

## TWINCORE - Institut für Infektionsimmunologie

### ■ Leiter: Prof. Dr. Tim Sparwasser

Tel.: 0511-220027200 • E-Mail: sparwasser.office@mh-hannover.de • [www.twincore.de/infektionsimmunologie](http://www.twincore.de/infektionsimmunologie)

■ Keywords: Dendritische Zellen, Makrophagen, Th17 Zellen, regulatorische T-Zellen, Infektion, Infektionsforschung, Impfung

### Forschungsprofil

Am Institut für Infektionsimmunologie am Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Twincore, beschäftigen sich derzeit ca. 25 Mitarbeiter unter der Leitung von Prof. Tim Sparwasser mit Fragestellungen der immunologischen Infektionsforschung. Die wissenschaftliche Ausrichtung liegt dabei auf der Entwicklung neuer, verbesserter Impfstrategien und Behandlungsmethoden gegen Infektionserkrankungen. Auf diesem Gebiet arbeitet das Institut erfolgreich mit einer Vielzahl nationaler und internationaler Kooperationspartner zusammen. Über Kooperationen und Forschungsverbünde wie SFBs, Klinische Forschergruppen und sog. „Twinning Projekte“, die translationale Ansätze der Immuntherapie und -diagnostik ermöglichen sollen, ist das Institut zudem sehr gut in den Standort Hannover integriert.

Ein wichtiger Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Untersuchung der Bedeutung von Mustererkennungsmolekülen z.B. aus der Familie der Toll-like Rezeptoren (TLRs) für die Aktivierung der wichtigsten positiven Regulatoren des Immunsystems und Initiatoren adaptiver Immunantworten, der dendritischen Zellen (DZ). DZ zeigen eine besonders ausgeprägte Fähigkeit Antigene aufzunehmen, diese zu prozessieren und T-Zellen zu präsentieren. Je nachdem, wie zusätzliche Signale über Mustererkennungsmoleküle aufgenommen werden, kann das zu einer starken, protektiven (Th1, Th2 oder Th17) Immunantwort oder zur Entwicklung von regulatorischen T-Zellen (Treg) führen. Diese besonderen Eigenschaften machen DZ zu einem wertvollen Ziel für die Entwicklung von optimierten Vakzinierungsstrategien gegen Pathogene, die neben der Aktivierung bestimmter DZ-Subpopulationen gleichzeitig die Induktion bzw. Expansion von Treg Populationen verhindern. Tregs gelten als wichtigste negative Regulatoren adaptiver Immunantworten und werden wegen dieser essentiellen Funktion am Institut für Infektionsimmunologie ebenfalls intensiv untersucht. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt befasst sich mit dem Zusammenhang zwischen Änderungen im Metabolismus von Immunzellen und deren Differenzierung bzw. Funktion.

Studien, die im murinen Modellsystem auf Tregs und DZ abzielen, besitzen allerdings Limitationen: Diese Zellen haben gemeinsam, dass sie einer detaillierten Untersuchung schlecht zugänglich sind. So existieren z.B. DZ-Subpopulationen in extrem geringer Anzahl in verschiedenen lymphatischen Organen, die teilweise sehr spezialisierte Aufgaben einschließlich der Induktion von Toleranz besitzen sollen. Aus diesem Grunde entwickeln wir in unserem Labor transgene Mausmodelle, die eine Untersuchung und Manipulation dieser Zellpopulationen in vivo erlauben. Die Verwendung transgener und gendefizienter Mausmodelle ermöglicht uns die Untersuchung der Rolle von Molekülen der TLR-Familie und des TLR-Signalwegs in DZ und DZ-Subpopulationen bei der Induktion bzw. Regulation von Immunantworten nach Infektionen mit unterschiedlichen infektiösen Erregern. Die Nachwuchsforscherguppe "Wirt-Pathogen-Interaktionen & Immunmetabolismus" um Dr. Luciana Berod untersucht die Mechanismen, mit denen Pathogene in den Metabolismus des Wirtes eingreifen - vor allem, um dort zu persistieren und die Immunantwort des Wirtes zu manipulieren. Beispielsweise wird vermutet, dass *M. tuberculosis*- das als Pathogen im Fokus der Forschergruppe steht- den Fettstoffwechsel seines Wirtes nutzt, um in einem medikamentenresistenten Zustand in den Makrophagen zu überleben. Des Weiteren leitet Dr. Matthias Lochner am Institut eine Nachwuchsgruppe zum Thema „Mukosale Infektionsimmunologie“ mit Fokus auf der Erforschung der Th17 T-Zellpopulation. Th17 T-Zellen stehen im Verdacht, in Autoimmunerkrankungen stark entzündungsfördernd zu wirken, spielen im Darm aber auch eine wichtige Rolle für die Immunantwort gegen infektiöse Erreger. In diesem Zusammenhang liegt ein weiterer Schwerpunkt auf der Interaktion zwischen den infekti-

