität und Spezifität für SpA, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, hat der Autoantikörper gegen CD74/CLIP ein hohes Potential, als Standardtest der SpA etabliert zu werden. Wir werden daher in diesem Jahr eine multizentrische deutsche Studie beginnen, um die Aussagekraft der CD74-Antikörper in der Erstdiagnostik der SpA mit der des HLA-B27 zu vergleichen.

Aus den Arbeiten erfolgten die Patente 10172861.6-2404 und 3096-020 EP-1

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: KFO 250

Weitere Forschungsprojekte

SFB 738: Optimierung konventioneller und innovativer Transplantate: NK-Zellen als regulatorische Effektorzellen bei der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: DFG

IFB-Tx Projekt 30: Occurrence and clinical relevance of alloantibody formation to allomorphic NK cell receptors in transplant patients

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie; Institut für Transfusionsmedizin; Förderung: BMBF

Projekt IND 06/020: Die Rolle des angeborenen Immunsystems bei der HIV-Infektion mit spezieller Berücksichtigung von NK-Zellen und plasmacytoiden dendritischen Zellen

■ Projektleitung: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Kooperationspartner: Internationale Zusammenarbeit in Bildung und Forschung mit Indien; Förderung: BMBF

"Procope": Functional interactions between mesenchymal stem cells and immune cells

■ Projektleitung: Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.); Förderung: Niedersächsische Krebsgesellschaft

Funktionelle Charakterisierung des Wechselspiels zwischen Komplement und Fc-Rezeptoren bei der immunbedingten Anämie

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587: Die Bedeutung der C5aR Signalübertragung auf Alveolarmakrophagen für die Steuerung von Entzündungsprozessen der Lunge

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

SFB 587: Funktionelle Analyse des FcγRIV Rezeptors bei Entzündung und Autoimmunität

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG; Dr. rer. nat.-Programm der MHH

Molekulare Analyse von Kalziumsensorischen Signalmolekülen in der Aktivierung von Fc-Rezeptoren und der Entwicklung von autoimmunen Krankheitsprozessen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG, Int. MD/PhD-Programm

Die Bedeutung Gi-Protein-abhängiger Signalwege für das Migrationsverhalten myeloischer Entzündungszellen

■ Projektleitung: Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.); Förderung: DFG

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": TP "Rolle von ILTs bei Autoimmunerkrankungen"

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Regulation des ILT6 bei RA

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Abbott

Prädiktionsmarker für das Ansprechen auf Rituximab

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche

CD3+CD20+ T-Zellen bei RA

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Roche

Autoantikörper gegen CD74 als Marker der Spondyloarthritis

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.); Förderung: Abbott

Autoantikörper gegen Ferritin als Marker der Riesenzellerarthritis

■ Projektleitung: Witte, Torsten (Prof. Dr. med.)

Forscherguppe "Tolerance" im Exzellenzcluster "REBIRTH - From regenerative biology to reconstructive therapy"

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Jaeckel, Elmar (Dr. med.), Gastrologie/Hepatology/Endokrinologie; Guzman, Carlos (Prof. Dr. med.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Blasczyk, Rainer (Prof. Dr. med.), Transfusionsmedizin; Förderung: DFG

SFB 587 "Immune reactions of the lungs in infection and allergy": Dendritic cells of the lung as regulators of the immunological balance in allergy and infection

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

SFB 900 "Chronische Infektionen: Mikrobielle Persistenz und ihre Kontrolle": Aufbau und Erhalt der T-Zellimmunität während der Invasion und Latenz von HSV1

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Modulating mucosal cellular immunity for protection against infectious antigens

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Hovav, Avi-Hai (Dr. med.), Hebrew University, Jerusalem; Förderung: Niedersächsisch-Israelische Forschungsförderung aus dem "Niedersächsischen Vorab"

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Funktion von Autophagie bei Antigenpräsentation und Autoimmunerkrankungen

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

KFO 250 "Genetische und zelluläre Mechanismen von Autoimmunerkrankungen": Daten- und Biomaterialiendatenbank zur klinischen Verlaufsdokumentation von Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Behrens, Georg M.N. (Prof. Dr. med.); Sprecher: Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Rotigotine patch therapy in Parkinson's Disease - Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Rotigotine patch therapy and approved therapeutical alternatives.

