

AG Infektiologie**Arbeitsgruppenleiter**

Prof. Dr. Dr. Thomas Schneider
AG Infektiologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
Tel: ++49 (0)30 8445 2286
Fax: ++49 (0)30 8445 2903
E-mail: thomas.schneider@charite.de

Genutzte Räume

Charité, CBF: Tibor Diamantstein Haus Raum E10 - E13, 102

Wissenschaftliche Mitarbeiter im Tibor-Diamantstein-Haus

Postdocs: Dr. Kristina Allers, Dr. Verena Moos; Doktoranden: Annika Geelhaar, Katina Schinnerling, Julian Friebe; Technische Assistenz: Diana Bösel, Martina Seipel; Tel. 8445 2692, -2596

Homepage

<http://gastro.charite.de/>

Forschungsgebiet

Unsere Arbeitsgruppe hat eine fundierte Expertise auf dem Gebiet verschiedener Infektionskrankheiten: i) HIV- und SIV-Infektion, ii) chronische bakterielle Infektionen, sowie dem Morbus Whipple und iii) der Pathogenese viraler und parasitärer Infektionen, wie Norovirus Infektion oder Giardiasis.

Die mukosale Immunologie der HIV-Infektion ist Schwerpunkt unserer Arbeit. Besonders interessiert sind wir an der Rolle der CD4⁺ T-Zellen, da wir schon früh zeigen konnten, dass die CD4⁺ Depletion der intestinalen Mukosa der im peripheren Blut vorangeht, dass mukosale CD4⁺ Zellen ein bevorzugtes Ziel des HI-Virus darstellen und dass eine erhöhte Anzahl an aktivierten CD4⁺ und zytotoxischen CD8⁺ Zellen in der intestinalen Mukosa mit einer mukosalen Barrierestörung assoziiert sind. Diese Immunaktivierung wird wahrscheinlich durch regulatorische T-Zellen kontrolliert. Zur Zeit untersuchen wir daher die Immunrestitution der intestinalen Mukosa nach Beginn der antiretroviralen Therapie (ART), um prognostische Marker zu definieren, die mit Komplikationen und Therapieerfolg zusammenhängen und klinische Strategien der HIV Therapie beeinflussen könnten. Das SIV-Modell setzten wir gemeinsam mit dem Primatenzentrum in Göttingen zur Grundlagenforschung ein, um unser Wissen über die Veränderungen der intestinalen Mukosa während der akuten und chronischen Phase der HIV Infektion zu erweitern.

Am Beispiel des Morbus Whipple untersuchen wir Mechanismen einer langsam progredienten chronischen Infektion. Hier konnten wir eine Heterogenität der Infektion zeigen, die von der Immunreaktion des Wirtes abhängig zu sein scheint. Der klassische M. Whipple ist sehr selten und wird durch Immundefekte ermöglicht. Auf der anderen Seite stehen akute Diarrhöen in Kindern und infektiöse Endokarditis, die weitaus häufiger von *Tropheryma whipplei* verursacht werden. Dazu kommen gesunde Ausscheider, die durch eine effektive Immunantwort die systemische Verbreitung von *T. whipplei* verhindern können. So konnte das klinische Spektrum der Infektion mit *T. whipplei* erweitert werden.

Zusammen mit dem Tropeninstitut in Berlin und dem Robert Koch Institut definieren wir Pathomechanismen der Infektion mit z.B. *Giardia duodenalis* oder Norovirus, zwei Infektionen, die gerade bei immunkomprimierten Patienten einen dramatischen Verlauf nehmen können.

Projekte am Standort Tibor Diamantstein Haus, CBF:

a) Bedeutung der Therapiebeginns einer ART für die mukosale immunologische und morphologische Rekonstitution in HIV-infizierten Patienten:

Der Gastrointestinaltrakt (GIT), häufig Manifestationsort HIV (humanes Immundefizienz-Virus)-assoziierter Erkrankungen, ist auch ein wesentlicher Ort für die Virusvermehrung und die Entstehung der systemischen Immundefizienz. Bereits früh nach Infektion gehen mukosale CD4⁺ T-Zellen nahezu vollständig verloren und die Schleimhautbarriere wird beeinträchtigt. Ein daraus resultierender vermehrter Übertritt mikrobieller Produkte aus dem Darmlumen in die Zirkulation ist Auslöser einer systemischen Immunaktivierung, die als wichtigster Motor des progredienten Immundefekts gilt. Trotz der enormen Bedeutung des GIT in der Pathogenese der HIV-Infektion ist wenig über die mukosale Rekonstitution nach Einleitung einer ART bekannt. Spärliche Untersuchungen zeigen, dass sich der Immunstatus auch nach Jahren unter Therapie bei den meisten Patienten nicht normalisiert; ein wesentlich früherer Therapiebeginn als bisher empfohlen könnte lebensverlängernd sein. Die Hintergründe hierfür sind jedoch bisher nicht verstanden. Die besondere Rolle des mukosalen Immunsystems in der Pathogenese der HIV-Infektion berücksichtigend, sollen in diesem Projekt Immunrekonstitution und -aktivierung in der intestinalen Mukosa in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Beginns der ART charakterisiert werden. Die daraus resultierenden Erkenntnisgewinne werden helfen, die Rolle intestinaler Ereignisse im Verlauf der HIV-Infektion und für den Erfolg der ART zu verstehen

b) Immunpathogenese der M. Whipple:

Der Morbus Whipple ist die chronisch systemische Infektion mit *T. whipplei*, ermöglicht durch Immundefizienzen des Patienten. Der Erreger kommt ubiquitär in der Umwelt vor und verursacht selbst-limitierende akute Infektionen und asymptomatische Besiedelung in Gesunden. Generell herrscht bei M. Whipple Patienten ein anti-inflammatorisches Milieu und erhöhte Aktivierung regulatorischer T-Zellen. Entscheidend für den Krankheitsverlauf scheinen Defizienzen Antigen-präsentierender Zellen, in denen wir Gene identifizieren wollen, die die Etablierung der Infektion steuern. Auserdem interessiert uns die Spezifität von CD8⁺ CTL, die Möglichkeiten der Aktivierung von *T. whipplei*-spezifischen CD4⁺ T-Zellen und die der T-Zell Rekonstitution bei der Entstehung des inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms im Rahmen der Therapie.

Zusätzlich analysieren wir die Funktionen der epithelialen Barriere bei M. Whipple Patienten, den Einfluss von *T. whipplei* auf den epithelialen Widerstand und Mechanismen, die eine Translokation von *T. whipplei* durch die epitheliale Barriere ermöglichen.

c) Behandlungsstudie zur Therapie des M. Whipple :

In einer Klinischen Prüfung nach dem AMG der Phase II/III wird die zur Zeit präferierte Therapie aus einer Induktionsphase mit intravenösem Ceftriaxon für 2 Wochen und Erhaltungstherapie mit Cotrim oral für ein Jahr mit einer rein oralen Therapie aus Doxycyclin mit Hydroxychloroquin verglichen. Ziel unserer Studie ist eine nicht-Unterlegenheit der beiden Regime zu zeigen damit man zukünftigen Patienten eventuell eine intravenöse Therapie und die damit verbundenen Krankenhausaufenthalte oder Arztbesuche sowie die zusätzlichen Gesundheitsrisiken ersparen kann.

d) Immunpathogenese der H. pylori Infektion

In Zusammenarbeit mit dem MPI für Infektionsbiologie und dem Tropeninstitut untersuchen wir Mechanismen, die Persistenz und Abwehr der Infektion mit *H. pylori* beeinflussen. Auch hier scheint die Aktivierung von Makrophagen und Abwehrmechanismen durch CD4⁺ T-Zellen entscheidend für den Krankheitsverlauf.

Spezialtechniken

Tiermodelle: Rhesusaffen/SIV-Modell

Analysen: Phänotypische und funktionale Analyse mukosaler Zellpopulationen, Immunhistochemie, Sortierung und Nachweis regulatorischer T-Zellen

Publikationen (Auswahl)

Allers, K., G. Hutter, J. Hofmann, C. Loddenkemper, K. Rieger, E. Thiel, and **T. Schneider**. 2011. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Delta32/Delta32 stem cell transplantation. **Blood**. 117:2791-2799.

Jansen, A., and **T. Schneider**. 2011. Weil's disease in a rat owner. *Lancet Infect Dis*. 11:152.

Epple, H. J., K. Allers, H. Tröger, A. Kuhl, U. Erben, M. Fromm, M. Zeitz, C. Loddenkemper, J. D. Schulzke, and **T. Schneider**. 2010. Acute HIV infection induces mucosal infiltration with CD4+ and CD8+ T cells, epithelial apoptosis, and a mucosal barrier defect. **Gastroenterology**. 139:1289-1300.

Kiewe, P., S. Hammersen, and **T. Schneider**. 2010. A Georgian Woman With Dysphagia and Stridor. **Gastroenterology**. 138:e5-6.

