



Tätigkeitsbericht

2008/2009

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

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
Management Summary	3
1. Medizinisches Forschungszentrum	
1.1 Allgemeine Situation	4
1.2 Mitarbeitende	4
1.3 Tätigkeiten	4
1.4 Ziele für die nächsten Jahre	6
2. Clinical Trials Unit	
2.1 Allgemeine Situation	7
2.2 Mitarbeitende	7
2.3 Infrastrukturprojekte	7
2.4 Studiensupport	8
3. Institut für Immunbiologie	
3.1 Allgemeine Situation	9
3.2 Mitarbeitende	9
3.3 Forschungsprojekte	10
3.4 Veröffentlichungen und Präsentationen	11
4. Experimentelle Onkologie	
4.1 Allgemeine Situation	16
4.2 Mitarbeitende	16
4.3 Forschungsprojekte und klinische Studien	16
4.4 Veröffentlichungen und Präsentationen	17
5. Labor Rheumatologie	
5.1 Allgemeine Situation	19
5.2 Mitarbeitende	19
5.3 Forschungsprojekte	19
5.4 Veröffentlichungen und Präsentationen	19
6. Labor Infektiologie	
6.1 Allgemeine Situation	21
6.2 Mitarbeitende	21
6.3 Forschungsprojekte mit Laborverbindung	21
6.4 Veröffentlichungen und Präsentationen	22
7. Aus- und Weiterbildung	23

Management Summary

Durch den steigenden Wettbewerb im Gesundheitsmarkt steigen die Ansprüche an die Behandlungsstandards stetig. Exzellenz in Forschung und Lehre ist dabei eine wesentliche Grundlage für die Verbesserung der Patientenversorgung in allen Bereichen der Medizin. Am Kantonsspital St. Gallen wird aktiv geforscht, um den Patienten die Behandlungsmethoden zukommen zu lassen, die dem neuesten Stand des Wissens entsprechen.

Am Kantonsspital St. Gallen bestand seit dem Jahr 1996 mit der Laborforschungsabteilung eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung, die neue Forschungsansätze und –methoden erfolgreich etabliert hat. Auf Beschluss der Geschäftsleitung und der Chefärztekonzferenz des Kantonsspitals St. Gallen und mit Genehmigung des Verwaltungsrats wurde im Jahr 2008 mit der Reorganisation der Laborforschungsabteilung in das medizinische Forschungszentrum (MFZ) am Kantonsspital St. Gallen begonnen. Zu den neu etablierten Forschungseinrichtungen des MFZ gehören das Institut für Immunbiologie (vormals Laborforschungsabteilung) und die Clinical Trials Unit (CTU). Seit Juni 2009 schaffen und unterhalten diese beiden permanenten Einrichtungen des MFZ Strukturen und Schnittstellen, um translationale medizinische Forschung (d.h. die direkte Uebersetzung neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse in die klinische Anwendung am Patienten sowie die Herleitung neuer wissenschaftlicher Fragestellungen und Strategien aus klinischen Beobachtungen am Krankenbett) am Kantonsspital zu fördern.

Ein wesentliches Qualitätsmerkmal für erfolgreiche Forschung ist die Einwerbung von kompetitiven Drittmitteln. Das Kantonsspital St. Gallen unterhält als einziges nicht-universitäres Spital der Schweiz eine vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) teilfinanzierte CTU. SNF Beiträge wurden ebenfalls für individuelle Forschungsprojekte an Prof. Dr. Driessen, Prof. Dr. Ludwig und PD Dr. Thiel vergeben. Zudem sind SNF-Mittel für ein Verbundforschungsprojekt (Sinergia), ein Infrastrukturprojekt (R'Equip) und als Weiterbildungsstipendien für Mitarbeitende des MFZ vergeben worden. Neben den SNF-Beiträgen wird die wissenschaftliche Arbeit am MFZ durch Mittel aus dem 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission und verschiedenen Stiftungen finanziert. In den Jahren 2008 und 2009 wurden die Ergebnisse der Forschungsprojekte von den Mitarbeitenden des MFZ (CTU und Immunbiologie) in 30 Originalarbeiten publiziert oder zur Veröffentlichung angenommen. Weiterhin wurden Übersichtsarbeiten in Journalen wie Nature Reviews Immunology veröffentlicht.

Für die klinische Forschungsarbeit am Kantonsspital St. Gallen wird durch die CTU professionell in allen wesentlichen Bereichen Hilfestellung geleistet. Auf Antrag an die interdisziplinär besetzte CTU-Kommission kann die CTU klinische Projekte in allen Phasen der Studie unterstützen.

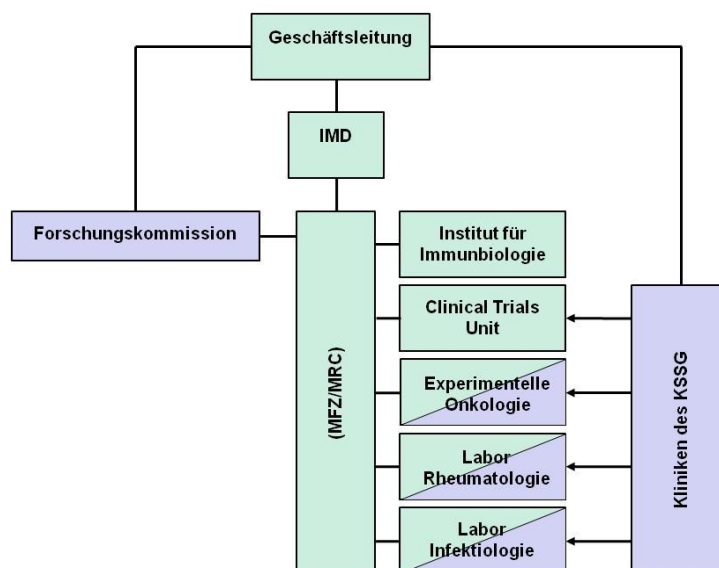
Um die patientenorientierte translationale Forschung am Kantonsspital St. Gallen weiter zu fördern, wurden am MFZ drei weitere Forschungseinheiten etabliert. Aus der onkologischen Klinik wurde mit dem Labor für Experimentelle Onkologie ein Forschungslabor für translationale Onkologie eingerichtet. Die Fachbereiche Rheumatologie und Infektiologie nutzen die im MFZ etablierte Infrastruktur, um klinische Fragestellungen mittels moderner Labortechnik zu untersuchen.

1. Medizinisches Forschungszentrum

1.1 Allgemeine Situation

Das Kantonsspital St.Gallen ist mit rund 900 Betten das sechstgrösste - und grösste nicht-universitäre - Spital der Schweiz. Neben Grundversorgungsaufgaben für die Bevölkerung der Region St. Gallen übernimmt das Kantonsspital St. Gallen Zentrumsfunktionen für die Einwohnerinnen und Einwohner der Ostschweiz. Zudem nimmt das Kantonsspital St. Gallen umfangreiche Bildungs- und Forschungsaufgaben wahr.

Im Jahr 2009 wurde mit dem medizinischen Forschungszentrum (MFZ) am Kantonsspital St.Gallen eine interdisziplinäre Forschungseinrichtung geschaffen. Zu den permanenten Forschungseinrichtungen des MFZ gehören die Clinical Trials Unit (CTU) und das Institut für Immunbiologie. Die vom Schweizerischen Nationalfonds (SNF) geförderte CTU ist eine interdisziplinäre „core facility“, welche alle Aspekte der klinischen Forschung am KSSG sowie die Ausbildung in diesem Bereich professionell unterstützt. Das Institut für Immunbiologie (vormals Laborforschungsabteilung) führt biomedizinische Grundlagenforschung zu den Themen Infektionsimmunologie, Immunpathologie und molekulare Virologie durch. Diese beiden permanenten Einrichtungen



des MFZ schaffen und unterhalten Strukturen und Schnittstellen, um die Translation von Forschungsergebnissen aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung und vice versa zu ermöglichen. Die nebenstehende Grafik illustriert die Strukturen des MFZ und die organisatorische Einbindung im Departement interdisziplinäre medizinische Dienste (IMD). Als Aufsichtsgremium über die Tätigkeiten des MFZ fungiert die Forschungskommission, die von der Geschäftsleitung im Einvernehmen mit der Chefärztekongferenz am 1. Juli 2009 den Auftrag erhalten hat, die Koordination und Qualitätssicherung der grundlagen- und klinikorientierten Forschungsaktivitäten zu übernehmen.

1.2 Mitarbeitende

Zur Leitung des Medizinischen Forschungszentrums gehörten im Dezember 2009 die folgenden Mitarbeitenden:

Name	Funktion	Stellen %	Finanzierung
Prof. Dr. Burkhard Ludewig	Leiter	100	IMMBIO
Ursula Kocher	Sekretariat	50	MFZ
Dr. Reinhard Maier	Wissenschaftler	50	MFZ

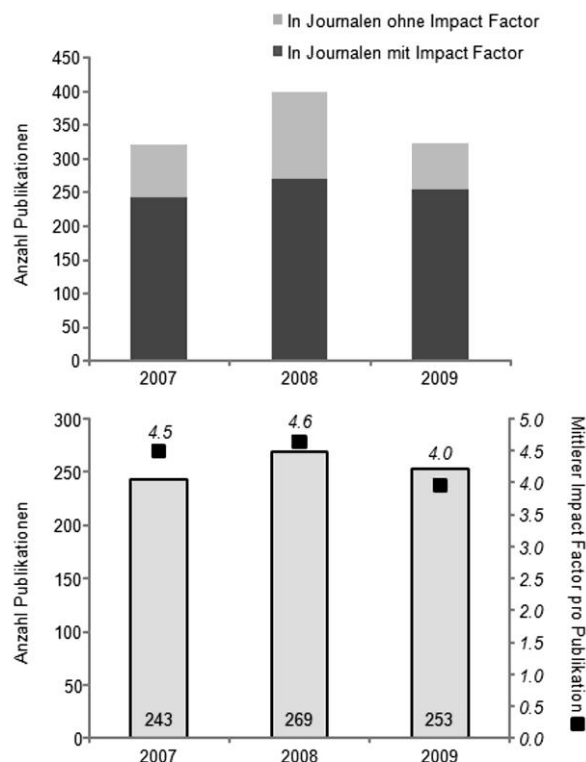
1.3 Tätigkeiten

Mit der Schaffung des MFZ sind die organisatorischen Voraussetzungen geschaffen worden, um die Qualität in Forschung und Lehre am Kantonsspital weiter zu verbessern. Zu dem **Querschnittsaufgaben** der Leitung des MFZ gehören insbesondere:

- Koordination des Betriebs des MFZ
- Erstellung und Ueberwachung der Standard Operating Procedures, die für den ordentlichen Betrieb der Grundlagenforschung nötig sind (Biosicherheit, Tierversuche, C-Labor etc.)
- Führen des Sekretariats der Forschungskommission
- Etablierung und Betreuung der Forschungs- und Studiendatenbank

Die medizinische Forschung ist die Grundlage für die Verbesserung der Behandlungsstandards in allen Bereichen der Medizin. Am Kantonsspital St. Gallen wird aktiv geforscht, um den Patienten die Behandlungsmethoden zukommen zu lassen, die dem neuesten Stand des Wissens entsprechen. Damit Patienten und Forschende sich über die am Kantonsspital St. Gallen erzielten Forschungsergebnisse informieren können, wurde vom MFZ eine **Forschungs- und Studiendatenbank** eingerichtet, die unter der Internetadresse www.forschung.kssg.ch zu finden ist. In dieser Datenbank sind neben den wissenschaftlichen Publikationen der Forschenden am Kantonsspital St. Gallen auch detaillierte Informationen zu aktuellen Forschungsprojekten und klinischen Studien zu finden.