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: herescan GmbH; UCB

Rotigotine patch therapy in Restless-Legs-Syndrome - Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Rotigotine patch therapy and approved therapeutical alternatives.

■ Projektleitung: Merkesdal, Sonja (Dr. med.); Förderung: herescan GmbH; UCB

Physiologische und pharmakologische Rolle von Alb-408, einem endogenen CXCR4 Peptid-Antagonisten, und abgeleiteten Peptiden bei der hämatopoietischen Stammzellmobilisation und der Leukämitherapie

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Böning Halvard - Abt. Zelltherapeutika GMP; DRK Blutspendedienst Frankfurt; Förderung: DFG, Pharis Biotech GmbH

Herstellung von monoklonalen Antikörpern gegen die antiviralen Peptide VIRIP bzw. VIR-576, hervip sowie Alb-408 und Erstellung eines ELISA-Tests zur quantitativen Plasma-Bestimmung dieser Peptide

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Förderung: Stiftung Innovation (Land Niedersachsen), VIRO Pharmaceuticals

Kidney control of homeostasis; Kidney.Ch

■ Projektleitung: Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.), Ständker, Ludger (PD Dr.); Kooperationspartner: Loffing, Johannes (Prof. Dr.), Anatomisches Institut, Universität Zürich; Förderung: Schweizerischer Nationalfonds; NCCR-Kidney.CH

CORSAR Multizentrische prospektive Gesundheitsökonomie-Studie der HIV-Infektion

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Tibotec

PROTEA - Monotherapiestudie mit Darunavir/Ritonavir der HIV-Infektion. Mit ZNS-Substudie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: Tibotec

VIRIP-Phase I-Studie

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.) (Co-Investigator); Förderung: VIRO-Pharmaceuticals

Zoster-Impfstudie bei HIV-Infizierten

■ Projektleitung: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.); Förderung: GlaxoSmithKline

Identifikation neuer Marker für die Diagnostik von HIV assoziierten Erkrankungen

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Epidemiologische Studie zur Häufigkeit von rheumatischen Erkrankungen bei HIV

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

CD74/CLIP Autoantikörper als Marker bei Spondyloarthritis

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

Ferritin Autoantikörper als Marker bei Großgefäßvaskulitiden und anderen Vaskulitiden

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

AAMP Autoantikörper bei Autoimmunerkrankungen und infektiösen Erkrankungen

■ Projektleitung: Baerlecken, Niklas (Dr. med.); Förderung: KFO 250

IG-SCID-TwinPro02: Hepatitis C virus-human immunodeficiency virus coinfection: immune mechanisms,

viral interactions and pathogenesis

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Reinhold E. Schmidt (Prof. Dr. med.); Förderung: BMBF/Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Wirkmechanismen von VIR-576 und der Resistenzentwicklung

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Förderung: Stiftung Zukunfts- und Innovationsfonds Niedersachsen

Sub-Study NEAT-001: Viral and immunologic dynamics and inflammation study

■ Projektleitung: Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.); Förderung: NEAT (European AIDS Treatment Network) / EU

Originalpublikationen

Alonso-Perez E, Suarez-Gestal M, Calaza M, Witte T, Papasteriades C, Marchini M, Migliaresi S, Kovacs A, Ordi-Ros J, Bijl M, Santos MJ, Ruzickova S, Pullmann R, Carreira P, Skopouli FN, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Suarez A, Blanco FJ, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A, and for the European Consortium of SLE DNA Collections. Association of systemic lupus erythematosus clinical features with European population genetic substructure. *PLoS One*; 2011;6(12):e29033

Ansari AW, Heiken H, Meyer-Olson D, Schmidt RE. CCL2: A potential prognostic marker and target of anti-inflammatory strategy in HIV/AIDS pathogenesis. *Eur J Immunol*; 2011;41(12):3412-3418

Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, Hiepe F, Jacobi AM, Kötter I, Lakomek HJ, Lorenz HM, Manger B, Schett G, Schmidt RE, Schneider M, Schulze-Koops H, Smolen JS, Specker C, Stoll T, Strangfeld A, Tony HP, Villiger PM, Voll R, Witte T, Dörner T. Current state of evidence on „off label“ therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland - a consensus report. *Lupus*; 2011;DOI: 10.1177/0961203311426569

Baru AM, Krishnaswamy JK, Rathinasamy A, Scherr M, Eder M, Behrens GM. Dendritic cells derived from HOXB4-immortalized hematopoietic bone marrow cells. *Exp Biol Med (Maywood)*; 2011;236(11):1291-1297

