

Kantonsspital
St.Gallen



CH-9007 St.Gallen
Tel. 071 494 11 11
www.kantonsspital-sg.ch

Laborforschungsabteilung

Tel +41-71-494 1078
Fax +41-071-494 6321
Web: www.lfa-sg.ch

Tätigkeitsbericht

2003 – 2004

Vorgelegt von:
PD Dr. Burkhard Ludewig
Tel 071 494 1090
Burkhard.Ludewig@kssg.ch

Zusammenfassung

1. Das Kantonsspital St. Gallen bietet seinen Aerzten die Möglichkeit zur interdisziplinären biomedizinischen Grundlagenforschung. Die Forschungsumgebung der Laborforschungsabteilung (LFA) wird von Aerzten und Oberärzten verschiedener Kliniken rege genutzt, um zell- und molekularbiologische Untersuchungen durchzuführen. Im Berichtszeitraum wurden fünf Projekte verschiedener Kliniken in Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern der LFA durchgeführt.
2. Aufgrund der erfolgreichen Einwerbung von Drittmitteln konnten an der LFA 10.5 neue Stellen geschaffen werden (3.5 Wissenschaftler, 6 Doktoranden und 1 Forschungsassistentin).
3. Die wissenschaftliche Arbeit der LFA konzentriert sich auf (1) immunpathologische Prozesse bei Herz-Kreislaufkrankungen, (2) Untersuchungen zur Biologie der dendritischen Zellen mit dem Ziel der Entwicklung von verbesserten Impfstrategien und (3) die Biologie der Coronaviren. Die Resultate aus der wissenschaftlichen Arbeit wurden in 16 Originalarbeiten veröffentlicht; zudem wurden 7 Uebersichtsartikel und 3 Buchbeiträge publiziert.
4. Neben den spitalinternen Weiterbildungen werden regelmässig Vorlesungen an der Universität Zürich angeboten. An der LFA werden sechs naturwissenschaftliche Doktoranden/-innen und eine Diplomandin der ETH Zürich ausgebildet.

1. Allgemeines

Als einziges nicht universitäres Spital der Schweiz bietet das Kantonsspital St. Gallen seinen Aerzten die Möglichkeit zur interdisziplinären biomedizinischen Grundlagenforschung. Der Grundstock für die Einrichtung eines Labors, das klinisch tätigen Aerzten den unkomplizierten Zugang zur experimentellen Forschung erlaubt, wurde schon 1972 gelegt. Der damalige Leiter der Klinik C für Innere Medizin, Prof. Dr. Senn, setzte Mittel der Klinik und für diesen Zweck eingeworbene Drittmittel ein, um die Stelle eines Forschungsleiters zu besetzen. Während 20 Jahren war der wissenschaftliche Fokus auf onkologische Laborstudien gerichtet.

Der Aufbau einer interdisziplinären Laborforschungsabteilung (LFA) nahm seinen Anfang im Jahr 1991 als eine Motion im Kantonrat zur "Förderung der Forschung und Lehre am Kantonsspital" lanciert wurde. Von der Geschäftsleitung des Kantonsspitals wurde daraufhin ein Projekt zur Einrichtung einer interdisziplinären Forschungsabteilung initiiert, die allen Kliniken des KSSG offen steht. Unter der Federführung von Prof. Ulrich Schmid wurde das Konzept für eine abteilungsübergreifende Laborforschungsabteilung erarbeitet, das schliesslich im Jahr 1996 umgesetzt wurde. Die Hauptpunkte dieses Konzepts sehen folgendes vor:

- Sicherung der Basisfinanzierung der Abteilung durch den Kanton über eine Mittelzusprache im Globalkredit
- Qualitätssichernde Kontrolle der Arbeit der Abteilung durch eine Forschungskommission
- Zugang der klinisch tätigen Aerzte zu den Ressourcen der Abteilung

Der LFA stehen auf einer Fläche von ca. 300 m²

- vier voll ausgerüstete L2-Labore mit 14 Arbeitsplätzen,
- drei Büros mit 15 Schreibplätzen,
- ein Seminarraum,
- ein C-Labor,
- ein PCR Labor,
- ein Raum zur spezifisch Pathogen freien Tierhaltung und
- vier Versorgungsräume zur Verfügung.

Folgende wissenschaftliche Techniken werden an der LFA durchgeführt und sind durch die entsprechenden behördlichen Bewilligungen genehmigt worden:

- Molekularbiologische und proteinchemische Methoden wie DNA Klonierung, Herstellung rekombinanter Proteine und die Generierung von genetisch veränderten Zellen, Viren und Bakterien
- Umgang mit offenen radioaktiven Substanzen zur Markierung von Proteinen und Zellen
- Experimente mit Mäusen zur Untersuchung von immunologischen Prozessen

Seit September 2002 konnten insgesamt ca. 2'780'000,- Sfr. an Drittmitteln für die LFA eingeworben werden. Im Jahr 2003 wurden 1'183'000,- Sfr. von folgenden Stiftungen/Institutionen zugesprochen:

- Fritz-Thyssen-Stiftung
- Gebert-Rüf-Stiftung
- Krebsliga Schweiz
- Novartis Stiftung
- Jubiläumstiftung Rentenanstalt
- Schweizerischer Nationalfonds (BL)
- Ganymed Pharmaceuticals

Im Jahr 2004 wurden 1'223'000,- Sfr. von folgenden Stiftungen/Institutionen zugesprochen

- Roche Research Foundation
- Schweizerischer Nationalfonds (VT)
- EU 6. Rahmenprogramm
- Optimus Stiftung
- Velux Stiftung
- Martin Hilti Stiftung

Ueber den kantonalen Beitrag zur Finanzierung der LFA werden 3.8 Stellen finanziert. Durch die Einwerbung von Drittmitteln konnten zusätzlich weitere 10.5 Stellen geschaffen werden. Insgesamt werden zum Ende 2004 18 Mitarbeiter an der LFA beschäftigt sein.

Personalstruktur im Dezember 2004:

Name	Funktion	Stellen %	Finanzierung
PD Dr. Burkhard Ludewig	Leiter	90	LFA
Rita De Giuli	Leitende Laborantin	100	LFA
Simone Miller	Laborantin	100	Drittmittel
Dr. Volker Thiel	Gruppenleiter	100	Drittmittel
Dr. Elke Scandella	Wissenschaftlerin	100	LFA
Dr. Reinhard Maier	Wissenschaftler	100	Drittmittel
Dr. Klara Kristin Erikson	Wissenschaftlerin	100	Drittmittel
Dr. Daniel Engeler	Wissenschaftler	50	Drittmittel
Philippe Krebs	Doktorand	100	Drittmittel
Marcel Kremer	Doktorand	100	Drittmittel
Divine Ntoh Makia	Doktorand	100	Drittmittel
Beatrice Bolinger	Doktorandin	100	Drittmittel
Roland Züst	Doktorand	100	Drittmittel
Luisa Cervantes	Doktorandin	100	Drittmittel
Evelyn Lattmann	Diplomandin	100	Drittmittel
Harindra Hewage	Tierpfleger	60	LFA
Marichita Früchtenicht	Laborhilfe	10	LFA
Annelies Bucheli	Laborhilfe	10	LFA

2. Interdisziplinäre Forschung

Im Berichtszeitraum wurden fünf interdisziplinäre Projekte in Zusammenarbeit mit den Wissenschaftlern der LFA durchgeführt. Aerzte und Oberärzte verschiedener Kliniken haben dabei die Ressourcen der LFA genutzt, um klinisch relevante Fragestellungen in Laborexperimente umzusetzen.

1. Projekt "Therapeutische Tumorimpfung mit dendritischen Zellen"
Klinik für Onkologie: Dr. Silke Gillessen, Prof. Dr. Thomas Cerny
Klinik für Urologie: Dr. Ladislav Prikler, Prof. Dr. Hans-Peter Schmid
2. Projekt "Einfluss des Proteasominhibitors Epoxomycin auf die Radiosensitivität von Tumorzellen"
Klinik für Radioonkologie: Dr. Timothy Collen, Prof. Dr. Gerhard Ries
3. Projekt "Expressionsanalysen von Cancer/Testis-Antigenen im Prostatakarzinom"
Klinik für Urologie: Dr. Ladislav Prikler, Dr. Daniel Engeler, Prof. Dr. Hans-Peter Schmid
Institut für Pathologie: Dr. Pierre-André Diener
4. Projekt "Epirubicin induzierte Apoptose in humanen Prostatakarzinomzellen"
Klinik für Urologie: Dr. Daniel Engeler, Prof. Dr. Hans-Peter Schmid
5. Projekt "Behandlung von Blutgerinnungsstörungen mit den Blutgerinnungsfaktoren XIII und VII"
Institut für Klinische Chemie und Hämatologie: Dr. Wolfgang Korte

3. Forschungsleistung

Die zum grössten Teil über Drittmittel finanzierte wissenschaftliche Arbeit der LFA konzentriert sich auf drei Bereiche: (1) die immunpathologischen Ursachen von Herz-Kreislaufkrankungen wie Myokarditis und Atherosklerose, (2) Untersuchungen zur Biologie der dendritischen Zellen mit dem Ziel der Entwicklung von verbesserten Impfstrategien und (3) der Biologie der Coronaviren. Im folgenden werden die wesentlichen Ergebnisse unserer Arbeit in den drei Gebieten kurz umrissen.

Kardiovaskuläre Immunpathologie:

Kardiovaskuläre Erkrankungen wie Atherosklerose, Herzinfarkt, Myokarditis und dilatative Kardiomyopathie sind das wichtigste Gesundheitsproblem in Europa, Nordamerika und in Teilen Asiens. Es zeigt sich, dass Infektionserreger bei diesen Erkrankungen eine wichtige Rolle spielen. Genuine Autoimmunantworten, die im Verlauf der Infektion induziert werden, sind wahrscheinlich eine wichtige Komponente im chronischen Prozess dieser multigenen Erkrankungen. Um die komplexe Autoimmunantwort nach experimentellen Virusinfektionen analysieren zu können in unserem Labor die SEREX Technik (serological analysis of tumor antigens by recombinant cDNA cloning) in unserem Labor an das Maussystem a-

daptiert. Dazu wurden cDNA Bibliotheken aus verschiedenen Organen wie Herz, Aorta oder Lunge hergestellt. In einer ersten Serie von Experimenten wurde die de novo Autoantikörperantwort in Mäusen nach Infektion mit zytopathischen und nicht zytopathischen Viren untersucht. Virus induzierte Autoimmunität auf dem B-Zellniveau umfasst viele unterschiedliche Spezifitäten wie Oberflächenmoleküle, Zytoskelettbestandteile oder Transkriptionsfaktoren. Wir konnten zeigen, dass verschiedene Viren typische "Fingerabdrücke" im Sinne von spezifischen Autoantikörpermustern im Wirt zurücklassen. Die Resultate dieser Arbeit konnten im Journal of Experimental Medicine publiziert werden (Ludewig et al. 2004, J. Exp. Med. 200(5):637-646). In einer weiteren Serie von Experimenten konnten wir zeigen, dass die Immunisierung von Balb/c Mäusen mit dem immundominanten Peptid des exklusiv im Herz produzierten schweren Myosin alpha Kette ein sehr enges Spektrum von Autoantikörpern induziert. Die ursprünglich exklusiv gegen das Peptid p614-629 gerichtete Antwort weitete sich intra- und intermolekular auf weitere antigene Determinanten aus (Krebs et al., Manuskript in Vorbereitung).

Dendritische Zellen / Entwicklung neuer Impfstrategien

Dendritische Zellen spielen bei der Induktion von Immunantworten eine herausragende Rolle. Die Nutzung der Eigenschaften dieser Zellen für die Generierung von verbesserten Impfstoffen ist eines der Hauptziele der Forschung an der LFA. Um die essenziellen Parameter für die Induktion von optimalen T-Zellantworten durch dendritische Zellen zu determinieren, wurde komplexe Datensätze aus experimentellen Impfstudien bei Mäusen genutzt, um ein mathematisches Modell für die Interaktion von dendritischen Zellen mit zytotoxischen T-Zellen zu erstellen. In Zusammenarbeit mit Prof. Gennady Bocharov, Russische Akademie der Wissenschaften, Moskau, konnte ein Satz mathematischer Formeln entwickelt werden, durch den die komplexen Zellinteraktionen beschrieben werden können. Diese im European Journal of Immunology veröffentlichte Studie (Ludewig et al. 2004, Eur. J. Immunol. 34(9):2407-2418) ist der Ausgangspunkt für weiterführende Arbeiten, die eine Optimierung dieses Impfansatzes bei Tumorpatienten zum Ziel haben.

Ein wesentlicher Faktor für eine effiziente Induktion von zellulären Immunantworten ist die bevorzugte Belieferung des Antigens an dendritische Zellen. Die Konsequenzen einer Ueberladung von Zellen, die nicht direkt an der Induktion von T-Zellantworten beteiligt sind, konnten von uns einer Studie zur Effizienz der adenoviralen Impfung aufgezeigt werden. Rekombinante Adenoviren liefern ihre Antigene in erster Linie an Leberzellen; nach intravenöser Gabe dieser als Impfstoff beim Menschen eingesetzten Vakzinierungsvektoren wird das Antigen zu >90% in Hepatozyten gefunden. Die Ueberladung von "peripheren" Zellen führt zu einer dramatischen Verminderung der Effizienz dieser Impfmethode. Diese im Journal of Immunology eingereichte Arbeit (Krebs et al. 2004, J. Immunol., in Revision) zeigt, dass eine Methode zur zielgerichteten Lieferung von Antigenen in lymphatische Organe und hier insbesondere an dendritische Zellen für eine effiziente Impfstrategie von grosser Bedeutung ist.

Ein spezifisches "Targeting" von dendritischen Zellen könnte mit auf dem humanen Coronavirus 229E basierenden Impfvektoren erreicht werden. Coronaviren sind umhüllte, positiv-strängige RNA Viren mit einem aussergewöhnlich grossen Genom von ca. 30 kb. Rekombinante humane Coronaviren, die über ein revers-genetisches System (siehe unten) hergestellt werden können, besitzen die Potenz, dendritische Zellen optimal mit mehreren, hoch immunogenen Antigenen zu transduzieren und könnten ebenfalls Gene, die für immunmodulatorische Substanzen kodieren, in diese Zellen einschleusen.

Biologie der Coronaviren

Neben der Entwicklung von auf Coronaviren basierenden Impfvektoren, wird von uns die Replikation und Transkription dieser Viren untersucht. Wir konnten zum Beispiel zeigen, dass das coronavirale Nukleokapsidprotein für die Replikation des viralen Genoms von entscheidender Bedeutung ist. Genome oder Vektoren, die das Nukleokapsidprotein nicht exprimieren können, sind nicht mehr in der Lage, eine Replikation des Genoms, bzw. des Vektors, effizient durchzuführen. Daher werden zukünftige Vektoren, anders als bisher, das Nukleokapsidgen enthalten, was zu einer bis zu 30-fach erhöhten Expression heterologer Proteine (z.B. Antigene) führt.