Die Auswertung der in die Forschungs- und Studiendatenbank eingetragenen Daten hat ergeben, dass die Forschenden des Kantonsspitals St. Gallen im Jahr 2009 mehr als 300 wissenschaftliche Artikel veröffentlicht haben. Die nebenstehende Grafik zeigt, dass ähnlich hohe Publikationsleistungen auch in den vorangegangenen Jahren erzielt wurden. Von den insgesamt 322 Veröffentlichungen im Jahr 2009, wurden 253 Beiträge in Journalen mit Impact Factor publiziert. Der Impact Factor einer Fachzeitschrift gibt an, wie oft, im statistischen Mittel, ein Artikel aus dieser Zeitschrift von anderen Forschenden zitiert wird. Das heisst, ein höherer Impact Factor bedeutet ein höheres Ansehen der Fachzeitschrift und damit einen höheren Wert der einzelnen Publikation. Der Impact Factor wird im Journal Citation Report® von Thomsen Reuters veröffentlicht. Für die Berechnung des mittleren Impact Factors der Publikationen des Kantonsspitals St. Gallens wurden Daten des Journal Citation Reports® aus dem Jahr 2007 verwendet. Die Analyse aller Publikationen des Jahres 2009 in Journalen mit Impact Factor ergab einen mittleren Wert von 4.0, der damit leicht unter den Werten der beiden Vorjahre liegt. Die Auswertung der Publikationsdaten nach Departementen zeigt, dass in allen Disziplinen intensiv geforscht und publiziert wird. Grosse Departemente, wie die Innere Medizin (Dept. I), steuern den Grossteil zur Publikationsleistung am Kantonsspital St. Gallen bei. Detaillierte Auswertungen zu einzelnen Departementen und Fachbereichen können beim MFZ angefordert werden.



Um innovative Projekte aus den Bereichen klinische Forschung oder Grundlagenforschung am Kantonsspital St. Gallen zu fördern, wurde im Juli 2009 der **Fonds des Medizinischen Forschungszentrums** eingerichtet (MFZ-Fonds). Beiträge aus diesem Fonds sollen innovativen Projekten im Sinne einer Anschubfinanzierung den Start erleichtern. Über die Vergabe von MFZ-Fondsmitteln entscheidet die Forschungskommission des Kantonsspitals St. Gallen. Dem MFZ-Fonds werden die sogenannten Overheadanteile aus zweckgebundenen Drittmitteln für die Durchführung von Forschungsprojekten zugewiesen. Dem MFZ-Fonds fliessen in der Regel Overheadanteile in der Höhe von 5% der direkten Fördermittel zu. Durch diesen Mechanismus können über bereits bestehende erfolgreiche Forschungsaktivitäten neue Forschungsrichtungen etabliert werden.

Auf gemeinsame Initiative der Schweizerischen Akademie der medizinischen Wissenschaften (SAMW) und des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) war 2007 ein Programm für den Aufbau und die Förderung von sechs „**Clinical Trials Units**“ in der Schweiz ausgeschrieben worden. Das Ziel dieses Programms ist es, in der Schweiz eine qualitativ hochwertige Netzwerkstruktur zu schaffen, welche alle wesentlichen wissenschaftlichen, administrativen und regulatorischen Aspekte der klinischen Forschung effizient auf professionellem Niveau unterstützt. Dies soll langfristig dazu beitragen, dass die Schweiz als Forschungsstandort im Bereich der klinischen Forschung eine ähnlich international kompetitive Position behauptet wie in der biomedizinischen Grundlagenforschung. Der Antrag von Prof. C. Driessen an den SNF zum Aufbau einer Clinical Trials Unit am Kantonsspital St. Gallen wurde vom SNF angenommen und mit 1.1 Mio SFr zunächst auf drei Jahre seit Januar 2009 unterstützt. Am 1.3.2009 wurde die (CTU) am Kantonsspital St. Gallen als eigenständige Organisationseinheit innerhalb des MFZ eröffnet.

Die Trägerschaft der sechs vom SNF geförderten CTUs (die Universitätsspitaler in Basel, Bern, Genf, Lausanne, Zürich und das Kantonsspital St. Gallen), die SAMW und das Collège des Doyens hat sich im August 2009 als **Swiss Clinical Trial Organisation** (SCTO, www.scto.ch) organisiert. Als Verein nimmt die SCTO die Stellung als zentrale Kooperationsplattform für patientenorientierte klinische Forschung in der Schweiz ein. Das oberste Ziel der SCTO ist, die klinische Forschung in der Schweiz bezüglich Innovation und Qualität im internationalen Wettbewerb attraktiv und konkurrenzfähig zu gestalten. Als Präsident der SCTO ist Prof. Peter Meier-Abt, Vizepräsident der SAMW, gewählt worden. Prof. B. Ludewig ist als Vertreter des Kantonsspitals St. Gallen im Vorstand der SCTO vertreten.

Neben der CTU gehört das **Institut für Immunbiologie** zu den permanenten Einrichtungen des MFZ. Im Institut für Immunbiologie wird biomedizinische Forschung durchgeführt. Diese Forschungsaktivitäten werden zum grossen Teil durch kompetitive Drittmittel finanziert (u.a. Schweizerischer Nationalfonds, 6. und 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission). Die Gruppenleiter am Institut für Immunbiologie, Prof. Dr. Ludewig und PD Dr. Thiel, sind akademisch mit Institutionen und Einrichtungen der Universität und der ETH Zürich verbunden. PD Dr. Thiel und Prof. Dr. Ludewig erfüllen Lehraufträge an beiden Hochschulen in Zürich. Die Ausbildung von naturwissenschaftlichen Doktoranden am Institut für Immunbiologie erfolgt über das Programm Microbiology & Immunology der Life Science Zürich Graduate School (www.lszgs.ch).

Um die patientenorientierte translationale Forschung am Kantonsspital St.Gallen weiter zu fördern wurden am MFZ drei Forschungseinheiten etabliert. Aus der onkologischen Klinik wurde mit dem **Labor für Experimentelle Onkologie** ein Forschungslabor für translationale Onkologie eingerichtet. Dazu ist die an der Universität Tübingen schon etablierte Arbeitsgruppe von Prof. Ch. Driessen an das Kantonsspital St.Gallen in dort neu ausgestattete Laborräume gewechselt. Prof. Driessen widmet sich neben seiner Tätigkeit als Leiter der CTU auch der Grundlagen- und translationalen Forschung im Bereich Proteasenbiologie.

Die Fachbereiche **Rheumatologie** und **Infektiologie** nutzen die im MFZ etablierte Infrastruktur, um Lymphozyten und myeloische Zellen (Subgruppen von Lymphozyten, T-regulatorische Zellen, T-Zellaktivierung, Aktivierung von Monozyten) mittels Durchflusszytometrie und anderen Techniken zu untersuchen. Die entsprechenden Protokolle und Routinen werden durch Dr. Maier an die Mitarbeitenden der beiden Labore weitergegeben. Der im Jahr 2008 angeschaffte 6-Farben-Durchflusszytometer wird für diese komplexen Untersuchungen genutzt.

1.4 Ziele für die nächsten Jahre

Das Kantonsspitals St. Gallen hat sich als Zentrumsspital mit Angeboten auf universitärem Niveau positionieren können. Der weitere Ausbau der Forschungsaktivitäten am Kantonsspital St. Gallen wird vom MFZ durch folgende kurz- und mittelfristige Massnahmen unterstützt:

- Der Ausbau der Forschungsinfrastruktur mit Einrichtung von neuen Laborräumen und Arbeitsabläufen hat eine substantielle Ueberarbeitung des Sicherheitskonzepts gemäss Einschlussverordnung nötig gemacht. Ziel: Begehung und Abnahme des Sicherheitskonzepts durch die Ostschweizer Fachstelle für Biologische Sicherheit in Q2/2010
- Die Äufnung des MFZ-Fonds konnte nur langsam erfolgen, da die erforderlichen Schnittstellen zwischen Kliniken, Departement Finanzen und MFZ noch nicht etabliert waren. Ziel: Optimierung der Abläufe im Bereich Overheadverwaltung bis Q4/2010.
- Ausschreibung eines ersten MFZ-Fonds-Beitrags für ein innovatives Forschungsprojekt in Q3/2010 mit Begutachtung/Zusprache im Q4/2010.
- Die Eidg. Materialprüfungs- und Forschungsanstalt (EMPA) unterhält in St. Gallen Programme zum Thema „Materialien und Systeme zum Schutz und Wohlbefinden des menschlichen Körpers“. Zusammenarbeiten mit der EMPA St. Gallen und dem Kantonsspital St. Gallen bestehen auf verschiedenen Ebenen. Ziel: Erfassung und Festlegung von gemeinsamen Interessen und Förderung von gemeinsamen Projekten
- Die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Kliniken und den Laboren des MFZ soll durch die Etablierung von neuen Technologien weiter voran gebracht werden. Dies soll über u.a. durch Zusammenarbeiten im Bereich Genomics mit dem Fachbereich Pneumologie und im Bereich konfokale Mikroskopie mit dem Institut für Pathologie erreicht werden.

2. Clinical Trials Unit

2.1 Allgemeine Situation

Klinische Forschung hat sich in den vergangenen Jahren zu einer hochspezialisierten eigenen Disziplin entwickelt, welche hohe Anforderungen in puncto Ausbildung, Personalressourcen, Logistik und Administration stellt. Die früher übliche Forschung des Kliniklers „nebenbei“ in kleinen, meist unizentrischen Projekten ist heute kaum noch durchführbar weil sie in der Regel weder den gültigen wissenschaftlichen, noch den ethischen und regulatorischen Standards entspricht. Dadurch wird insbesondere die von der pharmazeutischen Industrie unabhängige klinische Forschung (sogenannte „akademische Forschung“) erheblich erschwert. Gerade auch diese akademische Forschung scheint jedoch besonders notwendig, um die vorhandenen diagnostischen und therapeutischen Verfahren und damit auch die limitierten finanziellen Ressourcen des Gesundheitssystems optimal und durchaus kritisch zum Wohl des Patienten einzusetzen.