ösen Erregern und DZ speziell im Darm. Hier untersuchen wir, wie Signale von DZ aufgenommen und in entsprechende inflammatorische Th17 bzw. regulatorische T-Zell Antworten übersetzt werden.

## Ausgewähltes Forschungsprojekt

### Die Rolle des Signaltransduktionsmoleküls MyD88 in der zelltypspezifischen Immunantwort während der pulmonalen Pneumokokkeninfektion.

Am Institut für Infektionsimmunologie besteht ein Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten darin, die elementaren Signalwege von Immunzellen des angeborenen Immunsystems während bakterieller und viraler Infektionen zu erforschen. Zu den wichtigsten Zellen des angeborenen Immunsystems gehören Makrophagen ( $M\phi$ ) und dendritische Zellen (DZ). Beide Zelltypen exprimieren verschiedene Klassen von Molekülen wie z.B. Toll-like Rezeptoren (TLR), die für die Erkennung von potenziellen Pathogenen von essentieller Bedeutung sind. Ein Fokus unserer Forschung liegt dabei auf der Rolle des Signaltransduktionsmoleküls MyD88, das sowohl im Mausmodell als auch beim Menschen eine entscheidende Rolle bei der TLR-vermittelten Aktivierung von immunologischen Abwehrmechanismen bei Infektionen spielt.

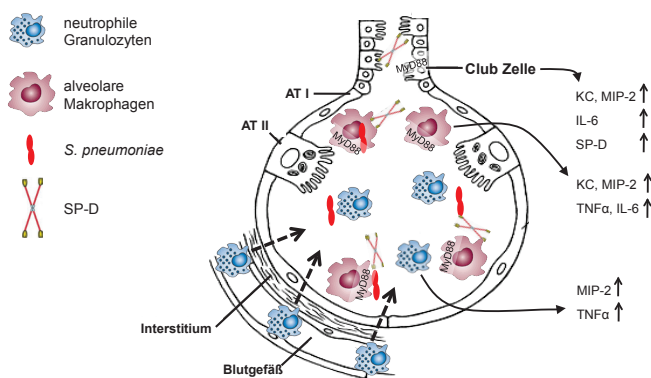
Infektionen mit *Streptococcus pneumoniae* (Pneumokokken) können bei Personen mit einem eingeschränkten Immunsystem zu schweren Lungenentzündungen und Komplikationen wie Meningitis, Otitis und häufig auch Sepsis führen. Obwohl Impfstoffe zur Verfügung stehen, decken diese lediglich Serotypen ab, die epidemiologisch am häufigsten in Patienten mit invasivem Krankheitsverlauf diagnostiziert wurden. Dadurch kommen vermehrt Serotypen auf, die nicht von verfügbaren Impfstoffen abgedeckt werden und die Entwicklung von neuen serotypspezifischen Impfstoffen nötig machen. Zusätzlich erschwert die Zunahme von antibiotikaresistenten Stämmen die Behandlung, so dass viele Medikamente langfristig wirkungslos werden könnten und neue Behandlungswege gefunden werden müssen.