Behrens GM. Abacavir and myocardial infarctions: the benefit of doubt? *AIDS*; 2011;25(16):2043-2045

Bossini-Castillo L, Broen JC, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Ortego-Centeno N, Espinosa G, Carreira P, Camps MT, Navarrete N, Gonzalez-Escribano MF, Vicente-Rabaneda E, Rodriguez L, Tolosa C, Roman-Ivorra JA, Gomez-Gracia I, Garcia-Hernandez FJ, Castellvi I, Gallego M, Fernandez-Nebro A, Garcia-Portales R, Egburide MV, Fonollosa V, de la Pena PG, Pros A, Gonzalez-Gay MA, Hesselstrand R, Riemekasten G, Witte T, Coenen MJ, Koeleman BP, Houssiau F, Smith V, de Keyser F, Westhovens R, De Langhe E, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Chee MM, Madhok R, Shiels P, Fonseca C, Denton C, Claes K, Padykov L, Nordin A, Palm O, Lie BA, Airo P, Scorza R, van Laar JM, Hunzelmann N, Kreuter A, Herrick A, Worthington J, Radstake TR, Martin J, Rueda B. A replication study confirms the association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with systemic sclerosis in a large European cohort. *Ann Rheum Dis*; 2011;70(4):638-641

Bossini-Castillo L, Martin JE, Broen J, Gorlova O, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Luis Callejas J, Castellvi I, Carreira P, Jose Garcia-Hernandez F, Fernandez Castro M, the Spanish Scleroderma Group, Coenen MJ, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Distler JH, Koeleman BP, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Palm O, Hesselstrand R, Nordin A, Airo P, Lunardi C, Scorza R, Shiels P, van Laar JM, Herrick A, Worthington J, Denton C, Tan FK, Arnett FC, Agarwal SK, Assassi S, Fonseca C, Mayes MD, Radstake TR, Martin J. A GWAS follow-up study reveals the association of the IL12RB2 gene with systemic sclerosis in Caucasian populations. *Hum Mol Genet*; 2012;21(4):926-933

Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Callejas-Rubio JL, Espinosa G, Carreira P, Camps MT, Rodriguez-Rodriguez L, Rodriguez-Carballeira M, Garcia-Hernandez FJ, Lopez-Longo FJ, Hernandez-Hernandez V, Saez-Comet L, Egburide MV, Hesselstrand R, Nordin A, Hoffmann-Vold AM, Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, Kreuter A, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Lunardi C, Airo P, Scorza R, Shiels P, van Laar JM, Fonseca C, Denton C, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Rueda B, Radstake TR, Martin J, Spanish Scleroderma Group. Confirmation of association of the macrophage migration inhibitory factor gene with systemic sclerosis in a large European population. *Rheumatology (Oxford)*; 2011;50(11):1976-1981

Broen JC, Coenen MJ, Rueda B, Witte T, Padyukov L, Klareskog L, Hesselstrand R, Wuttge DM, Simeon C, Ortego-Centeno N, Gonzalez-Gay MA, Pros A, Hunzelmann N, Riemekasten G, Kreuter A, Vonk M, Scorza R, Beretta L, Airo P, van Riel PL, Kimberly R, Martin J, Edberg J, Radstake TR. The functional polymorphism 844 A>G in FcalphaRI (CD89) does not contribute to systemic sclerosis or rheumatoid arthritis susceptibility. *J Rheumatol*; 2011;38(3):446-449

Carmona FD, Simeon CP, Beretta L, Carreira P, Vonk MC, Rios-Fernandez R, Espinosa G, Navarrete N, Vicente-Rabaneda E, Rodriguez-Rodriguez L, Tolosa C, Garcia-Hernandez FJ, Castellvi I, Egburide MV, Fonollosa V, Gonzalez-Gay MA, Rodriguez-Carballeira M, Diaz-Gonzalez F, Saez-Comet L, Hesselstrand R, Riemekasten G, Witte T, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Madhok R, Shiels P, Fonseca C, Denton C, Nordin A, Palm O, Hoffmann-Vold AM, Airo P, Scorza R, Lunardi C, van Laar JM, Hunzelmann N, Kreuter A, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Radstake TR, Martin J. Association of a non-synonymous functional variant of the ITGAM gene with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2011;70(11):2050-2052