Das Kantonsspital St.Gallen bietet als überregionales Tertiärzentrum neben der Grundversorgung hochspezialisierte Medizin auf universitärem Niveau an. Die aktive Beteiligung an klinischer Forschung ist dazu in mehrerer Hinsicht eine strategisch notwendige Voraussetzung: im Rahmen der Spitzenmedizin ermöglicht klinische Forschung Patienten und Spezialisten den Zugang zu neuesten und zukünftigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren, für die Grundversorgung stellt die Teilnahme an klinischer Forschung einen der wichtigsten unabhängigen prädiktiven Qualitätsparameter dar, und für die Positionierung eines Zentrumsspitals als Leistungsträger und attraktiver Arbeits- und Ausbildungsplatz in der Konkurrenz mit anderen nationalen und internationalen Zentren ist leistungsfähige klinische Forschung unverzichtbar. An den meisten Fachabteilungen des KSSG wird daher seit längerer Zeit aktiv klinische Forschung betrieben, einige Fachabteilungen haben in diesem Bereich seit Jahren eine nationale Spitzenstellung inne. Bisher fehlte jedoch am KSSG eine Struktur, in welcher die speziellen Bedürfnisse der klinischen Forschung in verschiedenen Fachbereichen zusammengeführt werden, Synergien generiert und genutzt werden, und welche Personal, Infrastruktur und know how für die klinische Forschung auf professionellem Niveau zur Verfügung stellt.

Die Clinical Trials Unit bietet klinischen Forschungsprojekten an allen Fachabteilungen des KSSG eine professionelle Unterstützung in allen wesentlichen Bereichen der Konzeption, Durchführung und Auswertung klinischer Forschungsprojekte. Dazu baut sie einerseits eine spitalübergreifende Infrastruktur für klinische Forschung auf, und unterstützt andererseits konkret individuell Forschungsprojekte in allen Phasen ihrer Durchführung durch Personal, Logistik und know how. Daneben repräsentiert die CTU das KSSG in fachübergreifenden allgemeinen Fragen der klinischen Forschung.

2.2 Mitarbeitende

Mitarbeitende der CTU im Dezember 2009

Name	Funktion	Stellen %	Finanzierung
Prof. Dr. Christoph Driessen	Leiter	50	CTU
Dipl. pharm. ETH Luzia Rüdlinger	Projektleitung	100	CTU/Drittmittel
Dr. Marianne Kraus	Laborleitung	50	CTU
Annelies Algeni	Datenmanagement	80	CTU/Drittmittel
Christina Ahrens	Studienkoordinatorin	70	CTU
Dr. Synove Daneel	Qualitätsmanagement	50	CTU
Petra Frick	Sekretariat	60	Drittmittel
Dr. Sarah Haile	Biostatistik	50	Drittmittel
Brigitte Engler	Studienkoordinatorin	70	Drittmittel
Sigrid Patzl	Studienkoordinatorin	90	Drittmittel
Irene Schneider	Monitorin	70	CTU, ab 1.1.2010

2.3 Infrastrukturprojekte

Die wesentlichen Infrastrukturprojekte werden, wo immer möglich und sinnvoll, in Zusammenarbeit mit dem Netzwerk der CTUs, der Swiss Clinical Trials Organization (SCTO) oder anderer nationaler Netz-

werke durchgeführt, um Ressourcen optimal zu nutzen, den Aufbau von Doppelstrukturen zu vermeiden und zu einer nationalen Harmonisierung beizutragen. Die wesentlichen Projekte sind hier:

- **Aufbau eines Systems von Standard Operating Procedures (SOPs)**
Gemäss den gesetzlichen Rahmenbedingungen (GCP) ist der Sponsor verpflichtet, eine Studie anhand gültiger SOPs durchzuführen. Ein System GCP-konformer SOPs wurde in Kollaboration mit der SCTO erstellt und steht seit dem 31.12.2009 für die Durchführung klinischer Studien zur Verfügung.
- **Swissmedic-zertifizierte Ausbildungskurse in „good clinical practice“**
Jeder Studienarzt muss u.a. eine ausreichende Kenntnis der Regeln der *good clinical practice* nachweisen. Die Swissmedic hat für die verschiedenen aerztlichen Ebenen (Sub-Investigator, Investigator, Sponsor-Investigator) verbindliche Ausbildungsinhalte dazu definiert. Die CTU KSSG hat einen Swissmedic-zertifizierten GCP-Kurs für die Module Sub-Investigator und Investigator aufgebaut und in 2009 über 140 Mitarbeiter in diesem Kurs geschult.
- **Elektronisches Datenmanagement (eCRF)**
Um Studiendaten dezentral über das Internet direkt in Studiendatenbanken einzugeben wird in Zusammenarbeit mit der SCTO und der SAKK das SINATRAS eCRF-System aufgebaut.
- **KSSG Studiendatenbank**
Innerhalb der neu etablierten KSSG Forschungs- Studiendatenbank werden alle klinischen Forschungsprojekte am KSSG in ihren wichtigsten Eckdaten erfasst. Dies ermöglicht erstmals spitalintern eine aktuelle Uebersicht über alle aktiven klinischen Studien sowie die darin behandelten Patienten und dient daneben der öffentlichen Transparenz und Offenlegung aller klinischen Forschungsprojekte gemäss den geltenden Empfehlungen.
- **CTU-Biobank**
Die CTU hat die logistischen und regulatorischen Voraussetzungen geschaffen, um zentral für das KSSG Biobanken zu betreiben. Dabei besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Stiftung Biobank Suisse. Mit der Swiss Lung Biobank, die von Basel nach St.Gallen transferiert wurde, ist die erste Forschungs-Biobank seit kurzem in Zusammenarbeit mit der Abteilung Pneumologie an der CTU KSSG etabliert.
- **CTU-Forschungslabor**
Das CTU-Labor ermöglicht als kleines Standard-Forschungslabor, dass translationale Laborforschungsprojekte als Pilotprojekte dort begonnen werden können, bevor definitive Investitionen für Laborausstattung und -einrichtung für das betreffende Forschungsprojekt gemacht werden müssen. In 2009 wurde dort ein translationales Laborforschungsprojekt der Abteilung Rheumatologie begonnen, das sich mittlerweile als industriegefördertes Drittmittelprojekt in einem permanenten Verfügungslabor des MFZ etablieren konnte.
- **Monitoring**
Die Prozesse und Standards für ein reguläres Studienmonitoring gemäss GCP für die am KSSG durchgeführten Investigator-initiated trials wurden definiert und etabliert

2.4 Studiensupport

Ein Hauptschwerpunkt der Arbeit der CTU ist die projektspezifische Unterstützung von klinischen Forschungsprojekten verschiedener Fachabteilungen. Dies betrifft alle Phasen der Studie von der wissenschaftlichen Planung und dem statistischem Design über das Ausarbeiten eines kompletten Studienprotokolles und dessen Einreichung bei den Behörden, bis zur Koordination der Studiendurchführung, Datenmanagement, Monitoring und Auswertung.

- Im Bereich **Studienkoordination und Dokumentation** haben die Studienkoordinatorinnen der CTU bei über 30 Studienprojekte verschiedener Fachabteilungen mitgearbeitet.
- Ueber 40 Studienprojekte durchliefen einen **wissenschaftlichen Projektreview** der CTU und/oder wurden in regulatorischen Teilaspekten wie z. B. Ethikeinreichung unterstützt. Ein erstes Protokoll einer Investigator-initiierten Studie wurde komplett in Zusammenarbeit mit der CTU ausgearbeitet und von der Ethikkommission genehmigt.
- Es wurde eine wöchentliche **Statistikprechstunde** etabliert und in über 40 Studienprojekten wurden biostatistische Fragestellungen (Design, Fallzahlplanung, Randomisierung, Auswertung) bearbeitet.
- Von der **CTU-Kommission** wurden 17 Studienprojekte beurteilt, von denen 12 Projekten eine Förderung durch CTU-Ressourcen zugesprochen wurde.

3. Institut für Immunbiologie

3.1 Allgemeine Situation

Am Institut für Immunbiologie wird Grundlagenforschung zu den Gebieten (i) kardiovaskuläre Immunpathologie, (ii) dendritische Zellen und Organisation der sekundären lymphatischen Organe und (iii) Biologie der Coronavirusinfektion durchgeführt. Diese Forschungsaktivitäten werden zum grossen Teil durch kompetitive Drittmittel finanziert. In den Jahren 2008 und 2009 erfolgten Zusagen über ca. 1'300'000,- Fr. Hervorzuheben sind hier besonders Beiträge des Schweizerischen Nationalfonds, der im Rahmen eines Sinergia-Projekt eine kooperative Studie zum Thema der Organisation der sekundären lymphatischen Organe fördert. Zudem hat der Schweizerische Nationalfonds einen Beitrag im R'Equip-Programm zugesprochen, um den Erwerb eines konfokalen Laserscanningmikroskops zu unterstützen.

Das Institut für Immunbiologie ist akademisch mit Institutionen und Einrichtungen der Universität und der ETH Zürich verbunden. Dr. Ludewig wurde im April 2008 zum Titularprofessor im Fach Immunpathologie an der VetSuisse Fakultät der Universität Zürich ernannt. Dr. Thiel habilitierte sich im Juni 2008 im Fach Virologie an der VetSuisse Fakultät der Universität Zürich. Dr. Thiel und Dr. Ludewig erfüllen Lehraufträge an beiden Hochschulen in Zürich. Die Ausbildung von naturwissenschaftlichen Doktoranden am Institut für Immunbiologie erfolgt über das Programm Microbiology & Immunology der Life Science Zürich Graduate School.

Neben den Projekten in der Grundlagenforschung führen die Wissenschaftler des Instituts für Immunbiologie auch klinisch-angewandte Projekte mit Forschenden aus den Kliniken des KSSG durch. Das mit den Kliniken für Urologie und Onkologie durchgeführte Projekt "Prostate cancer vaccination" wurde im Jahr 2009 abgeschlossen. Neben dieser Studie konnte die Tumorimpfung mit dendritischen Zellen auch auf den Hautkrebs ausgeweitet werden. Drei klinisch tätige Aerzte arbeiteten in den Jahren 2008 und 2009 am Institut für Immunbiologie. OAmbf Dr. Daniel Engeler, Klinik für Urologie, arbeitet weiterhin mit am Projekt über die Rolle der Endothelzellen in der chronischen Transplantabstossung. Dr. Martin Zinkernagel, Assistenzarzt an der Augenklinik, forschte zum Thema "Virus induzierte Immunpathologie am Auge". OA Dr. Christian Kahlert, Infektiologie, hat Fragen zur Rolle der regulatorischen T-Zellen in Kindern von HIV infizierten Müttern bearbeitet.