Ein weiterer grosser Fortschritt in Hinblick auf Grundlagenforschung und Vektorentwicklung ist die Fertigstellung eines so genannten "revers-genetischen" Systems für das Maus Hepatitis Virus (MHV). Es gelang uns, eine vollständige cDNA Kopie des MHV Genoms zu klonieren (Coley et al. 2004, J. Virol, im Druck). Dadurch ist es nun möglich, rekombinante Maus Hepatitis Viren und MHV Vektoren herzustellen. Gegenwärtig werden MHV Vektoren für die Expression mehrerer Antigene generiert. Gleichzeitig wird eine Verpackungszelllinie für Herstellung von Virus-ähnliche Partikeln (virus-like particles, VLPs) etabliert. Die VLPs sollen die viralen Vektoren enthalten und zur Transduktion von murinen dendritischen Zellen genutzt werden.

Schliesslich haben wir das von uns bereits etablierte revers-genetische System des human Coronavirus 229E (HCoV-229E) benutzt, um selektierbare Replikon RNAs herzustellen. Es konnten stabile Zelllinien

generiert werden, die autonom replizierende Replikon RNAs enthalten. In der Zelle vermitteln die Replikon RNAs die Expression eines Reporterproteins (GFP) als Indikator für eine aktive Replikation. Die Zelllinien konnten erfolgreich für die Identifizierung und Testung von coronaviralen Inhibitoren eingesetzt werden (Hertzog et al. 2004, *J. Gen. Virol.* 85:1717-25). Somit ist es uns möglich, Inhibitoren unter Sicherheitsstufe 2 zu testen, die möglicherweise auch die Replikation des SARS Coronavirus hemmen.

Originalarbeiten

1. Scandella E, Men Y, Legler DF, et al. 2003. CCL19/CCL21-triggered signal transduction and migration of dendritic cells require prostaglandin E2. *Blood* 21:1250-1255.
2. Snijder, E.J., P.J. Bredenbeek, J.C. Dobbe, V. Thiel, J. Ziebuhr, L.L. Poon, Y. Guan, M. Rozanov, W.J. Spaan, and A.E. Gorbalenya. 2003. Unique and conserved features of genome and proteome of SARS-coronavirus, an early split-off from the coronavirus group 2 lineage. *J. Mol. Biol.*, 331: 991-1004.
3. Thiel, V, K. A. Ivanov, Á. Putics, T. Hertzog, B. Schelle, S. Bayer, B. Weissbrich, E.J. Snijder, H. Rabenau, H.W. Doerr, A.E. Gorbalenya, and J. Ziebuhr. 2003. Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression. *J. Gen. Virol.*, 84: 2305-2315
4. Thiel, V., N. Karl, B. Schelle, P. Disterer, I. Klagge, and S.G. Siddell. 2003. A new class of eukaryotic, multi-gene RNA vector based on coronavirus transcription. *J. Virol.*, 77: 9790-9798.
5. Bocharov, G., B. Ludewig, A. Bertolotti, P. Klenerman, T. Junt, T. Luzyanina, C. Fraser, H. Hengartner, R.M. Zinkernagel, and R.M. Anderson. 2004. Under-whelming the immune response: effects of slow virus growth rates on CD8+ T cell responses. *J. Virol.* 78:2247-2254.
6. Scandella E, Y. Men Y, D.F. Legler, S. Gillessen, L. Prikler L, B. Ludewig, and Groettrup M. 2004. CCL19/CCL21-triggered signal transduction and migration of dendritic cells require prostaglandin E2. *Blood* 103:1595-1601.
7. Waeckerle-Men, Y., E. Scandella, E. Uetz-von Allmen, B. Ludewig, S. Gillessen, H.-P. Merkle, B. Gander and M. Groettrup. 2004. Phenotype and functional analysis of human monocyte-derived dendritic cells loaded with biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres for immunotherapy. *J. Immunol. Methods* 287:109-24.
8. Hertzog, T., E. Scandella, B. Schelle, J. Ziebuhr, S.G. Siddell, B. Ludewig, and V. Thiel. 2004. Rapid identification of coronavirus replicase inhibitors. *J. Gen. Virol.* 85:1717-25.
9. Ivanov, K., V. Thiel, J.C. Dobbe, Y. van der Meer, E.J. Snijder, and J. Ziebuhr. 2004. Multiple enzymatic activities associated with severe acute respiratory coronavirus helicase. *J. Virol.* 78:5619-32
10. Ludewig, B., P. Krebs, H. Metters, O. Türeci, O., and U. Sahin. 2004. Molecular characterization of virus-induced de novo autoantibody responses. *J Exp Med* 200(5):637-646.
11. Ludewig, B., P. Krebs, T. Junt, H. Metters, N. Ford, R.M. Anderson, and G. Bocharov. 2004. Determining relevant control parameters for dendritic cell-cytotoxic T lymphocyte interaction. *Eur J Immunol* 34(9):2407-2418.
12. Ivanov K.A., T. Hertzog, M. Rozanov, S. Bayer, V. Thiel, A.E. Gorbalenya, and J. Ziebuhr. Major genetic marker of nidoviruses encodes a replicative endoribonuclease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:12694-9.
13. Junt, T., E. Scandella, R. Förster, S. Krautwald, T. Dumrese, M. Lipp, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner and B. Ludewig. 2004. Impact of CCR7 on function and distribution of antiviral effector and memory CTL. *J. Immunol.* 173:6684-6693.
14. Baker, C.T.H., G. Bocharov, J.M. Ford, P.M. Lumb, S.J. Norton, C.A.H. Paul, P. Krebs, T. Junt, and B. Ludewig. 2004. Computational approaches to parameter estimation and model selection in immunology. *J. Computational Math.* (in press).
15. Coley, S.E., E. Lavi, S.G. Sawicki, L. Fu, B. Schelle, N. Karl, S.G. Siddell, and V. Thiel. Recombinant Mouse Hepatitis Virus strain A59 from cloned, full-length cDNA replicates to high titers *in vitro* and is fully pathogenic *in vivo*. *J. Virol.* (in press).
16. Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig. Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus. *J. Immunol.* (in revision)