Hierfür ist ein besseres Verständnis des angeborenen Immunsystems und seiner Strategien, eine Pneumokokkeninfektion zu erkennen und zu bekämpfen, essentiell. Eine wichtige Voraussetzung zur Entwicklung neuer Therapien ist ein besseres Verständnis der zelltypspezifischen Rolle von MyD88 bei der Aktivierung der Immunantwort nach Pneumokokkeninfektionen. Hierfür haben wir neue Mausmodelle generiert, die es erlauben, MyD88 spezifisch in  $M\phi$  und DZ zu exprimieren, während es in allen anderen Zellen deaktiviert bleibt. Alveolare  $M\phi$  in der Lunge repräsentieren die erste Verteidigungslinie des Immunsystems nach einer Infektion mit Pneumokokken. Eine effektive Kontrolle der Infektion durch diesen Zelltyp ist besonders wichtig, da Pneumokokken sonst sehr schnell in die anliegenden Blutkapillaren eindringen können, was zu einer schweren Sepsis und der Infektion des Gehirns führen kann. Im Gegensatz zu alveolaren  $M\phi$  tragen DZ weniger zur direkten Beseitigung von Pneumokokken bei, sondern akquirieren Antigene, um damit das adaptive Immunsystem zu aktivieren. Wir konnten nachweisen, dass die Reaktivierung von MyD88 in beiden Zelltypen ausreichend ist, um spezifische Mechanismen der Immunantwort nach einer Infektion mit Pneumokokken zu initiieren. Unsere Untersuchungen zeigten, dass wichtige proinflammatorische Zytokine, wie Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) oder Interleukin-6 (IL-6) sezerniert werden, die das Immunsystem aktivieren. Damit einhergehend werden auch chemotaktische Proteine, wie Keratinocyte Chemoattractant (KC) und Macrophage Inflammatory Protein-2 (MIP-2) freigesetzt, die von besonderer Bedeutung für die Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten sind. Dieser Zelltyp ist speziell in der voranschreitenden Pneumokokkeninfektion für eine effiziente Eindämmung der Bakterienvermehrung wichtig. Dennoch war diese initiale Immunantwort nicht ausreichend, um die Pneumokokken langfristig abzuwehren. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe konnten nur 30% der Mäuse mit einer konditionalen MyD88 Reaktivierung in DZ und alveolaren  $M\phi$  die Infektion vollständig beseitigen.

Forschungsergebnisse aus den letzten Jahren liefern klare Hinweise darauf, dass neben den spezifischen Zellen des Immunsystems auch Zellen des Lungengewebes wichtige immunologische Funktionen ausüben. In diesem Kontext haben wir Clara Zellen (heute Club Zellen genannt) näher untersucht. Dabei handelt es sich um pulmonale Epithelzellen, die überwiegend in den Bronchien angesiedelt sind und unter anderem eine wichtige Rolle in der Surfactantproduk-

tion spielen. Surfactantproteine reduzieren zum einen die Oberflächenspannung in den Alveolen und gewährleisten damit eine reibungslose Luftzirkulation, zum anderen haben sie antimikrobielle Eigenschaften, die sich auch gegen Pneumokokken richten. In Mäusen sowie in Menschen führt eine Genmutation im Surfactantprotein D (SP-D) Gen zu einer erhöhten Anfälligkeit speziell gegenüber pulmonalen Pneumokokkeninfektionen. Wir konnten zeigen, dass in Mäusen, die MyD88 spezifisch in Club Zellen exprimieren, nicht nur proinflammatorische Zytokine und Chemokine von den Club Zellen selbst sezerniert werden, sondern auch verstärkt das antimikrobielle SP-D. Dies führte zu einer verstärkten Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten und damit auch zu einer signifikanten Reduzierung von Pneumokokken in der Lunge. Aus unseren Ergebnissen ließ sich schließen, dass MyD88-vermittelte Signalwege sowohl in Immunzellen, wie DZ und alveolaren Mφ, als auch in Epithelzellen eine kritische Rolle bei der erfolgreichen Abwehr von Pneumokokkeninfektionen spielen. Diese Hypothese konnten wir anhand von Experimenten mit Knochenmarkchimären bestätigen. Hierfür haben wir Spenderzellen, die MyD88 spezifisch in DZ und alveolaren Mφ exprimieren, in Empfängermäuse transferiert, die wiederum nur in Club Zellen ein funktionales MyD88 besitzen. Diese Chimären waren in der Initiierung der Immunantwort, wie auch in der Beseitigung der Pneumokokken ebenso effizient wie die Kontrollgruppe. Daher wiesen sie auch eine vergleichbare Überlebensstatistik auf. Unsere Ergebnisse zeigen, dass für eine erfolgreiche Pneumokokkenabwehr die Kooperation zwischen dem Lungenepithel und hämatopoetischen Immunzellen essentiell ist.

Die hieraus gewonnenen Erkenntnisse erweitern das Verständnis der Bekämpfung einer Pneumokokkeninfektion durch das körpereigene Immunsystem. Dieses Wissen kann dazu dienen, spezifischere Impfungen oder Behandlungen zu entwickeln, die letztendlich dazu führen, die Infektion erfolgreich zu bekämpfen. Durch die Erkenntnis, welche Bedeutung MyD88 in den spezifischen Zellen bei der Erkennung und Bekämpfung einer Pneumokokkeninfektion hat, können diese Zellpopulationen im nächsten Schritt in neuartigen Therapieansätzen, wie z.B. der Inhalationsvakzinierung, spezifisch angesprochen werden.