- Conrad JA, Ramalingam RK, Smith RM, Barnett L, Lorey SL, Wei J, Simons BC, Sadagopal S, Meyer-Olson D, Kalams SA. Dominant clonotypes within HIV-specific T cell responses are programmed death-1high and CD127low and display reduced variant cross-reactivity. *J Immunol*; 2011;186(12):6871-6885
- Delforge M, Farber CM, Spath P, Kaveri S, Witte T, Misbah SA, Hübner R, Haerynck F, Latinne D, Muylle L, Toungouz M, Deneys V. Recommended indications for the administration of polyclonal immunoglobulin preparations. *Acta Clin Belg*; 2011;66(5):346-360
- Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J, Simeon C, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, Agarwal S, Vonk MC, Coenen M, Riemekasten G, Hunzelmann N, Hesselstrand R, Tan FK, Reveille JD, Assassi S, Garcia-Hernandez FJ, Carreira P, Camps MT, Fernandez-Nebro A, de la Pena PG, Nearney T, Hilda D, Gonzalez-Gay MA, Airo P, Beretta L, Scorza R, Herrick A, Worthington J, Pros A, Gomez-Gracia I, Trapiella L, Espinosa G, Castellvi I, Witte T, de Keyser F, Vanthuyne M, Mayes MD, Radstake TR, Arnett FC, Martin J, Rueda B. Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*; 2011;70(3):454-462
- European AIDS Treatment Network (NEAT) Acute Hepatitis C Infection Consensus Panel. Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS*; 2011;25(4):399-409
- Farmand S, Baumann U, von Bernuth H, Borte M, Foerster-Waldl E, Franke K, Habermehl P, Kapaun P, Klock G, Liese J, Marks R, Müller R, Nebe T, Niehues T, Schuster V, Warnatz K, Witte T, Ehl S, Schulze I. Interdisziplinäre AWMF-Leitlinie zur Diagnostik von primären Immundefekten (S2k). *Klin Padiatr*; 2011;223(6):378-385
- Gorlova O, Martin JE, Rueda B, Koeleman BP, Ying J, Teruel M, Diaz-Gallo LM, Broen JC, Vonk MC, Simeon CP, Alizadeh BZ, Coenen MJ, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, van Riel PL, Vanthuyne M, van t Slot R, Italiaander A, Ophoff RA, Hunzelmann N, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, Gonzalez-Gay MA, Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Escribano MF, Airo P, van Laar J, Worthington J, Hesselstrand R, Smith V, de Keyser F, Houssiau F, Chee MM, Madhok R, Shiels PG, Westhovens R, Kreuter A, de Baere E, Witte T, Padyukov L, Nordin A, Scorza R, Lunardi C, Lie BA, Hoffmann-Vold AM, Palm O, Garcia de la Pena P, Carreira P, Spanish Scleroderma Group, Varga J, Hinchcliff M, Lee AT, Gourh P, Amos CI, Wigley FM, Hummers LK, Nelson JL, Riemekasten G, Herrick A, Beretta L, Fonseca C, Denton CP, Gregersen PK, Agarwal S, Assassi S, Tan FK, Arnett FC, Radstake TR, Mayes MD, Martin J. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS Genet*; 2011;7(7):e1002178
- Gupta P, Singhal PK, Rajendrakumar P, Padwad Y, Tendulkar AV, Kalyanaraman VS, Schmidt RE, Srinivasan A, Mahalingam S. Mechanism of host cell MAPK/ERK-2 incorporation into lentivirus particles: characterization of the interaction between MAPK/ERK-2 and proline-rich-domain containing capsid region of structural protein Gag. *J Mol Biol*; 2011;410(4):681-697