3.2 Mitarbeitende

Mitarbeitende am Institut für Immunbiologie im Dezember 2009

Name	Funktion	Stellen %	Finanzierung
Prof. Dr. Burkhard Ludewig	Leiter	100	IMMBIO
PD Dr. Volker Thiel	Gruppenleiter	100	IMMBIO
Rita De Giuli	Leitende Laborantin	100	IMMBIO
Dr. Elke Scandella	Wissenschaftlerin	35	IMMBIO
Dr. Reinhard Maier	Wissenschaftler	50	IMMBIO
Harindra Hewage	Tierpfleger	90	IMMBIO
Annelies Bucheli	Laborhilfe	30	IMMBIO
Marichita Früchtenicht	Laborhilfe	10	Drittmittel
Karin Eugster	Laborantin	100	Drittmittel
Dr. Roland Züst	Wissenschaftler	100	Drittmittel
Dr. Luisa Cervantes-Barragan	Wissenschaftlerin	100	Drittmittel
Dr. Divine Ntoh Makia	Wissenschaftler	100	Drittmittel
Jovana Cupovic	Doktorandin	100	Drittmittel
Veronika Nindl	Doktorandin	100	Drittmittel
Sonja Firner	Doktorandin	100	Drittmittel
Lucas Onder	Doktorand	100	Drittmittel
Monika Nussbacher	Doktorandin	100	Drittmittel
Qian Chai	Doktorandin	100	Drittmittel

Die erfolgreiche Einwerbung von Drittmittel sichert die Beschäftigung von mindestens 10 Mitarbeitern bis Ende 2011. Aufgrund der effizienten Drittmittelinwerbung konnten drei naturwissenschaftliche Doktoranden (Frau Monika Nussbacher, Frau Jovana Cupovic und Frau Qian Chai) angestellt werden. Die Doktorierenden sind in das Programm der Life Science Graduate School Zürich aufgenommen worden und

werden als externe Doktoranden an der ETH Zürich doktorieren. Frau Dr. Beatrice Bolinger hat das Institut für Immunbiologie im April 2009 verlassen und eine vom Schweizerischen Nationalfonds finanzierte Postdoktorandenstelle an der Universität Oxford angetreten.

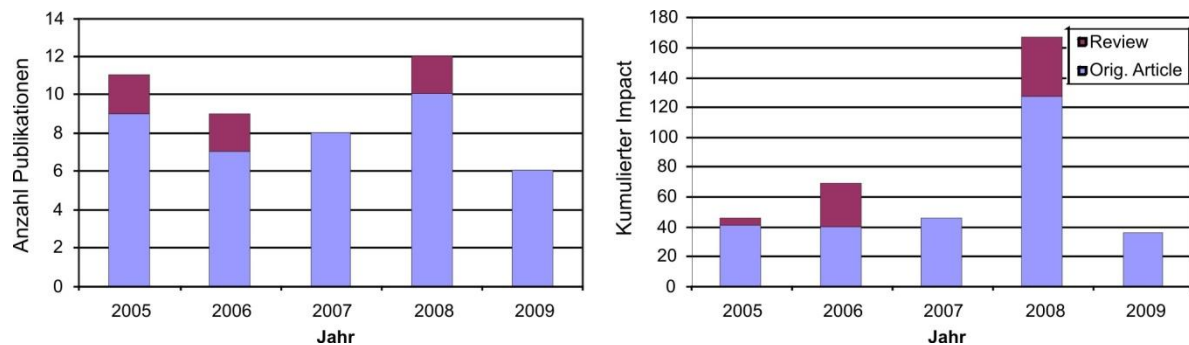
3.3 Forschungsprojekte

Ueber die am Institut für Immunbiologie laufenden Drittmittelprojekte stehen pro Jahr ca. 1'000'000,- Fr. für die Forschung zur Verfügung. Diese Mittel werden zum grössten Teil über kompetitive Verfahren eingeworben. Unter anderem wurden so Projektmittel vom Schweizerischen Nationalfonds, dem 6. und 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission und der Schweizerischen MS Gesellschaft eingeworben. Die folgenden Forschungsprojekte waren in den Jahren 2008 und 2009 aktiv. Weitere Details zu den Forschungsprojekten sind in der Forschungs- und Studiendatenbank unter www.forschung.kssg.ch zu finden.

1. "Generation of a coronavirus-based multigene AIDS vaccine and evaluation in a preclinical SIV model", AIDS-CoVAC EU FP6 Consortium, 1.12.2006 - 30.11.2008
Coordinator: B. Ludewig
2. "Preventing autoimmune myocarditis through cardiac myosin-specific tolerance", UBS AG (Schweiz) on behalf of a customer, 1.1.2007 - 31.12.2009
Principal Investigator: B. Ludewig
3. "Immunopathogenesis of virus-induced chorioretinitis", OPOS Stiftung St. Gallen, 1.1.2007 - 31.12.2009
Principal Investigator: B. Ludewig
4. "Role of professional and non-professional antigen presenting cells in cardiovascular immunopathological disease", Swiss National Science Foundation, 1.4.2007 - 31.3.2010
Principal Investigator: B. Ludewig
5. "Reverse genetic analysis of coronavirus replication", Swiss National Science Foundation, 1.10.2007 - 30.9.2012
Principal Investigator: Volker Thiel
6. "Immunopathogenesis of coronavirus-mediated demyelinating central nervous system disease" Roche Research Foundation, 1.1.2008 - 31.12.2008
Principal Investigator: B. Ludewig
7. "Normalization of immune reactivity in old age - from basic mechanisms to clinical application" TOLERAGE EU FP7 consortium, coordinator: G. Wick (Innsbruck), 1.3.2008 - 28.2.2012
Principal Investigator: B. Ludewig
8. „Entwicklung einer Coronavirus basierten Multigenvakzine zum Schutz gegen Tumorerkrankungen“ Wilhelm Sander Stiftung (München)
Principal Investigator: B. Ludewig
1.1.2008 - 31.12.2009
9. "Dendritic cell-based vaccination against melanoma", Krebsliga St. Gallen/Appenzell
Principal Investigator: B. Ludewig
1.1.2008 - 31.12.2009
10. "Impact of immune regulation on virus-induced chronic CNS inflammation and demyelination" MS Gesellschaft Schweiz
Principal Investigator: B. Ludewig
1.7.2009 - 30.6.2010
11. "Examining the function of lymphoid organ structure during antiviral immune responses using microscopic and mesoscopic imaging", Swiss National Science Foundation, Sinergia project, coordinator: J. Stein (Bern)
Principal Investigator: B. Ludewig
1.6.2009 - 30.5.2012
12. "Laser scanning confocal microscope for in vivo and in situ imaging", Swiss National Science Foundation, R'Equip programme
Main applicant: B. Ludewig, co-applicants: C. Driessen, V. Thiel
1.12.2009 - 30.11.2010

3.4 Veröffentlichungen und Präsentationen

Von den Mitarbeitenden des Instituts für Immunbiologie wurden im Berichtszeitraum international hochrangige Publikationen erzielt. Originalarbeiten wurden u.a. in den Journalen *Nature Immunology*, *Nature Medicine*, *Immunity* und *Journal of Experimental Medicine* veröffentlicht. Zwei Übersichtsarbeiten erschienen im Jahr 2008 in den Journalen *Nature Reviews Immunology* und *Cytokine Growth Factor Reviews*. Die nachfolgenden Grafiken zeigen eine Analyse der Publikationsleistung während der vergangenen fünf Jahre mit Anzahl der Publikationen pro Jahr (links) und dem kumulativen Impact Factor (rechts). Der durchschnittliche Impact Factor für die 40 Original- und 6 Übersichtsarbeiten der Jahre 2005 – 2009 liegt pro Publikation bei 7.6 bzw. 12.4.



Originalarbeiten

- Bolinger, B., P. Krebs, Y. Tian, D. Engeler, E. Scandella, S. Miller, D.C. Palmer, N.P. Restifo, P.-A. Clavien and B. Ludewig. 2008. Immunological ignorance of vascular endothelial cells expressing minor histocompatibility antigen. *Blood* 111:4588-95.
- Scandella, E., B. Bolinger, E. Lattmann, S. Miller, S. Favre, D.R. Littman, D. Finke, S. Luther, T.M. Junt, and B. Ludewig. 2008. Restoration of lymphoid organ integrity through interaction of lymphoid tissue inducer cells with stromal cells. *Nature Immunol.* 9:667-75.
- Lang, P.A., C. Contaldo, P. Georgiev, A.M. El-Badry, M. Recher, M. Kurrer, L. Cervantes, B. Bolinger, B. Ludewig, D. Merkler, B. Odermatt, M. Bader, R. Graf, P.-A. Clavien, H. Hengartner, R.M. Zinkernagel, and K.S. Lang. 2008. Protraction of viral hepatitis by platelet-derived serotonin. *Nature Med.* 14:756-61.
- Kang, T.B., E. Scandella, B. Bolinger, B. Ludewig, A. Kovalenko, and D. Wallach. 2008. Mutation of a self-processing site in caspase-8 compromises its apoptotic but not its nonapoptotic functions in bacterial artificial chromosome-transgenic mice. *J. Immunol.* 181:2522-32.
- Birnberg, T., L. Bar-On, A. Sapozhnikov, M. Caton, L. Cervantes-Barragán, D. Makia; R. Krauthgamer, O. Brenner, B. Ludewig, D. Brockschnieder, D. Riethmacher, B. Reizis, and S. Jung. 2008. Lack of conventional Dendritic cells is compatible with normal development and T cell homeostasis, but causes Myeloid Proliferative Syndrome. *Immunity* 29:986-97
- Züst, R., Miller, T. B., Goebel, S. J., Thiel, V., and Masters, P. S. 2008. Genetic interactions between an essential 3' cis-acting RNA pseudoknot, replicase gene products, and the extreme 3' end of the mouse coronavirus genome. *J Virol* 82, 1214-28.
- Tekes, G., Hofmann-Lehmann, R., Stallkamp, I., Thiel, V., and Thiel, H. J. 2008. Genome organization and reverse genetic analysis of a type I feline coronavirus. *J Virol* 82, 1851-9.
- Eriksson, K.K., Cervantes-Barragán, L., Ludewig, B., and Thiel, V. 2008. Mouse hepatitis virus liver pathology is dependent on ADP-ribose-1"-phosphatase, a viral function conserved in the alpha-like supergroup. *J Virol.* 82, 12325-34.
- Sonderegger I, Iezzi G, Maier R, Schmitz N, Kurrer M, Kopf M. 2008. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. *J Exp Med.* 205:2281-94.
- Britten C.M., Gouttefangeas C., Schoenmaekers-Welters M.J.P., Pawelec G., Koch S., Ottensmeier C., Mander A., Walter S., Paschen A., Müller-Berghaus J., Haas I., Mackensen A., Køllgaard T., Thor Straten P., Schmitt M., Giannopoulos K., Maier R., Veelken H., Bertinetti C., Konur A., Huber C., Stivanović S., Wölfel T. and van der Burg S.H.. 2008 The CIMT-Monitoring panel: a two-step approach to harmonize the enumeration of antigen-specific CD8⁺ T lymphocyte by structural and functional assays. *Cancer Immunology Immunotherapy* 57(3):289-302.
- Zinkernagel, M, B. Bolinger, P. Krebs, L. Onder, S. Miller, and B. Ludewig. 2009. Immunopathological basis of lymphocytic choriomeningitis virus-induced chorioretinitis and keratitis. *J. Virol.* 83:159-66.