Übersichtsarbeiten, Buchbeiträge und Herausgeberschaften

1. Krebs, P., M. Kurrer, O. Türeci, U. Sahin, and B. Ludewig. 2003. Autoimmunity seen through the SEREX-scope. *Autoimmunity Reviews*, 2:339-45.

2. Ludewig, B., P. Krebs, T. Junt, and G. Bocharov. Dendritic cell homeostasis in the regulation of self-reactivity. *Curr. Pharm. Design* 2003, 9:221-231.
3. Ludewig, B. 2003. Dendritic cell vaccination and viral infection – animal models. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 276:199-214.
4. Ludewig, B., P. Krebs, and E. Scandella. 2004. Immunopathogenesis of atherosclerosis. *J. Leukocyte Biol.* 276:199-214.
5. Maier, R., P. Krebs, and B. Ludewig. 2004. Immunopathological basis of virus-induced myocarditis. *Clin. Dev. Immunol.* 11:1-6.
6. Ludewig B, and Laman JD. 2004. The in and out of monocytes in atherosclerotic plaques: Balancing inflammation through migration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:11529-11530.
7. Prikler L, Scandella E, Men Y, Engeler DS, Diener PA, Gillessen S, Ludewig B, Schmid HP. 2004. Adaptive immunotherapy of the advanced prostate cancer - cancer testis antigen (CTA) as possible target antigens. *Aktuelle Urol.* 35:326-30.
8. Krebs, P. and B. Ludewig. 2004. How transgenic mouse models contribute to a better understanding of virus-induced autoimmunity. In: *Infection and Autoimmunity*. Eds: Y. Shoenfeld and N. Rose..
9. Bocharov, G., N. Ford, and B. Ludewig. 2004. A mathematical approach for optimising dendritic cell-based immunotherapy. In: *Adoptive Immunotherapy*. Eds: Ludewig, B., and M. Hoffmann. Totowa NJ: Humana Press
10. Thiel, V. and S.G. Siddell. 2004. Reverse Genetics of Coronaviruses using Vaccinia Virus Vectors. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology, Coronavirus Replication and Reverse Genetics* (Enjuanes L., ed.), Springer Verlag, Heidelberg.
11. Ludewig, B., and M. Hoffmann (eds.). 2004. Volume on "Adoptive Immunotherapy" in the series Methods in Molecular Medicine. Totowa NJ: Humana Press.

Eingeladene Vorträge

Burkhard Ludewig

Mouse models of cardiovascular immunopathology
 Institut für Pathologie, Universität Bern, 22.01.2003

Mathematical modeling of dendritic cell-cytotoxic T lymphocyte interaction
 2. ESTI Meeting, Universität zu Köln, 08.10.2003

Dendritic cell migration and survival
 Institut für Pathologie, Universität Bern, 22.10.2003

Transgenic mouse models for cardiovascular immunopathology
 Department Forschung, Universität Basel, 04.12.2003

Dendritic cell migration and survival
 Institut für Anatomie, Universität Zürich, 17.12.2003

Dendritic cell migration and survival
 Institut für Anatomie/SFB Symposium, Universität Lübeck, 1.7.2004

Inflammatory diseases of the cardiovascular system
 Graduiertenkolleg, Universität Konstanz, 4.7.2004

Essential parameters regulating DC-driven CTL activation
 1. Walberberg Meeting, Bonn, 15.-16.7. 2004

Beyond fat and cholesterol: immunopathogenesis of atherosclerosis
 Institut für Klinische Chemie, Zürich, 29.7. 2004

Essential parameters regulating DC-driven CTL activation
 Ludwig Institut for Cancer Research, Lausanne, 7.9.2004

Immunopathological basis of atherosclerosis
 1. Deutscher Atherosklerose Kongress, Leipzig, 30.9.-2.10.2004

Adenovirus-induced peripheral tolerance
 Immunology meeting Boldern, Männedorf, 11.10.2004

Volker Thiel

Coronavirus Reverse Genetic Systems

SARS Workshop des Chinesisch-Deutschen Zentrums für Wissenschaftsförderung in Peking, China. (Mitglied der Delegation der deutschen Forschungsgemeinschaft, DFG). 03.06. – 04.06.2003