- Hatlapatka T, Moretti P, Lavrentieva A, Hass R, Marquardt N, Jacobs R, Kasper C. Optimization of culture conditions for the expansion of umbilical cord-derived mesenchymal stem or stromal cell-like cells using xeno-free culture conditions. *Tissue Eng Part C Methods*; 2011;17(4):485-493
- Hughes T, Kim-Howard X, Kelly JA, Kaufman KM, Langefeld CD, Ziegler J, Sanchez E, Kimberly RP, Edberg JC, Ramsey-Goldman R, Petri M, Reveille JD, Martin J, Brown EE, Vila LM, Alarcon GS, James JA, Gilkeson GS, Moser KL, Gaffney PM, Merrill JT, Vyse TJ, Alarcon-Riquelme ME, BIOLUPUS Network, Nath SK, Harley JB, Sawalha AH. Fine-mapping and transethnic genotyping establish IL2/IL21 genetic association with lupus and localize this genetic effect to IL21. *Arthritis Rheum*; 2011;63(6):1689-1697
- Kalden JR, Burmester GR, Schmidt RE. „Treat-to-Target“ (T2T). *Z Rheumatol*; 2011;70(8):639-640
- Kalden JR, Müller-Ladner U, Schmidt RE. Universitärer Beitrag zur Implementierung des Treat-To-Target-Konzepts in der Rheumatologie. *Z Rheumatol*; 2011;70(8):651-655
- Kühl A, Banning C, Marzi A, Votteler J, Steffen I, Bertram S, Glowacka I, Konrad A, Stürzl M, Guo JT, Schubert U, Feldmann H, Behrens G, Schindler M, Pöhlmann S. The Ebola virus glycoprotein and HIV-1 Vpu employ different strategies to counteract the antiviral factor tetherin. *J Infect Dis*; 2011;204 Suppl 3:S850-60
- Kühl A, Hoffmann M, Müller MA, Munster VJ, Gnirss K, Kiene M, Tsegaye TS, Behrens G, Herrler G, Feldmann H, Drosten C, Pöhlmann S. Comparative analysis of Ebola virus glycoprotein interactions with human and bat cells. *J Infect Dis*; 2011;204 Suppl 3:S840-9
- Martin JE, Carmona FD, Broen JC, Simeon CP, Vonk MC, Carreira P, Rios-Fernandez R, Espinosa G, Vicente-Rabaneda E, Tolosa C, Garcia-Hernandez FJ, Castellvi I, Fonollosa V, Gonzalez-Gay MA, Saez-Comet L, Portales RG, de la Pena PG, Fernandez-Castro M, Diaz B, Martinez-Estupinan L, Coenen M, Voskuyl AE, Schuerwegh AJ, Vanthuyne M, Houssiau F, Smith V, de Keyser F, De Langhe E, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Palm O, Chee MM, van Laar JM, Denton C, Herrick A, Worthington J, Koeleman BP, Radstake TR, Fonseca C, Martin J. The autoimmune disease-associated IL2RA locus is involved in the clinical manifestations of systemic sclerosis. *Genes Immun*; 2012;13(2):191-196
- Mederacke I, Potthoff A, Meyer-Olson D, Meier M, Raupach R, Manns MP, Wedemeyer H, Tillmann HL. HCV core antigen testing in HIV- and HBV-coinfected patients, and in HCV-infected patients on hemodialysis. *J Clin Virol*; 2012;53(2):110-115
- Meyer-Olson D, Witte T. Immunology: Prevention of infections in patients with autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*; 2011;7(4):198-200
- Pincha M, Salguero G, Wedekind D, Sundarasetty BS, Lin A, Kasahara N, Brugman MH, Jirmo AC, Modlich U, Gutzmer R, Büsche G, Ganser A, Striepcke R. Lentiviral vectors for induction of self-differentiation and conditional ablation of dendritic cells. *Gene Ther*; 2011;18(8):750-764