**Abb. 1:** Aktivierung der MyD88-abhängigen Immunantwort gegen *S. pneumoniae*. In die Lunge einwandernde Pneumokokken werden bereits in den Bronchiolen von Club Zellen erkannt, welche daraufhin proinflammatorische Zytokine und das antimikrobielle Surfactantprotein D (SP-D) sezernieren. Im Alveolus, bestehend aus alveolaren Typ I und II Zellen (AT I/II), wird *S. pneumoniae* zuerst von alveolaren Makrophagen (Mφ) erkannt und phagozytiert. Dieser Prozess aktiviert die MO und führt zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und der Rekrutierung von neutrophilen Granulozyten aus den peripheren Blutgefäßen. Diese inflammatorische Kaskade ist abhängig von dem Signalprotein MyD88 und führt zur effektiven Beseitigung der Infektion.

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim Prof. Dr.; Förderung: DFG/ IRTG 1273

## Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

### Mechanismen der Toleranz und Immunität in der mykobakteriellen Infektion / Teilprojekt B7 Understanding innate and regulatory immune mechanisms against mycobacteria to optimize vaccine strategies

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG / SFB 900

### Epigenetische Marker zur Quantifizierung von inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen in Autoimmunpatienten

■ Projektleitung: Lochner, Matthias (Dr.); Kooperationspartner: Hühn, Jochen (Prof. Dr.), HZI Braunschweig; Förderung: DFG / KFO 250

### A novel approach to tuberculosis vaccine development by heterogeneous vaccine strains and judicial use of biomarkers

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: Barkan, Daniel (Dr.), Hebrew University, Rehovot; Förderung: Niedersächsisches Vorab

### Novel pathways of immune modulation to control mycobacterial infection / Teilprojekt B2

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Förderung: DFG/ IRTG 1273

### Metabolic control of T cell function

■ Projektleitung: Berod, Luciana (Dr.); Förderung: HiLF, MHH

### Doppelabschluss Master in Infection Biology Argentina-Germany (AMIBA)

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.), Berod, Luciana (Dr.); Kooperationspartner: CUAU, Universidad Cordoba; Förderung: DAHZ

### Role of DC subsets and tregs during parasitic and viral infection PPP (Projektbezogener Personenaustausch mit Brasilien / PROBRAL)

■ Projektleitung: Sparwasser, Tim (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Santana da Silva (Prof.), Ribeirao Preto Medical School; Förderung: DAAD/ CAPES

## Originalpublikationen

Akeus P, Langenes V, Kristensen J, von Mentzer A, Sparwasser T, Raghavan S, Quiding-Järbrink M. Treg-cell depletion promotes chemokine production and accumulation of CXCR3 conventional T cells in intestinal tumors. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1654-1666

Alissafi T, Hatzioannou A, Ioannou M, Sparwasser T, Grün JR, Grützkau A, Verginis P. De Novo-Induced Self-Antigen-Specific Foxp3+ Regulatory T Cells Impair the Accumulation of Inflammatory Dendritic Cells in Draining Lymph Nodes. *J Immunol* 2015;194(12):5812-5824

Annemann M, Wang Z, Plaza-Sirvent C, Glauen R, Schuster M, Ewald Sander F, Mamareli P, Kühl AA, Siegmund B, Lochner M, Schmitz I. IkappaBNS regulates murine Th17 differentiation during gut inflammation and infection. *J Immunol* 2015;194(6):2888-2898

Bolton HA, Zhu E, Terry AM, Guy TV, Koh WP, Tan SY, Power CA, Bertolino P, Lahl K, Sparwasser T, Shklovskaya E, de St Groth BF. Selective Treg reconstitution during lymphopenia normalizes DC costimulation and prevents graft-versus-host disease. *J Clin Invest* 2015;125(9):3647-3641

Bothur E, Raifer H, Haftmann C, Stittrich AB, Brüstle A, Brenner D, Bollig N, Bieringer M, Kang CH, Reinhard K, Camara B, Huber M, Visekruna A, Steinhoff U, Repenning A, Bauer UM, Sexl V, Radbruch A, Sparwasser T, Mashreghi MF, Wah Mak T, Lohoff M. Antigen receptor-mediated depletion of FOXP3 in induced regulatory T-lymphocytes via PTPN2 and FOXO1. *Nat Commun* 2015;6:8576