12. Lang, P.A., L. Cervantes-Barragan, A. Verschoor, A.A. Navarini, M. Recher, L. Flatz, A. Bergthaler, A. Burow, K. Honda, B. Ludewig, K.S. Lang. 2009 Hematopoietic cell derived interferon controls systemic viral infection and immunopathology. *Blood* 113(5):1045-52.
13. Cervantes-Barragan, L., U. Kalinke, R. Züst, C. Lopez-Macias, V. Thiel, and B. Ludewig. 2009. Protection against murine coronavirus infection is secured by type I interferon-mediated activation of macrophages and conventional dendritic cells. *J. Immunol.* 182:1099-106.
14. Cervantes-Barragán L, C. Gil-Cruz, R. Pastelin-Palacios, K.S. Lang, A. Isibasi, B. Ludewig, and C. López-Macías. 2009. TLR2 and TLR4 signaling shapes specific antibody responses to Salmonella typhi antigens. *Eur J Immunol.* 39:126-135.
15. Boese A., P. Sommer, D. Holzer, R. Maier, U. Nehrbass U. 2009. Integrase interactor 1 (Ini1/hSNF5) is a repressor of basal human immunodeficiency virus type 1 promoter activity. *J Gen Virol.* 90:2503-12.
16. Roth-Cross, J.K., H. Stokes, G. Chang, M.M. Chua, V. Thiel, S.R. Weiss, A.E. Gorbalenya, S.G. Siddell. 2009. Organ-specific attenuation of murine hepatitis virus strain A59 by replacement of catalytic residues in the putative viral cyclic phosphodiesterase ns2. *J Virol.* 83:3743-3753.
17. Tekes G., R. Hofmann-Lehmann, B. Bank-Wolf, R. Maier, H.J. Thiel, V. Thiel. 2010. Chimeric feline coronaviruses encoding type II spike protein on type I genetic background display accelerated viral growth and altered receptor usage. *J Virol.* 2009 Nov 11. [Epub ahead of print]
18. Bolinger B., D. Engeler, P. Krebs, S. Miller, S. Firner, M. Hoffmann, D.C. Palmer, N.P. Restifo, Y. Tian, P.-A. Clavien, B. Ludewig. 2010. IFN- γ -receptor signaling ameliorates transplant vasculopathy through attenuation of CD8⁺ T cell-mediated injury of vascular endothelial cells. *Eur. J. Immunol.* Jan 4. [Epub ahead of print]
19. Lang, P.A., M. Recher, N. Honke, S. Scheu, S. Borkens, N. Gailus, C. Krings, A. Meryk, A. Kulawik, L. Cervantes-Barragan, N. Van Rooijen, U. Kalinke, B. Ludewig, H. Hengartner, N. Harris, D. Häussinger, P.S. Ohashi, R.M. Zinkernagel, and K.S. Lang. 2010. Potent innate antiviral activity of tissue macrophages through type I interferon-mediated selective suppression of viral glycoprotein expression. *Hepatology* (in press)
20. Kumar, V., E. Scandella, R. Danuser, L. Onder, M. Nitschké, Y. Fukui, C. Halin, B. Ludewig, and J.V. Stein. 2010. Global lymphoid tissue remodeling during a viral infection is orchestrated by a B cell-lymphotoxin-dependent pathway. *Blood* (in press)

Uebersichtsarbeiten/publizierte Abstracts

1. Engeler D, B. Ludewig, and H.P. Schmid. 2008. Uro-oncological research from the laboratory and clinical practice. *Urologe A.* 47:978-81.
2. Junt, T., E. Scandella, and B. Ludewig. 2008. Form follows function: lymphoid tissue microarchitecture in antimicrobial immune defense. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 764-775.
3. Eriksson, K. K., Makia, D., and Thiel, V. (2008). Generation of recombinant coronaviruses using vaccinia virus as cloning vector. *Methods Mol. Biol.*, 454, 237-54.
4. Thiel, V., and Weber, F. (2008). Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 19, 121-32.
5. Schwendener, R.A., B. Ludewig, A. Cerny, and O. Engler. 2010. Liposome-based vaccines. *Methods Mol Biol.* 605:163-75.

Eingeladene Vorträge

B. Ludewig

Innate and adaptive immunity in coronavirus infection

Virologisches und Immunologisches Kolloquium, Universität Würzburg, 21. Januar 2008

Regulation of lymphoid organ integrity through interaction of lymphoid tissue inducer cells with the T cell zone stroma

World Immune Regulation Meeting-II, Davos, 17.-20. März 2008

Alles eine Frage der Organisation: Lymphozytenaktivierung in der Virusinfektion

Veterinärpathologisches Kolloquium, Vetsuisse Fakultät, Universität Zürich, 10. April 2008

Targeting of tumour antigen to dendritic cells

Jahrestagung SGAI 2008, Fribourg, 17.-18. April 2008

Towards a coronavirus-based multigene vaccine platform

Jahrestagung der Deutschen und Oestereichischen Gesellschaften für Immunologie 2008, Wien, 3.-6. September 2008

Form follows function – secondary lymphoid organ structure

Mexican Institute for Social Security, Mexico City, 15. Januar 2009

Coronavirus vectors for antitumor vaccination

Keynote Lecture SFB TR36 spring meeting, 11. März 2009

Regulatory T cells control CNS-infiltrating of autoreactive T cells during viral infection without affecting the antiviral immune response

World Immune Regulation Meeting-III, Davos, 22.-25. März 2009

A systems immunological approach to plasmacytoid dendritic cell function in cytopathic virus infection

Keystone Meeting on Dendritic Cells, Banff, Kanada, 29. März – 3. April 2009

Form follows function - lymphoid tissue microarchitecture in antimicrobial immunity

Institut für Veterinärvirologie, Universität Zürich, 15. Mai 2009

Lymphknoten im Virusinfekt – Form Follows Function

Deutsch-Oestereichisch-Schweizer AIDS Kongress, St. Gallen, 23. Juni 2009

Form follows function: virus infection and lymphoid tissue microarchitecture

Weatherall Institute of Molecular Medicine Seminar, Oxford, 2. Juli 2009

Coronavirus basierte Impfstoffe

Fraunhofer Institut fuer Biomedizinische Technik, St. Ingbert, 11. August 2009

Lymphknotenstruktur in der Virusinfektion

Kongress der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie, Köln, 25. September 2009

V. Thiel

Molecular biology of coronavirus infections

Wadsworth Center, Albany, NY, USA, 17. Juli 2008

Molecular biology of coronavirus infections

Swedish Institute for Infectious Disease Control, Stockholm, Sweden, 18. September 2008.

From Genome to Function: Identification of Coronavirus Pathogenicity Factors

Vetsuisse Faculty Zürich, Pathologiekolloquium, 25. September 2008.

Evasion of host cell type I IFN induction: an RNA-processing enzyme prevents Mda5-dependent sensing of coronaviral RNA. European Interferon Workshop, Bern, 19. Juni 2009.

Reverse genetic analysis of coronaviruses, 1st Swiss Workshop in Fundamental Virology, Fribourg, 26. - 27. Januar 2009.

Dendritic cell-targeting through coronavirus-based vaccine vectors induces long-lasting protective antiviral and antitumor immunity, 28th Annual Meeting of the American Society for Virology, University of British Columbia - Vancouver, BC, Kanada, 11. – 15. Juli, 2009.

Molecular Biology of Coronavirus Pathogenicity and Innate Immune Responses, Ludwig-Maximilians Universität München, 21. September 2009.

L. Cervantes-Barragan

In vivo analysis of type I interferon responses during coronavirus infection. Workshop “Modeling and identification of distributed parameter systems for cell population dynamics”, Leuven, March 12-14 2008

In vivo analysis of the type I interferon response to coronavirus infection

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaus-Hygiene. Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. 25. November 2009

In vivo analysis of type I interferon responses during coronavirus infection. Specialities Hospital's Semi-

nar, sXXI Medical National Center. Mexico City. December 12th 2008 (oral presentation)

In vivo analysis of the type I interferon response to coronavirus infection Seminars in molecular neuropathology. Universitätsklinikum Freiburg. 10. Juni 2009

Kongressbeiträge

Bolinger B., Engeler D., Krebs P., Miller S., Hoffmann M., Clavien P., Tian Y., Ludewig B. Dendritic cell-activated, endothelial cell-specific CTL recognising a minor histocompatibility antigen rapidly induce transplant vasculopathy. SGAI meeting, Fribourg, 17.-18. April 2008 (oral presentation)

Bolinger B.B., Engeler D., Krebs P., Miller S., Ludewig B., Hoffmann M., Clavien P., Tian Y. Dendritic cell-activated, endothelial cell-specific CTL recognizing a minor histocompatibility antigen rapidly induce transplant vasculopathy. Joint Meeting der ÖGAI und der Deutschen Gesellschaft für Immunologie, 03.-06.09.2008, Wien (oral presentation)

Cervantes-Barragán L., Kalinke U., Züst R., Reizis B., Lopez-Macias C., Thiel V., and Ludewig B. Activation of macrophages and conventional dendritic cells through type I interferon secures control of murine coronavirus infection. 18th Annual Meeting GfV Heidelberg 5-8 2008 (poster presentation)

Cervantes-Barragán L., Kalinke U., Züst R., Reizis B., Lopez-Macias C., Thiel V., and Ludewig B. Activation of macrophages and conventional dendritic cells through type I interferon secures control of murine coronavirus infection. SGAI meeting Fribourg April 17-18 2008 (poster presentation)

Cervantes-Barragán L., Gil-Cruz C., Pastelin-Palacios R., Lang K.S., Isibasi A., Ludewig B. and López-Macías C. TLR2 and TLR4 signaling shapes specific antibody responses to *Salmonella* Typhi antigens. ÖGAI and DGfI joint meeting Wien September 3-6 2008 (poster presentation)

Cervantes-Barragán L., Kalinke U., Züst R., König M., Reizis B., López-Macías C., Thiel V., Ludewig B. Activation of macrophages and conventional dendritic cells through type I interferon secures control of murine coronavirus infection. Nidovirus XI meeting, 21-25.06.08, Oxford, United Kingdom, (oral presentation)

Firner S., Cervantes-Barragan L., Züst R., Bechmann I., Sparwasser T., Thiel V. and Ludewig L. The role of regulatory T cells in the course of virus-induced demyelination. PhD-student meeting, 2008, Wolfsberg

Nindl V., Maier R., De Giuli R., Miller S., Züst R., Thiel V., Ledermann B., Waisman A., and Ludewig B. Preventing autoimmune myocarditis through cardiac myosin-specific tolerance. PhD-student meeting, 2008, Wolfsberg (poster presentation)

Maier, R., Nindl V., De Giuli R., Miller S., Thiel V., Züst R., Waisman A., Ledermann B., and Ludewig B. A new animal model to study the requirements for the induction and tolerance mechanisms in experimental induced autoimmune myocarditis. Fribourg, 17.-18. April 2008 (poster presentation)

Makia D., Klara Kristin Erickson, Luisa Cervantes, Ludewig B., and Thiel V. A versatile dendritic cell targeting vector based on coronavirus-based vectors induces strong and long lasting antitumor and antiviral immunity. XIth International Symposium on Nidoviruses St. Catherine's College – 22.-27 June 2008, Oxford, UK, (oral presentation)

Makia D., Klara Kristin Erickson, Cervantes L., Ludewig B., and Thiel V. Generation of coronavirus-based multigene RNA vectors. Deutsche Gesellschaft für Virologie, Annual meeting, 5.-8. March 2008, Heidelberg, Germany, (oral presentation)