Rodriguez-Rodriguez L, Taib WR, Topless R, Steer S, Gonzalez-Escribano MF, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Gonzalez-Gay MA, Raya E, Fernandez-Gutierrez B, Gonzalez-Alvaro I, Bottini N, Witte T, Viken MK, Coenen MJ, van Riel PL, Franke B, den Heijer M, Radstake TR, Wordsworth P, Lie BA, Merriman TR, Martin J. The PTPN22 R263Q polymorphism is a risk factor for rheumatoid arthritis in Caucasian case-control samples. *Arthritis Rheum*; 2011;63(2):365-372

Salguero G, Sundarasetty BS, Borchers S, Wedekind D, Eiz-Vesper B, Velaga S, Jirmo A, Behrens G, Warnecke G, Knofel AK, Blaszczyk R, Mischak-Weissinger EM, Ganser A, Strieppecke R. Pre-conditioning therapy with lentivirally reprogrammed dendritic cells accelerates the homeostatic expansion of antigen-reactive human T cells in NOD.Rag1^{-/-}.IL-2r(gamma)c^{-/-} mice. *Hum Gene Ther*; 2011;20(10):1209-1224

Schwemmler C, Kreipe HH, Witte T, Ptok M. Bamboo nodes associated with mixed connective tissue disease as a cause of hoarseness. *Rheumatol Int*; 2011;DOI: 10.1007/s00296-011-2214-2

Steiner J, Marquardt N, Pauls I, Schiltz K, Rahmoune H, Bahn S, Bogerts B, Schmidt RE, Jacobs R. Human CD8(+) T cells and NK cells express and secrete S100B upon stimulation. *Brain Behav Immun*; 2011;25(6):1233-1241

Stoll M, Kollan C, Bergmann F, Bogner J, Faetkenheuer G, Fritzsche C, Hoepfer K, Horst HA, van Lunzen J, Plettenberg A, Reuter S, Rockstroh J, Stellbrink HJ, Hamouda O, Bartmeyer B, ClinSurv Study Group. Calculation of direct antiretroviral treatment costs and potential cost savings by using generics in the German HIV ClinSurv cohort. *PLoS One*; 2011;6(9):e23946

Teruel M, Martin JE, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, Sanchez-Roman J, de Ramon E, Gonzalez-Escribano MF, Pons-Estel BA, D'Alfonso S, Sebastiani GD, Witte T, Bottini N, Gonzalez-Gay MA, Alarcon-Riquelme ME, Martin J. Novel association of acid phosphatase locus 1* C allele with systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol*; 2012;73(1):107-110

Thomas R, Low HZ, Kniesch K, Jacobs R, Schmidt RE, Witte T. Nkg2c Deletion is a Risk Factor of Hiv Infection. *AIDS Res Hum Retroviruses*; 2011;DOI:10.1089/AID.2011.0253

Ulbricht KU, Behrens GM, Stoll M, Salzberger B, Jessen H, Jessen AB, Kuhlmann B, Heiken H, Trein A, Schmidt RE. A Multicenter, Open Labeled, Randomized, Phase III Study Comparing Lopinavir/Ritonavir Plus Atazanavir to Lopinavir/Ritonavir Plus Zidovudine and Lamivudine in Naive HIV-1-Infected Patients: 48-Week Analysis of the LORAN Trial. *Open AIDS J*; 2011;5:44-50

Weisrock KU, Winkelsett S, Martin-Rosset W, Forssmann WG, Parvizi N, Coenen M, Vervuert I. Long-term effects of intermittent equine parathyroid hormone fragment (ePTH-1-37) administration on bone metabolism in healthy horses. *Vet J*; 2011;190(2):e130-4

Wrann CD, Laue T, Hübner L, Kuhlmann S, Jacobs R, Goudeva L, Nave H. Short-term and long-term leptin exposure differentially affects human Natural Killer cell immune functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 2012;302(1):E108-E116

Wurm M, Gross B, Sgodda M, Ständker L, Müller T, Forssmann WG, Horn PA, Blaszczyk R, Cantz T. Improved lentiviral gene transfer into human embryonic stem cells grown in co-culture with murine feeder and stroma cells. *Biol Chem*; 2011;392(10):887-895

Abstracts

2011 wurden 82 Abstracts publiziert.

Promotionen

Krishnaswamy, Jayendra Kumar (PhD): Impact of BPPcysMPEG: a TLR-2 agonist coupled to antigen on allergic airway disease.

Salman, Jawad (Dr. med.): Assoziation der Deletion des NKG2C-Gens mit SLE und RA.

Sukopp, Dorothea (Dr. med.): Chlamydiale und humane Hitzeschockprotein-Antikörper bei Chlamydia trachomatis-induzierter Arthritis.

Wissenschaftspreise

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): AIDS Research Award der H.W.&J. Hector-Foundation (zusammen mit Stefan Pöhlmann und Annika Kühn).

Schmidt, Reinhold Ernst (Prof. Dr. med.): Forschungspreis der Deutschen AIDS-Gesellschaft „Short-term monotherapy in HIV-infected patients with a virus entry inhibitor against the gp41 fusion peptide“ (zusammen mit der Arbeitsgruppe).