Mechanisms and Enzymes Involved in SARS Coronavirus Genome Expression

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesamt für Sera und Impfstoffe, Langen, Deutschland. 25.06.2003

SARS Coronavirus Genome Organization

Institut für Virologie, Justus Liebig Universität, Giessen, Deutschland. 26.08.2003

SARS Coronavirus Genome Expression and Coronavirus Reverse Genetics

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universität Freiburg, Deutschland. 24.11.2003

Mouse Hepatitis Virus Reverse Genetic System

Leiden University Medical Center, University of Leiden, Niederlande. 23.12.2003

Molecular Biology of Coronaviruses

Institut für Virologie, Universität Wien, 23.06.2004

Molekulare Biologie des SARS Coronavirus

Graduiertenkolleg "Molekulare Veterinärmedizin" an der Justus-Liebig-Universität Giessen, Deutschland. 16.07.2004

Coronavirus Genome Organization – a Guideline to Combat Coronavirus Infections

International Symposium "Molecular Aspects and Prevention of SARS", Foundation Ramón Areces, Madrid, Spanien. 18-19.10.2004

Coronavirus replication and reverse genetics

Institut für Virologie, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, 26.11.2004

Coronavirus reverse genetics: applications and perspectives

Seminarreihe "Aktuelle Probleme der Immunologie und Virologie", Institut für Medizinische Virologie, Universität Zürich, 14.12.2004

KongressbeiträgeP. Krebs

Molecular dissection of autoimmune B cell responses in experimental myosin-induced myocarditis

Wolfsberg meeting of Swiss Immunology PhD students. 21.03.2003 (Vortrag)

Kurrer, M., P. Krebs, B. Ludewig

Molecular dissection of autoimmune B cell responses in experimental myosin-induced myocarditis. SGAI meeting, St. Gallen, 27-28.03.03 (Poster)

Scandella, E., Y. Men, S. Gillessen, R. Förster, M. Groettrup

PGE2 modulates CCL19/CCL21-induced signal transduction and migration of monocyte-derived dendritic cells

SGAI meeting, St. Gallen. 27-28.03.03 (Poster)

Bocharov, G., R.M. Anderson, T. Junt, P. Krebs, B. Metters, N.J. Ford, H. Hengartner, R.M. Zinkernagel,

B. Ludewig

Understanding the 'control' parameters of the DC based immunotherapy using a mathematical model.

SGAI meeting, St. Gallen, 27-28.03.03 (Poster)

Thiel V., S.G. Siddell, and J. Ziebuhr

Generation and analysis of coronavirus replicase gene mutants using reverse genetics

24. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, Deutschland. 26.03. – 29.03.2003 (Vortrag)

Thiel, V., J. Herold, B. Schelle, S.G. Siddell

A reverse genetic system for Coronaviruses based on vaccinia virus cloning vectors.

24. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Berlin, Deutschland. 26.03. – 29.03.2003 (Poster)

Thiel V., J. Herold, B. Schelle, S.G. Siddell

A reverse genetic system for coronaviruses using vaccinia virus cloning vectors.

IXth International Symposium on Nidoviruses Egmond aan Zee, Niederlande. 24.05. – 29.05.2003 (Poster)

Wentworth, D.E., V. Thiel, S.G. Siddell, K.V. Holmes
Rapid removal of foreign RNA inserts from the genome of HCoV-229E. IXth International Symposium on Nidoviruses Egmond aan Zee, Niederlande. 24.05. – 29.05.2003 (Poster)

Thiel V., N. Karl, B. Schelle, P. Disterer, I. Klagge, and S.G. Siddell.
Multigene RNA vectors based on coronavirus transcription.
Workshop "Gentherapie und Vektoren" der deutschen Gesellschaft für Virologie, Schloss Zeilitzheim, Deutschland. 22.09. – 24.09.2003 (Vortrag)

Bocharov, G., A.Bertoletti, P.Klenerman, T.Junt, P.Krebs, T.Luzyanina, C.Fraser, R.M.Anderson, B. Ludewig
Modelling and experimental approaches in understanding virus persistence. Meeting of the German society of immunology, Berlin. 24.-27.09.2003 (Poster)

Krebs P., B. Ludewig
Functional paralysis of cytotoxic T cells following immunization with recombinant adenovirus.
Meeting of the German society of immunology, Berlin. 24-27.09.2003 (Poster)

Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig.
Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus.
SGAI meeting Genf, 15.-17.3. 2004 (Poster)

Thiel, V., R. Maier, and B. Ludewig
Coronavirus-based multigene vaccine
SGAI meeting Genf, 15.-17.3. 2004 (Poster)

Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig.
Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus.
Keystone meeting, Taos, New Mexico, 25.-30.03.04 (Vortrag und Poster)

Junt, T., Scandella E., R. Förster, S. Krautwald, T. Dumrese, M. Lipp, R. M. Zinkernagel, H. Hengartner and B. Ludewig. Impact of CCR7 on function and distribution of antiviral effector and memory CTL. J. Immunol. Keystone Symposia, Immune Evasion, 25.-30.3.2004 (Vortrag)

Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig.
Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus.
Wolfsberg meeting, 31.03.-02.04.04 (Vortrag)