Dhainaut M, Coquerelle C, Uzureau S, Denoel J, Acolty V, Oldenhove G, Galuppo A, Sparwasser T, Thielemans K, Pays E, Yagita H, Borst J, Moser M. Thymus-derived regulatory T cells restrain pro-inflammatory Th1 responses by downregulating CD70 on dendritic cells. *EMBO J* 2015;34(10):1336-1348

Dudek M, Puttur F, Arnold-Schrauf C, Kühl AA, Holzmann B, Henriques-Normark B, Berod L, Sparwasser T. Lung epithelium and myeloid cells cooperate to clear acute pneumococcal infection. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.128

Ghorbani P, Santhakumar P, Hu Q, Djiadeu P, Wolever TM, Palaniyar N, Grasemann H. Short-chain fatty acids affect cystic fibrosis airway inflammation and bacterial growth. *Eur Respir J* 2015;46(4):1033-1045

Khan AR, Amu S, Saunders SP, Hams E, Blackshields G, Leonard MO, Weaver CT, Sparwasser T, Sheils O, Fallon PG. Ligand of TLR7 on CD19 CD1d B cells suppresses allergic lung inflammation via regulatory T cells. *Eur J Immunol* 2015;45(6):1842-1854

Legoux FP, Lim JB, Cauley AW, Dikiy S, Ertelt J, Mariani TJ, Sparwasser T, Way SS, Moon JJ. CD4 T Cell Tolerance to Tissue-Restricted Self Antigens Is Mediated by Antigen-Specific Regulatory T Cells Rather Than Deletion. *Immunity* 2015;43(5):896-908

Mahapatra S, Albrecht M, Mannan Baru A, Sparwasser T, Herrick C, Dittrich AM. Superior Suppressive Capacity of Skin Tregs Compared with Lung Tregs in a Model of Epicutaneous Priming. *J Invest Dermatol* 2015;135(10):2418-2426

Molina MA, Diaz AM, Hesse C, Ginter W, Gentilini MV, Nunez GG, Canellada AM, Sparwasser T, Berod L, Castro MS, Manghi MA. Immunostimulatory Effects Triggered by *Enterococcus faecalis* CECT7121 Probiotic Strain Involve Activation of Dendritic Cells and Interferon-Gamma Production. *PLoS One* 2015;10(5):e0127262

Niedzielska M, Raffi FA, Tel J, Muench S, Jozefowski K, Alati N, Lahl K, Mages J, Billmeier U, Schiemann M, Appelt UK, Wirtz S, Sparwasser T, Hochrein H, Figdor CG, Keyse SM, Lang R. Selective Expression of the MAPK Phosphatase Dusp9/MKP-4 in Mouse Plasmacytoid Dendritic Cells and Regulation of IFN-beta Production. *J Immunol* 2015;195(4):1753-1762

Smith KA, Filbey KJ, Reynolds LA, Hewitson JP, Harcus Y, Boon L, Sparwasser T, Hämmerling G, Maizels RM. Low-level regulatory T-cell activity is essential for functional type-2 effector immunity to expel gastrointestinal helminths. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.73

Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+) TCRalpha-beta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725

Unger WW, Mayer CT, Engels S, Hesse C, Perdicchio M, Puttur F, Streng-Ouwehand I, Litjens M, Kalay H, Berod L, Sparwasser T, van Kooyk Y. Antigen targeting to dendritic cells combined with transient regulatory T cell inhibition results in long-term tumor regression. *Oncoimmunology* 2014;4(8):e970462

Win SJ, Kühl AA, Sparwasser T, Hünig T, Kamradt T. In vivo activation of Treg cells with a CD28 superagonist prevents and ameliorates chronic destructive arthritis in mice. *Eur J Immunol* 2015;DOI: 10.1002/eji.201546104

Yang BH, Floess S, Hagemann S, Deyneko IV, Groebe L, Pezoldt J, Sparwasser T, Lochner M, Huehn J. Development of a unique epigenetic signature during in vivo Th17 differentiation. *Nucleic Acids Res* 2015;43(3):1537-1548

Yang BH, Hagemann S, Mamareli P, Lauer U, Hoffmann U, Beckstette M, Föhse L, Prinz I, Pezoldt J, Suerbaum S, Sparwasser T, Hamann A, Floess S, Huehn J, Lochner M. Foxp3 T cells expressing RORgamma represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.74