Auszeichnungen

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Ernennung zum Mitglied des Beirats des Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (Ifado); Ernennung zum Mitglied der „Promotionskommission Dr. rer. biol. hum.“ der MHH.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Schmidt, Reinhold E. (Prof. Dr. med.): Fachgutachter der DFG, SFB-Begutachter, Gutachtergremium des BMBF, VW-Stiftung, von internationalen Wissenschaftsorganisationen (Schweizer Nationalfonds, Fonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung Österreich, G.I.F. German-Israelian Foundation, NWO, Finnland, Norwegen etc.), der EU. Sprecher des PhD-Programms „Molecular Medicine“, Dean der Hannover Biomedical Research School (HBRS), Mitglied verschiedener wissenschaftlicher Beiräte, u.a. Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirates des Paul-Ehrlich-Institutes, Vorsitzender des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirates der Bundesgesundheitsforschungsinstitute (GWB) des BMG, Beiratsmitglied des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) der Universität Münster, Beiratsmitglied im Zentrum für Pharmakologie und Immunologie der Medizinischen Universität Wien, Mitglied der Nationalen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Editorial Board: Immunobiology, Immunology Letters. Fachgutachter u.a. für Journal Immunology, European Journal of Immunology, Lancet, Immunogenetics, Blood, Infection and Immunity, Arthritis & Rheumatism, Annals of Rheumatology etc.

Jacobs, Roland (Prof. Dr. rer. biol. hum.): Reviewer für PLOS one, Journal of Immunological Methods, Journal of Cellular and Molecular Medicine, Journal of Leukocyte Biology; Gutachter der Krebsliga Schweiz.

Gessner, J. Engelbert (Prof. Dr. rer. nat.): Externer Fachgutachter der NWO (The Netherlands Organisation for Health Research and Development); Ad hoc-Gutachter der DFG; Gutachter für American Journal of Pathology, Biochem and Biophys Acta, Blood, Journal of Clinical Investigation, Journal of Immunology, European Journal of Immunology, Journal of Leukocyte Biology, Kidney International, Nature.

Behrens, Georg (Prof. Dr. med.): Leiter der Klinischen Forschergruppe 250; Präsident der Deutschen AIDS Gesellschaft; Ad hoc Gutachter für die DFG; Ad hoc Gutachter für Lancet, J Infect Dis, Eur J Immunol, Diabetes, AIDS, HIV Medicine, Clin Infect Dis, Antivir Ther und andere; Editorial Board von AIDS, Antiviral Therapy, Experimental Biology and Medicine, The Open AIDS Journals, The Open Virology Journals; Panel Member, European AIDS Clinical Society for Treatment Guidelines in HIV.

Merkesdal, Sonja (Dr. med.): Editorial Boards: Case Reports in Rheumatology, Rehabilitation Research and Practice; Advisory Boards: ABBOTT: Gesundheitsökonomische Expertenrunde seit 2009.

Forssmann, Wolf-Georg (Prof. Dr. Dr.): Mitglied im Editorial Board bei Cell and Tissue Research sowie Regulatory Peptides.

Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.): DAIG: Sprecher der Arbeitsgruppe DRG; CLINSURV am Robert Koch Institut: Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates; KompNet HIV/AIDS: Sprecher des «Social Sciences Scientific Board», bis Oktober 2011; Mitglied der Ständigen Fachkommission DRG an der Bundesärztekammer Berlin; Editorial Board: European Journal of Medical Research (bis Dezember 2011); Fachgutachter für diverse wissenschaftl. Zeitschriften, u.a.: AIDS, HIV Clinical Trials, HIV-Medicine, DMW; Wissenschaftlicher Beirat und Organisationskomitee Deutsch-Österreichischer AIDS-Kongress, Juni 2011; Abstrakt-Reviewer für Internationale AIDS-Konferenz, Rom, 2011, Europ. AIDS-Kongress, Belgrad, 2011; Stellvertretender Sprecher der Sektion II des Senats der MHH seit 2009; Stellvertretendes Mitglied des Senats der MHH seit 2009.

Meyer-Olson, Dirk (PD Dr. med.): Gutachtertätigkeiten für wissenschaftliche Zeitschriften (AIDS, Annals of the Rheumatic Diseases).

Patente

Witte, Torsten (Prof. Dr. med.) / Baerlecken, Niklas (Dr. med.): Autoantikörper gegen CD74 als Marker der Spondyloarthritis, Patent 10172861.6-2404; Autoantikörper gegen Ferritin als Marker der Riesenzellarteriitis, European Patent Application 3096-020 EP-1.