Thiel V., K.A. Ivanov, A. Putics, T. Hertzig, B. Schelle, S. Bayer, B. Weißbrich, E.J. Snijder, H. Rabenau, H.W. Doerr, A.E. Gorbalenya, J. Ziebuhr.
Mechanisms and enzymes involved in SARS coronavirus genome expression
63rd Annual Assembly of the Swiss Society for Microbiology, Lugano. 11.-12.03.2004 (Poster)

Hertzig T., E. Scandella, B. Schelle, S.G. Siddell, B. Ludewig, and V. Thiel.
Rapid and Biosafe Identification of Coronavirus Replicase Inhibitors
63rd Annual Assembly of the Swiss Society for Microbiology, Lugano. 11.-12.03.2004 (Poster)

Hertzig T., E. Scandella, B. Schelle, S.G. Siddell, B. Ludewig, and V. Thiel.
Rapid and biosafe identification of coronavirus replicase inhibitors
25. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie, Tübingen, Deutschland. 17.-20.03.2004 (Vortrag)

Thiel, V., R. Maier, and B. Ludewig
Coronavirus-based multigene vaccine
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie, Tübingen, 17.03.-20.03.2004 (Poster)

Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig.
Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus.
Mainz, Cancer Immunotherapy Meeting, 06.-07.05.04 (Vortrag)

Ludewig, B., P. Krebs, H. Metters, Ö. Türeci, and U. Sahin
Molecular characterization of virus-induced autoantibody responses
Cancer Immunotherapy Meeting, Mainz, 06.-07.05.04 (Poster)

Thiel V., A.E. Gorbalenya, B. Schelle, S.G. Siddell, and John Ziebuhr.

Dissection of the Coronavirus replicase by reverse genetics: a peculiar interplay between two proteinase paralogs

IXth International Symposium on Nidoviruses Egmond aan Zee, Niederlande. 24.05. – 29.05.2003 (Vortrag)

Thiel V., T. Hertzog, E. Scandella, B. Schelle, J. Ziebuhr, S.G. Siddell, and B. Ludewig.

Selectable coronavirus replicon RNA for the rapid and biosafe identification of coronavirus replicase inhibitors

7th International Symposium of Positive Strand RNA Viruses, San Fransico, 27.05.–01.06.2004 (Poster)

Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig.

Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus.

ENII meeting, Les Embiez, 26.-29.5.2004 (Vortrag)

Krebs, P., E. Scandella, B. Odermatt, and B. Ludewig.

Rapid functional exhaustion and deletion of cytotoxic T lymphocytes following immunization with recombinant adenovirus.

International Congress of Immunology, 19.-23.7.2004 (Vortrag)

Hertzog T., E. Scandella, B. Schelle, J. Ziebuhr, B. Ludewig, S.G. Siddell, and V. Thiel

Selectable coronavirus replicon RNA for the rapid and biosafe identification of coronavirus replicase inhibitors

2nd European Congress of Virology Eurovirology, Madrid, Spain. 05.-09.09.2004 (Vortrag)

Wissenschaftliche Gutachtertätigkeit

Burkhard Ludewig

Nature Reviews in Immunology

Proc. Natl. Acad. Sciences U.S.A.

Blood

Journal of Immunology

European Journal of Immunology

Journal of the American College of Cardiology

Vaccine

Expert opinion on biological therapy

Schweizerischer Nationalfonds (Einzelanträge und Förderungsprofessuren)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (Einzelanträge und SFB)

Oestereichischer Fonds für wissenschaftliche Forschung (Einzelanträge und SFB)

Dutch Cancer Society

Joint Research Council, University of Antwerp

Volker Thiel

Journal of General Virology

Biochemistry

Cellular and Molecular Life Sciences

Expert Opinion on Biological Therapy

Journal of Virological Methods

Temporary Advisor at the WHO Consultation on "Needs and Opportunities for SARS Vaccine Research and Development", 31.10.-01.11.2003, Genf.

Elke Scandella

European Journal of Hematology

5. Aus- und Weiterbildung

Gastvorträge am KSSG im Rahmen der Weiterbildung "Experimentelle Medizin"