Feurle, G. E., V. Moos, K. Schinnerling, A. Geelhaar, K. Allers, F. Biagi, H. Blaker, A. Moter, C. Loddenkemper, A. Jansen, and **T. Schneider**. 2010. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. **Ann Intern Med**. 153:710-717.

Moos, V., C. Schmidt, A. Geelhaar, D. Kunkel, K. Allers, K. Schinnerling, C. Loddenkemper, F. Fenollar, A. Moter, D. Raoult, R. Ignatius, and **T. Schneider**. 2010. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 138:210-220.

Martinetti, M., F. Biagi, C. Badulli, G. E. Feurle, C. Müller, V. Moos, **T. Schneider**, T. Marth, A. Marchese, L. Trotta, S. Sachetto, A. Pasi, A. De Sivestri, L. Salvaneschi, and G. P. Carozza. 2009. DRB1*13 and DQB1*06 in Whipple's disease: a study on patients and healthy workers exposed to Tropheryma whipplei. **Gastroenterology**. 136:2289-2294.

Epple, H.-J., **T. Schneider**, H. Tröger, D. Kunkel, K. Allers, V. Moos, M. Amasheh, C. Loddenkemper, M. Fromm, M. Zeitz, and J.-D. Schulzke. 2009. Impairment of the intestinal barrier is evident in untreated but absent in suppressively treated HIV-infected patients. **Gut**. 58:220-227.

Hütter, G., D. Nowak, M. Mossner, Ganepola S., A. Müßig, K. Allers, **T. Schneider**, J. Hofmann, C. Kücherer, O. Blau, I. Blau, W. K. Hofmann, and E. Thiel. 2009. Long-term control of HIV by allogeneic CCR5-D32/D32 stem cell transplantation. **N. Engl. J. Med**. 360:692-698.

Aebischer, T., D. Bumann, H. J. Epple, W. Metzger, **T. Schneider**, G. Cherepnev, A. K. Walduck, D. Kunkel, V. Moos, C. Loddenkemper, I. Jiadze, M. Panasyuk, M. Stolte, D. Y. Graham, M. Zeitz, and T. F. Meyer. 2008. Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with Helicobacter pylori revealed by randomized controlled vaccination with Ty21a-based Salmonella vaccine. **Gut**. 57:1065-1072.

Günther, U., H.-J. Epple, F. Heller, C. Loddenkemper, M. Grünbaum, **T. Schneider**, M. Zeitz, and C. Bojarski. 2008. In vivo diagnosis of intestinal spirochetosis by confocal endomicroscopy. **Gut**. 57:1331-1333.

Tröger, H., C. Loddenkemper, **T. Schneider**, E. Schreier, H.-J. Epple, M. Zeitz, M. Fromm, and J.-D. Schulzke. 2008. Structural and functional changes of the duodenum in human Norovirus infection. **Gut**. 58:1070-1077.

Schneider, T., V. Moos, C. Loddenkemper, T. Marth, F. Fenollar, and D. Raoult. 2008. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. **Lancet Infect Dis**. 8:179-190.

Tröger, H., H.-J. Epple, **T. Schneider**, U. Wahnschaffe, G.-D. Burchard, T. Jelinek, M. Zeitz, M. Fromm, and J.-D. Schulzke. 2007. Effect of chronic Giardia lamblia infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. **Gut**. 56:328-335.

Epple, H. J., C. Loddenkemper, D. Kunkel, H. Tröger, J. Maul, V. Moos, E. Berg, R. Ullrich, J.-D. Schulzke, H. Stein, R. Duchmann, M. Zeitz, and **T. Schneider**. 2006. Mucosal but not peripheral FOXP3+ regulatory T cells are highly increased in untreated HIV infection and normalize after suppressive HAART. **Blood**. 108:3072-3078.

Somasundaram, R., C. Loddenkemper, M. Zeitz, and **T. Schneider**. 2006. A souvenir from the Canary Islands. **Lancet**. 367:1116.

Drittmittelprojekte

Im RCIS durchgeführt (seit August 2011):

DFG	SFB 633 TP9	Morbus Whipple - Untersuchungen zur Wechselwirkung von T-Zellen und Antigen-präsentierenden Zellen	Moos/Schneider
DFG	SFB 633 TP12	Modulation der T-zellabhängigen Immunabwehr von Helicobacter pylori unter dem Einfluss von Cholesterol, bzw. Cholesterol- α -Glukosiden	Aebischer/Meyer/ Schneider/Ignatius