Onder L., Scandella E. and Ludewig B. CCL19/21 and gp38 transgenic Cre/Lox-systems for an improved understanding of stroma cell functions in immune homeostasis. PhD-student meeting, 2008, Wolfsberg

Onder L., Scandella E., Züst R., Mayer C., Sparwasser T., Thiel V. and Ludewig B. Generation of new transgenic mouse models for an improved understanding of stromal cell functions in immune homeostasis. 1st Image Mining Symposium, Obergurgl 09/2008

Thiel V., Makia D., Eriksson K.K., Cervantes-Barragan L., Züst R., Maier R., Ludewig B. A versatile dendritic cell targeting vaccine based on coronavirus vectors induced strong and long-lasting antiviral and antitumor immunity. Annual Meeting of the American Society for Virology, Ithaca, NY, 14. July 2008

Züst R, Miller TB, Goebel SJ, Masters PS, Thiel V. Genetic Interactions between an Essential 3' cis-Acting RNA Pseudoknot, Replicase Gene Products, and the Extreme 3' End of the Mouse Coronavirus Genome. Deutsche Gesellschaft für Virologie, Annual meeting, 5.-8. March 2008, Heidelberg, Germany, (poster presentation)

- Cervantes-Barragán, L., S. Firner, I. Bechmann, T. Sparwasser, A. Waisman, V. Thiel, and B. Ludewig. Regulatory T cells control CNS-infiltrating of autoreactive T cells during viral infection without affecting the antiviral immune response. MS researcher meeting. Interlaken 11. Juni 2009 (oral presentation)
- Cervantes-Barragán, U. Kalinke, R. Züst, M. König, B. Reizis, C. Lopez-Macias, V. Thiel, and B. Ludewig. Activation of macrophages and conventional dendritic cells through type I interferon secures control of murine coronavirus infection. Keystone Meeting Banff, 29. März – 3. April 2009 (poster presentation)
- Cervantes-Barragán, L., S. Firner, I. Bechmann, T. Sparwasser, A. Waisman, V. Thiel, and B. Ludewig. Regulatory T cells control CNS-infiltrating of autoreactive T cells during viral infection without affecting the antiviral immune response. European Congress of Immunology, Berlin, 13.-16. September 2009 (poster presentation)
- Firner, S., Cervantes-Barragán, L., I. Bechmann, T. Sparwasser, A. Waisman, V. Thiel, and B. Ludewig. Regulatory T cells control CNS-infiltrating of autoreactive T cells during viral infection without affecting the antiviral immune response. SGAI meeting Genf, 19.-20. März 2009 (oral presentation)
- Nindl, V., R. Maier, R. De Giuli, S. Miller, R. Züst, T. Rüllicke, V. Thiel and B. Ludewig. Dissecting the role of T helper cells in autoimmune myocarditis. SGAI meeting Genf, 19.-20. März 2009 (poster presentation)
- Nindl, V., R. Maier, R. De Giuli, S. Miller, R. Züst, T. Rüllicke, V. Thiel and B. Ludewig. Dissecting the role of T helper cells in autoimmune myocarditis. Meeting of Swiss Immunology PH.D. Students Wolfsberg 30. März – 1. April 2009 (oral presentation)
- Nindl, V., R. Maier, R. De Giuli, S. Miller, R. Züst, T. Rüllicke, V. Thiel and B. Ludewig. Dissecting the role of T helper cells in autoimmune myocarditis. European Congress of Immunology, Berlin, 13.-16. September 2009 (poster presentation)
- Onder, L., E. Scandella, C. Mayer, T. Sparwasser, S. Luther, G. Eberl, T. Rüllicke, V. Thiel and B. Ludewig. Generation of new transgenic mouse models for an improved understanding of stromal cell functions in immune homeostasis. SGAI meeting Genf, 19.-20. März 2009 (poster presentation)
- Onder, L., E. Scandella, C. Mayer, T. Sparwasser, S. Luther, G. Eberl, T. Rüllicke, V. Thiel and B. Ludewig. Generation of new transgenic mouse models for an improved understanding of stromal cell functions in immune homeostasis. Meeting of Swiss Immunology PH.D. Students Wolfsberg 30. März – 1. April 2009 (oral presentation)
- Onder, L., E. Scandella, C. Mayer, T. Sparwasser, S. Luther, G. Eberl, T. Rüllicke, V. Thiel and B. Ludewig. New transgenic mouse models for an improved understanding of the lymphoid stromal compartment. European Congress of Immunology, Berlin, 13.-16. September 2009 (poster presentation)
- Nussbacher, M., L. Cervantes-Barragán, R. Züst, S. Firner, E. Allgäuer, D. Makia, R. Maier, V. Thiel and B. Ludewig. Modulation of coronavirus vector-induced immune response. European Congress of Immunology, Berlin, 13.-16. September 2009 (poster presentation)
- Nussbacher, M., L. Cervantes-Barragán, R. Züst, S. Firner, E. Allgäuer, D. Makia, R. Maier, V. Thiel and B. Ludewig. Modulation of coronavirus vector-induced immune response. Münchenwiler Meeting. Münchenwiler. 15-16.10.09. (oral presentation).
- Züst, R., L. Cervantes-Barragán, S. Siddell, B. Ludewig, and V. Thiel. Coronaviruses interfere with MDA5-dependent induction of type I IFN in macrophages and conventional dendritic cells. Keystone Meeting Banff, 29. März – 3. April 2009 (poster presentation)
- Züst, R., L. Cervantes-Barragán, U. Kalinke, M. König, B. Reizis, C. Lopez-Macias, V. Thiel, and B. Ludewig. Type I IFN-mediated protection of macrophages and dendritic cells secures control of murine coronavirus infection. 28th Annual Meeting, American Society of Virology, Vancouver, Canada 11.-15.7.2009 (oral presentation)

4. Experimentelle Onkologie

4.1 Allgemeine Situation

Die Umsetzung der erheblichen Fortschritte, welche die biomedizinische Grundlagenforschung im akademischen wie industriellen Bereich macht, in neue onkologische Therapien ist nach Expertenmeinung letztlich wenig effizient. Als „Flaschenhals“ wird hier vor allem das Problem der mangelhaften Vernetzung zwischen Grundlagenforschung und klinischer Forschung gesehen („patientenorientierte translationale Forschung“). Am Kantonsspital St.Gallen besteht eine onkologische Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. T Cerny) mit internationaler Reputation im Bereich der frühen Phasen der klinischen Forschung (Phase I Unit), komplementär dazu betreibt das Institut für Immunbiologie (Prof. B. Ludewig) am Kantonsspital seit Jahren immunbiologische Grundlagenforschung auf international höchstem Niveau. Mit dem Labor für Experimentelle Onkologie wurde nun ein Forschungslabor für translationale Onkologie eingerichtet, welches die Synergien zwischen den beiden existierenden Pfeilern der onkologischen Forschung im Sinne einer patientenorientierten translationalen Forschung nutzt. Dazu hat die Arbeitsgruppe von Prof. Ch. Driessen von der Universität Tübingen an das Kantonsspital St.Gallen in dort neu ausgestattete Laborräume gewechselt.

Prof. Driessen ist einerseits klinisch tätiger Hämato-Onkologe mit spezieller klinischer und wissenschaftlicher Expertise, andererseits ein international etablierter Grundlagenforscher und translationaler Forscher im Bereich Proteasenbiologie. Proteasen (d.h. Eiweisse, welche andere Eiweisse zerstören) und insbesondere das Proteasom sind in den letzten Jahren als ein Schlüsselsystem der Zellbiologie und vielversprechendes neues *target* für die Onkologie identifiziert worden. Ein erstes zugelassenes Medikament aus der Klasse der Proteasominhibitoren (Bortezomib, Velcade ®) hat die Therapie des Multiplen Myeloms revolutioniert und man erwartet von dieser vollkommen neuen pharmazeutischen Substanzklasse Einsatzmöglichkeiten in vielen Bereichen der klinischen Medizin wie z. B. bei Schlaganfall, Herz-Kreislaufkrankungen, Rheumaerkrankungen und Autoimmunerkrankungen, degenerativen Erkrankungen des Nervensystems oder Viruserkrankungen. Die Substanz wurde 2006 mit dem Internationalen *Prix Galien*, einer Art „Nobelpreis für das innovativste Arzneimittel“, ausgezeichnet. Die Arbeitsgruppe untersucht das Verständnis der Biologie des Proteasoms bei onkologischen Erkrankungen und entwickelt aus den neuesten Erkenntnissen der Grundlagenforschung im Sinne einer patientenorientierten translationalen Forschung neue Konzepte für den klinischen Einsatz von Proteaseinhibitoren, die in klinischen Studien überprüft werden können. Zur Zeit sind drei nationale, multizentrische klinische Studien aktiv bzw. in Vorbereitung, die aus den Forschungsergebnissen des Labors für Experimentelle Onkologie hervorgegangen sind. Diese Studien in den Indikationen „Multiples Myelom“, „Hämatologische Neoplasien“ und „Akute Myeloische Leukämie“ werden in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) sowie der Industrie unter Führung der Klinik für Onkologie St.Gallen durchgeführt.

4.2 Mitarbeitende

Mitarbeitende im Dezember 2009

Name	Funktion	Stellen %	Finanzierung
Prof. Dr. Christoph Driessen	Arbeitsgruppenleiter	(50)	Onkologie
Dr. Marianne Kraus	Wissenschaftlerin	50	Drittmittel
Annelies Algeni	Laborantin	20	Drittmittel
Jürgen Bader	Laborant	100	Per 1.2.10

4.3 Forschungsprojekte und klinische Studien

In den Jahren 2008/2009 konnten durch Anträge auf die Förderung von Forschungsprojekten des Labors insgesamt ca. SFr 700 000.- an externen Drittmitteln für das Labor eingeworben werden.