- 24.1.03 "Coronaviruses as therapeutic and prophylactic vectors"
Dr. Volker Thiel, Institut für Virologie, Würzburg
- 28.2.03 "Pathogenesis of inflammatory bowel disease"
Dr. Andrew MacPherson, Institute of Experimental Immunology, Zürich
- 25.4.03 "Induction of protective immune responses against prion disease"
Dr. Frank Heppner, Institute of Neuropathology, Zürich
- 23.5.03 "New perspectives in HIV treatment"
Prof. Dr. Annette Oxenius, Institute of Microbiology, ETHZ, Zürich
- 27.6.03 "Role of tumor necrosis factor in gut pathology"
Prof. Dr. Christoph Müller, Institute of Pathology, Bern
- 25.7.03 "Inflammatory chemokines"
Dr. Brigitte Dorner, Robert-Koch-Institut, Berlin
- 19.9.03 "Cytokine memories for IL-4 and IL-10 in T helper lymphocytes."
Dr. Max Löhning, Institute of Experimental Immunology, Zürich
- 24.10.03 "Plasmacytoid dendritic cells and viral infections"
Dr. Ulrich Kalinke, Paul Ehrlich Institut, Frankfurt
- 28.11.03 "Autoimmune mechanisms in multiple sclerosis"
Dr. Jon Laman, Erasmus University, Rotterdam
- 5.12.03 "Coxsackievirus B3 infection in myocarditis "
Dr. Andreas Henke, Institute of Virology, Jena
- 30.1.04 "B cell-mediated peripheral tolerance"
Dr. Ari Waisman, Institute for Genetics, University of Cologne
- 20.2.04 "Neonatal T cell indifference and adult autoimmunity"
Dr. Daniel Pinschewer, Institut für Exp. Immunologie, USZ
- 5.3.04 "Role of CCR7 in solid organ transplantation"
Prof. Dr. Matthias Hoffmann, Medizinische Hochschule Hannover
- 26.3.04 "Defining tumor antigens for immunotherapy"
PD Dr. Dirk Jaeger, Onkology, USZ
- 30.4.04 "What's new about allergy?"
Dr. Kathy McCoy, Institut für Experimentelle Immunologie, USZ
- 28.5.04 "Lentiviral Vectors: Candidate Vaccines for T Cell-Mediated-Immune-Therapy of Cancer"
Dr. Christoph Esslinger, PUK,Zürch / LICR,Lausanne
- 25.6.04 "Why do we need cross-presentation?"
Prof. Dr. Christian Kurts, Universität Bonn
- 11.8.04 "On the role of CD27 in antiviral immunity"
Prof. Dr. Adrian Ochsenbein, Inselspital Bern
- 27.8.04 "Molecular pathology of Legionella infection"
Prof. Dr. Hubert Hilbi, ETH Zürich
- 10.9.04 "How viruses conteract the interferon system"
Dr. Friedemann Weber, Institut für Virologie, Freiburg/Brsg.
- 17.9.04 "Experimental models for multiple sclerosis"
Prof. Dr. Burkhard Becher, Neurology, USZ
- 5.11.04 "Langerhans cell migration"
Dr. Patrizia Stoitzner, Dermatologie, Universität Innsbruck
- 12.11.04 "Virus-induced regulatory T cells"
Prof. Ulf Dittmer, Universität Essen
- 26.11.04 "Morbillivirus neurovirulence"
Dr. Paul Duprex, University of Belfast
- 17.12.04 "A molecular approach to the control of coronavirus disease"
Prof. Stuart Siddell, University of Bristol

Oeffentliche Vorträge im Rahmen des "Immuntherapeutischen Symposiums" am 29.10.2004

- PD Dr. Oezlem Türeci, Universität Mainz
"Discovery strategies for tumor-specific antigens"

Prof. Dr. Christoph Müller, Universität Bern

"Phenotypic and functional diversity of CD8 T cells"

PD Dr. Burkhard Ludewig, KSSG St. Gallen

"Essential parameters for optimal CTL induction by dendritic cells"

Dr. Silke Gillessen, KSSG, St. Gallen

"Dendritic cell-based immunotherapy of prostate carcinoma"

Dr. Daniel Speiser, Ludwig Institut, Lausanne

"Evaluation of melanoma vaccines with molecularly defined antigens by ex vivo monitoring of tumor-specific T cells"

Dr. Ulrich Kalinke, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

"Role of type I interferons in tumor immunity"

Prof. Dr. Thomas Blankenstein, Max Delbrück Zentrum, Berlin

"The role of tumor stroma for tumor rejection"

Vorträge bei Weiterbildungsveranstaltungen im KSSG

Burkhard Ludewig

Immuntherapie von Tumoren: viel Fiction, wenig Science?

Oncolunch, DIM, 12.3.2004

Burkhard Ludewig

Jenseits von Fett und Cholesterin: Ursachen der Arterienverkalkung

Oeffentlicher Vortrag am KSSG, 8.6.2004,

Volker Thiel

Epidemiologie und Biologie des SARS-Erregers

Oeffentlicher Vortrag (Aerztefortbildung) am KSSG, 29.04.2004

Universitäre Vorlesungen und Kurse

Burkhard Ludewig

Universität Zürich, Vorlesung Nr. 1141, Sommersemester 2003

Immunpathologisches Kolloquium für Doktorierende und Assistierende

Modul "Antigen präsentierende Zellen" im Rahmen des 36. Postgraduierten Kurses in Experimenteller Medizin, Universität Zürich, 13.5.2003

Universität Zürich, Vorlesung Nr. 1140, Wintersemester 2003/2004

Immunologische Grundlagen der Krankheitsentstehung - themenzentrierte Blockseminare für Doktorierende und Assistierende

Universität Zürich, Vorlesung Nr. 1186, Sommersemester 2004

Immunpathologisches Kolloquium für Doktorierende und Assistierende

Modul "Antigen präsentierende Zellen" im Rahmen des 37. Postgraduierten Kurses in Experimenteller Medizin, Universität Zürich, 12.5.2004

Universität Zürich, Vorlesung Nr. 1128, Wintersemester 2004/2005

Immunologische Grundlagen der Krankheitsentstehung - Mittagsseminar für Doktorierende und Assistierende