Yodoi K, Yamashita T, Sasaki N, Kasahara K, Emoto T, Matsuoto T, Kita T, Sasaki Y, Mizoguchi T, Sparwasser T, Hirata KI. Foxp3+ Regulatory T Cells Play a Protective Role in Angiotensin II-Induced Aortic Aneurysm Formation in Mice. *Hypertension* 2015;65(4):889-895

### Übersichtsarbeiten

Castro CN, Freitag J, Berod L, Lochner M, Sparwasser T. Microbe-associated immunomodulatory metabolites: Influence on T cell fate and function. *Mol Immunol* 2015;68(2):Pt.C-575

Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function. *Trends Immunol* 2015;36(2):81-91

Lochner M, Wang Z, Sparwasser T. The Special Relationship in the Development and Function of T Helper 17 and Regulatory T Cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2015;136:99-129

### Abstracts

2015 wurden 19 Abstracts publiziert.

### Promotionen

Arnold-Schrauf, Catharina (Dr. rer. nat.): The role of cell-type specific pathogen recognition by dendritic cells in vivo.

Hagemann, Stefanie Claudia (Dr. rer. nat.): Characterization of inflammatory RORγt<sup>+</sup> (Th17) and regulatory Foxp3<sup>+</sup>(Treg) T cell populations

Hesse, Christina (Dr. rer. nat.): Therapeutic modulation of Th2 responses during allergic diseases.

### Master

Al-Naimi, Fatima (M.Sc.): The role of miRNAs in regulatory T cell development and function.

### Stipendien

Raud, Brenda: Metabolic Influences that regulate CD4 T Cell Function (DAAD).

Minarieta, Lucia: Control of metabolic switches by Mycobacteria to influence dendritic cell and macrophage function (Boehringer Ingelheim).

Berod, Luciana (Dr.): Metabolic Regulation of T Cells (Ellen Schmidt Habilitationsstipendium).

Francozo, Marcela: To investigate the anti-viral function of MyD88 dependent signalling in dendritic cells and macrophages (CAPES).

DhillonLa-Brooy, Ayesha: Use of novel natural compounds for the alleviation of T helper (Th)-2 and Th-17 driven inflammatory diseases (HSBDR).

### Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Sparwasser, Tim (Prof. Dr.): Wissenschaftlicher Beirat GRK 1660, Universität Erlangen; Beirat DGfI, MHH International Council; Projektkoordination der internationalen niedersächsischen Sommerakademie in Immunologie "LISA" (DAAD), Projektkoordinator "Bi-nationales Programm zur Förderung deutsch-argentinischer Hochschulen „AMIBA“; Projektkoordinator Aufbau Deutsch-Argentinische Kooperation (DFG/BMBF) Gutachtertätigkeit: AERES (Agence d'Evaluation de la Recherche et des établissements d'Enseignement Supérieur), ANR (Agence National de la Recherche), Boehringer Ingelheim Foundation, Bonner Forum Biomedizin, DAAD, DFG, ETH Zürich, EU (EULARINET), FWO (Research Foundation Flanders), Permanent Member Expert Panel, Health Research Board (HRB) Ireland, JSPS (Japan Society for the Promotion of Science) National Science Centre Poland, High Council for the Evaluation of Research and Higher Education (HCERES) France, Israel Science Foundation, The Wellcome Trust, Telethon (Italien), Swiss National Science Foundation (SNSF), SPP (Forschungskommission

Medizin Universität Lübeck), Studienstiftung des deutschen Volkes, Stiftung Rheinland-Pfalz für Innovation, Universität Magdeburg Universitätsmedizin Mainz, Westfälische Wilhelm Universität Münster Gutachtertätigkeit: Archives of Microbiology, BioTechniques, Blood, Cell Reports, Clinical Cancer Research, European Journal of Immunology, Experimental Dermatology, Expert Review of Vaccines, FEMS Immunology & Medical Microbiology, Frontiers in Immunological Tolerance (Editorial Board), Future Medicine, Future Microbiology, Gastroenterology, Gene Therapy, Genesis, Human Immunology, Immunobiology, Immunology, Immunology Letters, International Archives of Allergy and Immunology, J. Allergy Clin. Immunol., J. Clin. Invest., J. Exp. Medicine, J. Immunology, J. of Neuroinflammation, J. Immunol. Methods, Journal of Investigative Dermatology, Life Sciences, Mucosal Immunology, Molecular Oncology, Nature Immunology, Nat Reviews Immunol, Nature Medicine, PlosOne, PlosGenetics, PNAS, Transgenic Research, Trends in Immunology.