1. „Biologie des Proteasom-Ubiquitin-Autophagie-Systems bei malignen Erkrankungen“
Schweizerischer Nationalfonds, 2009-2011
Principal Investigator: Prof. Dr. C. Driessen

2. „Aufbau eines Forschungslabors für Translationale Onkologie an der Abteilung Onkologie/Hämatologie des Kantonsspitals St.Gallen“
Karl-Danzer Stiftung, Vaduz, Fürstentum Liechtenstein
3. Hauptantragsteller: Prof. Dr. C. Driessen
4. „HIV-Protease-Inhibitoren als neue antineoplastische Medikamente“
Sander-Stiftung, 2010-2011
Principal Investigator: Prof. Dr. C. Driessen
5. „Nelfinavir+Bortezomib bei haematologischen Neoplasien, Translationale Forschung zur nationalen SAKK Phase I Studie“
Janssen-Cilag Global Research, 2010-2011
Principal Investigator: Prof. Dr. C. Driessen
6. “Laser scanning confocal microscope for in vivo and in situ imaging”, Swiss National Science Foundation, R’Equip programme
Main applicant: B. Ludewig, co-applicants: C. Driessen, V. Thiel
1.12.2009 – 30.11.2010

Klinische, nationale multizentrische Studienprojekte basierend auf Therapiekonzepten, die im Labor für experimentelle Onkologie entwickelt wurden:

1. Nelfinavir and lenalidomide/dexamethasone in patients with multiple myeloma that have failed lenalidomide-containing therapy
Multizentrische Phase I/II-Studie der SAKK Projektgruppe Lymphom
Co-Principal Investigator: Prof. Dr. C. Driessen
2. Phase I-Studie zum Einsatz von Bortezomib und Nelfinavir bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien
Multizentrische Phase I-Studie der SAKK Projektgruppe New Drugs
Principal Investigator: Prof. Dr. C. Driessen
Total targeted Therapy in AML: Kombinationstherapie aus Lenalidomid, Nelfinavir und Sorafenib in der Primärtherapie älterer Patienten mit AML
Multizentrische Phase I/II-Studie der SAKK Projektgruppe Leukämie
Principal Investigator: Prof. Dr. C. Driessen

4.4 Veröffentlichungen und Präsentationen

Originalarbeiten

1. Harman A.N.; Kraus M.; Bye Ch.R.; Byth K.; Turville S.G.; Tang O.; Mercier S.K.; Stern J.L.; Driessen C., Slobedman B, Cunningham A.L., HIV-1 Infected Dendritic Cells Show Two Phases of Gene Expression Changes With Lysosomal Enzyme Activity Decreased During the Second Phase. *Blood* 2009, 114(1):85-94
2. Hillaert U, Verdoes M, Florea BI, Saragliadis A, Habets KL, Kuiper J, Van Calenbergh S, Ossendorp F, van der Marel GA, Driessen C, Overkleeft HS. Receptor-mediated targeting of cathepsins in professional antigen presenting cells. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2009;48(9):1629-32
3. Clerc J, Florea BI, Kraus M, Groll M, Huber R, Bachmann AS, Dudler R, Driessen C, Overkleeft HS, Kaiser M. Syringolin A selectively labels the 20 S proteasome in murine EL4 and wild-type and bortezomib-adapted leukaemic cell lines. *Chembiochem.* 2009 10(16):2638-43.
4. Rückrich T, Kraus M, Gogel J, Beck A, Ovaa H, Verdoes M, Overkleeft HS, Kalbacher H, Driessen C. Characterization of the ubiquitin-proteasome system in bortezomib-adapted cells. *Leukemia.* 2009 23(6):1098-105
5. Kessler T, Reich M, Jahn G, Tolosa E, Beck A, Kalbacher H, Overkleeft H, Schempp S, Driessen C, Human cytomegalovirus infection interferes with major histocompatibility complex type II maturation and endocytic proteases in dendritic cells at multiple levels. *J Gen Virol.* 2008 Oct; 89:2427-36.
6. Stoeckle C, Sommandas V, Adamopoulou E, Belisle K, Schiekofers S, Melms A, Weber E, Driessen C, Boehm BO, Tolosa E, Burster T .Cathepsin G is differentially expressed in primary human antigen-presenting cells. *Cell Immunol.* 2009;255(1-2):41-5.
7. Kraus, M., Malenke, E., Gogel, J., Müller, H., Rückrich, T., Overkleeft, H., Ovaa, H., Koscielniak E., Hartmann, J., Driessen, C. Ritonavir induces ER-stress and sensitizes sarcoma cells towards bortezomib-induced apoptosis. *Molecular Cancer Therapeutics* 2008 Jul;7(7):1940-8
8. Fissolo, N., Kraus, M., Reich, M., Ayturan, M., Overkleeft, H., Driessen, C., Weissert, R. Experimental Dual inhibition of lysosomal and proteasomal proteolysis ameliorates a model of multiple sclerosis *Eur J Immunol*, 2008, Sept.; 38(9)2401-11.

-
9. Busse, A., Kraus, M., Il-Kang, N., Rietz, A., Scheibenbogen, C., Driessen, C., Blau, I., Thiel, E., Keilholz, U. Sensitivity of tumor cells to proteasome inhibitors is associated with expression level and composition of proteasome subunits. *Cancer*, 2008 Feb 1; 112(3): 659-70
 10. Horger, M., Pereira, P., Claussen, C., Kanz, L., Vonthein, R., Denecke, B., Driessen, C. Incidence and significance of hyperattenuating bone marrow abnormalities in myeloma patients referred for staging using whole-body nonenhanced low-dose MDCT and correlation with hematologic parameters: initial results. *British J. of Radiology*, 2008 May; 81(965): 386-96
 11. Kraus M., Malenke E, Gogel J, Müller H, Rückrich T, Overkleef H, Ovaa H, Koscielniak E, Hartmann JT, Driessen C. Ritonavir induces endoplasmic reticulum stress and sensitizes sarcoma cells toward bortezomib-induced apoptosis. *Molecular cancer therapeutics* 2008, 7: 1940-8

5. Labor Rheumatologie

5.1 Allgemeine Situation

In der Arbeitsgruppe Rheumatologie wurden Anfang September 2009 mit der Einstellung der Laborantin Eva Roth die wissenschaftlichen Arbeiten begonnen. Hierbei wurden zwei Projekte bearbeitet:

1. Myeloide Zellfunktion als prädiktiver Marker in der frühen rheumatoiden Arthritis
2. Studie zum Ansprechverhalten auf die Impfung gegen die Pandemie mit der Influenza A (H1N1v, Schweinegrippe) bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen

Es wurden zunächst die notwendigen Techniken etabliert:

- Zellisolation von PBMCs und Monozyten
- Zellkultur
- Zellstimulation
- Durchflusszytometrie zur Messung von Oberflächenantigenen
- Durchflusszytometrie zur Messung von intrazellulären Zytokinen

Im weiteren Verlauf wurden die Techniken an gesunden Kontrollspendern zunächst getestet und im weiteren Verlauf an Patientenmaterial angewandt.

5.2 Mitarbeitende

Eva Roth (Laborantin)
Christine Paul-Babilon (Laborantin)
Dr. Rüdiger Müller (Laborleiter)
Prof. Dr. Johannes von Kempis (Abteilungsleiter)

5.3 Forschungsprojekte

1. Myeloide Zellfunktion als prädiktiver Marker in der frühen rheumatoiden Arthritis

Ziel dieser Studie ist es, Aufschlüsse darüber zu bekommen, warum das Immunsystem bei Patienten mit einer beginnenden rheumatoiden Arthritis anders auf körperfremde und körpereigene Eiweißstoffe reagiert als das Immunsystem von gesunden Personen. Hierzu werden Monozyten von Patienten mit frühen arthritischen Symptomen auf Expression von MHC Klasse II Molekülen und weiteren co-stimulatorischen Molekülen, z.B. CD80 und CD 86, untersucht und mit dem Fortschritt der Erkrankung korreliert. Bislang konnten 7 Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis und 22 Kontrollspender untersucht werden. Erste Ergebnisse zu dieser Studie sind im Dezember 2010 zu erwarten.

2. Studie zum Ansprechverhalten auf die Impfung gegen die Pandemie mit der Influenza A (H1N1v, Schweinegrippe) bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen

Die Studie ist darauf ausgelegt, Einblicke in die Mechanismen, die zur Wirksamkeit der Impfung beitragen, zu gewinnen. An einer ausreichenden Wirksamkeit sind verschiedene Mechanismen des Immunsystems beteiligt. Um dies zu untersuchen wurden 17 Patienten nach Therapie mit Rituximab und einer entsprechenden B-Zelldepletion auf das Ansprechen auf eine Immunität gegen H1N1 (das sog Schweinegrippenvirus) untersucht. Hierzu wurde die spezifische CD8 T-Zellantwort auf Stimulation mit dem Antigen untersucht. Ebenfalls werden Antikörpertiter nach der Impfung mittels eines Haemagglutinin-Assays bestimmt. Auch diese Experimente laufen noch und mit ersten Ergebnissen ist im Juli 2010 zu rechnen.

5.4 Veröffentlichungen und Präsentationen

Originalartikel:

R. Mueller, M. Sticherling, A. Ogilvie, S. Schwarz, G. Schett: Adalimumab treatment of a patient with psoriasis suppurativa hallopeau associated arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2009 Sep-Oct;27(5):887.

Di Comite G, Rossi CM, Marinosci A, Lolmede K, Baldissera E, Aiello P, Mueller RB, Herrmann M, Voll RE, Rovere-Querini P, Sabbadini MG, Corti A, Manfredi AA Circulating chromogranin A reveals extra-articular involvement in patients with rheumatoid arthritis and curbs TNF- α -elicited endothelial activation. *J Leukoc Biol.* 2009 Jan;85(1):81-7.

H. Appel, G. Ruiz-Heiland, J. Listing, J. Zwerina, M. Herrmann, R. Mueller, H. Haibel, X. Baraliakos, A. Hempfing, M. Rudwaleit, J. Sieper, G. Schett Altered Skeletal Expression of Sclerostin and its Link to Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3257-62.)

Kurzbeiträge:

R.B. Mueller, A. Skapenko, J. Wendler, J.R. Kalden, H. Schulze-Koops, Abnormal T cell differentiation at the onset of rheumatoid arthritis is associated with persistently aggressive and erosive disease, EULAR 2009, Paris [OP-0210]

R. Mueller, M. Manea, MD, P. Kern, D. Dejica, M. Herrmann, CD154-Expression in SLE (EULAR 2009)

A. Finckh, D. Kyburz, B. Möller, J. Dudler, U. Walker, J. von Kempis J, R. Müller, and Gabay C., Recruitment approaches for a novel screening strategy for rheumatoid arthritis, SGR Meeting Lausanne 2009

6. Labor Infektiologie

6.1 Allgemeine Situation

Dank der wertvollen Unterstützung durch Dr. Reinhard Maier vom MFZ wurden im Verlauf des Jahres 2008 verschiedene Methoden zur Charakterisierung von T-Lymphozyten (Subgruppen Lymphozyten, T-regulatorische Zellen, „Aktivierungsparameter“, „Erschöpfungsparameter“) mittels Durchflusszytometrie eingeführt und standardisiert. Die entsprechenden Techniken wurden durch Dr. Christian Kahlert an Dr. Ö. Yaldizli, Neurologie weitergegeben und konnten im Verlauf auf das neu verfügbare 6-Farben-Durchflusszytometer adaptiert werden. Daneben wurden Patientenproben ausgewählter HIV-positiver Patienten tiefgefroren und mit den eingeführten Methoden analysiert. Zusätzliche erfolgten erste Experimente zur Bestimmung der Parameter auch in Nabelschnurlymphozyten.

Bedingt durch die aussergewöhnlichen Herausforderungen des Fachbereichs im Rahmen der H1N1-Pandemie, musste gemäss nationalem Pandemieplan die Laborforschungsaktivität zwischen April 2009 bis Ende 2009 zur Bewältigung der anstehenden Zusatzaufgaben vollständig eingestellt werden. Seit Anfang 2010 wird die Wiederaufnahme vorangetrieben mit dem Ziel eine eigenständige, infektiologische Laborforschungseinheit aufzubauen. Dazu gehört die Nutzung des Labors, welches durch das MFZ zur Verfügung gestellt wird, die Anstellung einer zusätzlichen Arbeitskraft (wissenschaftliche MA) und die Fokussierung auf Realisierung der anstehenden, bereits bewilligten Forschungsprojekte. Die Einstellung der zusätzlichen Arbeitskraft ist ab Anfang Juni 2010 möglich.

6.2 Mitarbeitende

Die infektiologische Laborforschungseinheit besteht aus 4 Mitarbeitenden, inhaltlich unterstützt durch weitere MA des Fachbereichs, die in Forschungsaktivitäten involviert sind. Im Frühsommer 2009 ist Dr. Matthias Hoffmann nach einem zweijährigen Fellowship an der Universität von Oxford, UK, zu der Gruppe hinzugestossen. Die Gesamtleitung aller Forschungsaktivitäten hat Prof. P. Vernazza, Chefarzt des Fachbereichs. Die Koordination der Projekte erfolgt durch Dr. Christian Kahlert und Dr. Matthias Hoffmann.

6.3 Forschungsprojekte mit Laborverbindung

HIV-HCV-coinfection: When to start HCV-treatment?

1.1.2010 - 31.12.2010 (collaboration with the Swiss HIV Cohort Study Centres)

Koordination: M. Hoffmann / A. Witteck

HIV-Monotherapy: Virologic failure and immune activation?

1.4.2010 – 31.7.2010

Koordination: C. Kahlert

Regulation and variation of the Mycobacterium tuberculosis-specific cellular immune response in HIV co-infected individuals in relation to clinical presentation and M. tuberculosis genotype.

2010 (collaboration with the Swiss HIV Cohort Study Centres)

Koordination: M. Hoffmann

T regulatory cells and IL-6 detection in HIV positive patients on abacavir based combined antiretroviral treatment

seit Frühjahr 2009 pausiert, Wiederaufnahme geplant im Sommer 2010 (collaboration with the Swiss HIV Cohort Study Centres)

Koordination: C. Kahlert

CD4+CD25+ T-regulatory cells, activation status of CD4+ T-cells and HIV-specific immune response in exposed uninfected children before and after introduction of MTCT measures in Switzerland

seit Frühjahr 2009 pausiert, Wiederaufnahme geplant im Herbst 2010 (Swiss MoCHIV collaboration)

Koordination: C. Kahlert

6.4 Relevante Veröffentlichungen und Präsentationen

Hickling SJ, Hoffmann M, Klenerman P, Simms S, Turner A, Cole D, Sewell A, McLean AR, Phillips RE. *Detection of High Affinity CD8+ T Cells in Chronic HIV Infected Patients and Their Role in Shaping HIV Infection*. 1st Elsevier Epidemics Conference, Asilomar CA, USA, 1 - 3 December 2008.

M. Hoffmann, D. Tsinalis, P. Vernazza, W. Fierz, I. Binet. *Accuracy of an Interferon-gamma Release Assay for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Haemodialysis Patients*. 40th meeting of the Swiss Society of Nephrology (SSN-SGN), St.Gallen, Schweiz, 3 - 5 December, 2008.

Hoffmann M: *Evaluation der Interferon-gamma Release Assays (IGRAs) bei Hämodialysepatienten*. 50. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie & Beatmungsmedizin e.V.. Mannheim, Germany, March 2009.

Hoffmann M ; Frater J: *"Magic" Tetramers - Tracking the Avidity of CD8+ T-Cell Responses*. Club de Pathologie. Berne, Switzerland, May 2009.

M. Hoffmann, W. Fierz, D. Tsinalis, P. Vernazza, I. Binet. *Accurate QuantiFERON Gold InTube® (QFT) Performance in Haemodialysis (HD) Patients*. 2nd Global Symposium on IGRAs, Dubrovnic, 30 May – 1 June 2009.

Christian Raphael Kahlert, Reinhard Maier, Burkhard Ludewig, Pietro Vernazza. *T-regulatory cells and T-cell activation in chronic HIV infection*. 1. Deutsch Österreichisch Schweizerische AIDS Kongress (SÖDAK), 24.- 27.6.2009.

M. Hoffmann, S. Hickling, A. Filby, Ch. Willberg, D. Cole, A. Turner, S. Sims, A. Sewell, P. Klenerman, A. Maclean, J. Frater, R. Phillips, and the SPARTAC investigator team. *Novel tetramer technology for detection of high affinity CD8 T cells*. AIDS Vaccine, Paris, 19 – 22 October 2009.

7. Aus- und Weiterbildung

Monatliche MFZ Seminare zum Thema "Experimentelle Medizin"

- 18.01.08 Prof. Ingo Bechmann, Klinische Neuroanatomie, Universität Frankfurt
"Structure of the blood-brain-barrier"
- 22.02.08 Prof. Felix Ehrensperger, Institut für Veterinärpathologie, Universität Zürich
"Pathogenesis and epidemiology of Borna Disease"
- 29.02.08 Prof. Zoran Culig, Medizinische Universität Innsbruck
"Interleukin-6, proliferation, und apoptosis in prostate carcinoma"
- 25.4.08 Prof. Michael Sixt, Max-Planck-Institut für Biochemie, München
"Migratory patterns within lymphatic organs"
- 23.5.08 Dr. Frédéric Lévy, ISREC, Lausanne
"Proteasomal processing of tumor antigens"
- 20.6.08 Prof. Urs Karrer, Klinik für Infektionskrankheiten und Spitalhygiene, USZ
"Influence of persistent viral infections on immune senescence"
- 22.8.08 Prof. Ernst Peterhans, Institut für Virologie, Universität Bern
"Emerging virus infections"
- 26.09.08 Prof. Gennaro De Libero, Dept. Forschung, Universitätsspital Basel
"Clinical importance of lipid antigen presentation to T cells"
- 24.10.08 Prof. Christian Drosten, Institut für Virologie Bonn
"Ecology of coronaviruses"
- 28.11.08 Prof. Wolf-Dietrich Hardt, Institut für Mikrobiologie; ETH Zürich
"Pathogenesis of Salmonellosis"
- 19.12.08 Prof. John Ziebuhr, The Queens University, Belfast
"Structure and functions of the coronavirus replicase"
- 30.01.09 Prof. Dr. Jürgen Westermann, Institut für Anatomie, Universität Lübeck
"CD4 memory T cells on trial: Immunological memory without a memory T cell"
- 20.02.09 Dr. Daniel Legler, Biotechnologie Institut Thurgau
"Dendritic cell migration"
- 27.03.09 Dr. Gert Sutter, Paul Ehrlich Institut, Langen
"Poxvirus-based vaccines"
- 24.4.09 Prof. Dr. Marco Prinz, Abt. Neuropathologie, Universität Freiburg/Breisgau
"Pathogenesis of neurodegenerative disease"
- 22.5.09 Prof. Dr. Cornel Frefel, Institut für Veterinärvirologie, Universität Zürich
"Engineering of viral vectors"
- 26.6.09 Prof. Dr. Klaus Conzelmann, Max von Pettenkofer-Institute, München
"Genetics of nonsegmented negative-strand RNA viruses"
- 28.8.09 Prof. Dr. Cornelia Halin, Institut für Pharmakologie, ETH Zürich
„Mechanisms of lymphocyte migration“
- 18.09.09 Prof. Dr. Thorsten Mempel, Harvard University,
"Visualization of T cell migration in vivo"
- 25.09.09 Prof. Dr. Daniel Pinschewer, University of Geneva,
"Virus-induced immunopathology"
- 23.10.09 Prof. Dr. Wilfried Ellmeier, Medizinische Universität Wien
"Molecular regulation of T cell development"
- 03.11.09 Prof. Dr. Cornel Fraefel, VetSuisse Fakultät Zürich
„Developing viral vaccine vectors“
- 27.11.09 Prof. Dr. Anne Müller, Institut für Molekulare Krebsforschung, Uni Zürich
„Cancer induction by the bacterial pathogen Helicobacter pylori“

18.12.09 Prof. Dr. Freddy Radtke, EPFL Lausanne
"Role of Notch in self-renewing organs and cancer"

Weiterbildungen für Doktorierende und fortgeschrittene Wissenschaftler

Wöchentlich finden am Institut für Immunbiologie Literaturseminare und ein Progressreport zu aktuellen Forschungsergebnissen statt (Montag 9.15 – 11.00).

Promotion/Habilitation

Volker Thiel, Universität Zürich, VetSuisse Fakultät, Habilitation für das Fachgebiet Virologie: "Revers-genetische Analyse der coronaviralen Replikation", 2008

Beatrice Bolinger, Universität Basel, Dissertation: "Interaction of vascular endothelial cells with CD8⁺ T cells in vivo", 2008

Roland Züst, Universität Zürich, Dissertation: "Reverse genetic analysis of coronavirus replication", 2008

Divine Ntoh Makia, Universität Zürich, Dissertation: "Development of a Novel Dendritic Cell Targeting Vaccine Platform Based on Mouse Hepatitis Coronavirus Multigene RNA Vectors", 2008

Luisa Constanza Del Rosario Cervantes-Barragán, Universidad Nacional Autónoma de México: "Participation del receptor tipo Toll 4 (TLR4) en la respuesta humoral de linfocitos B2, B1 y de zona marginal", 2009

Eva Allgäuer, Universität Innsbruck, Masterarbeit: "Manipulating immune responses through coronavirus-based cytokine expressing vaccine vectors", 2009

Universitäre Vorlesungen und Kurse

ETH Zürich, Blockkurs 551-0396-01, Frühjahrssemester 2008 (B. Ludewig)
Immunologie I, Modul "SEREX: antigen screening and characterization"

Universität Zürich, VL1218 Virologie II, Frühjahrssemester 2008 (V. Thiel)

Universität Tübingen, Fakultät Medizin, Seminar klinische Visite, Frühjahrssemester 2008 (C. Driessen)

ETH Zürich, Blockkurs 551-0396-02, Frühjahrssemester 2008 (B. Ludewig)
Immunologie II, Modul "SEREX: antigen screening and characterization"

ETH Zürich, Masterkurs 551-1111-00L, Herbstsemester 2008 (Leitung: B. Ludewig)
Milestones in Immunology

Universität Tübingen, Fakultät Medizin, Seminar klinische Visite, Herbstsemester 2008 (C. Driessen)

ETH Zürich, Blockkurs 551-0396-01, Frühjahrssemester 2009 (B. Ludewig)
Immunologie I, Modul "SEREX: antigen screening and characterization"

Universität Zürich, VL1192Virologie II, Frühjahrssemester 2009 (V. Thiel)

Universität Zürich, BL3170 Blockkurs Molekulare und vet.med. Virologie, Frühjahrssemester 2009 (V. Thiel)

Universität Tübingen, Fakultät Medizin, Seminar klinische Visite, Frühjahrssemester 2009 (C. Driessen)

ETH Zürich, Masterkurs 551-1111-00L, Herbstsemester 2009 (Leitung: B. Ludewig)
Milestones in Immunology

Universität Zürich, VU 1240 Infektionsimmunologie, Herbstsemester 2009 (V. Thiel)

Universität Tübingen, Fakultät Medizin, Seminar klinische Visite, Herbstsemester 2009 (C. Driessen)