

Gerd-Rüdiger Burmester  
 Joachim R. Grün  
 Thomas Häupl  
 Andreas Radbruch

## Genomik in der Rheumatologie

Molekulare Mechanismen  
 bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen

Zu den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gehören als die beiden größten Krankheitsgruppen die Rheumatoide Arthritis (RA) und die Spondyloarthritis (SpA). Obwohl in erster Linie die Gelenke betroffen sind, handelt es sich bei diesen Erkrankungen um Systemerkrankungen. Sie können an verschiedenen Organen wie z.B. Niere, Lunge, Herz oder auch den Gefäßen zu entzündlichen Veränderungen führen und zum Teil lebensbedrohliche Verlaufsformen annehmen. Die Prävalenz der RA liegt bei ca. 1% der europäischen Bevölkerung, die der SpA geringfügig niedriger. Aufgrund ihres gehäufteten Auftretens im frühen bis mittleren Erwachsenenalter und dem gelenkerstörenden und invalidisierenden Verlauf entstehen hohe volkswirtschaftliche Kosten. Diese betragen in Deutschland etwa 4 Mrd. Euro pro Jahr. Die Genomforschung bietet heute neue Ansätze für die Entwicklung von Diagnostik und Therapie. Das Ziel der nachfolgend dargestellten Forschungsaktivitäten ist es, neue molekulare Werkzeuge für die Diagnostik zu entwickeln und die Pathomechanismen zu erschließen, die bei der Krankheitsentwicklung entscheidend sind.

Die Ursachen für entzündlich rheumatische Erkrankungen sind bis heute weitgehend ungeklärt. Diese Erkrankungen stellen deshalb eine große diagnostische Herausforderung in der modernen Medizin dar. Mitunter vergeht ein Jahr oder mehr bis zur Diagnose-sicherung. Sieht man von dem vergleichsweise unspezifischen Rheumafaktor bei der RA und dem radiologischen Nachweis bereits manifester Gelenkschäden einmal ab, ist die Klassifikation beider Erkrankungen ausnahmslos durch klinische Kriterien vorgegeben. Dadurch werden RA und SpA häufig erst sehr spät diagnostiziert, wenn die Gelenkschäden bereits weit fortgeschritten und irreparabel sind. Eine frühzeitige Therapie kann solche Schäden verhindern. Die therapeutischen Möglichkeiten haben sich durch die neuen Ansätze der Kombinationstherapie und den Einsatz von biologischen Medikamenten wie anti-TNF-Antikörpern und IL-1 Antagonisten deutlich verbessert. Jedoch führen diese zum Teil sehr kostenintensiven Behandlungen weiterhin nur bei der Hälfte der Patienten zu den gewünschten Erfolgen. Zusätzlich erhöht sich das Risiko für Infektionskrankheiten.

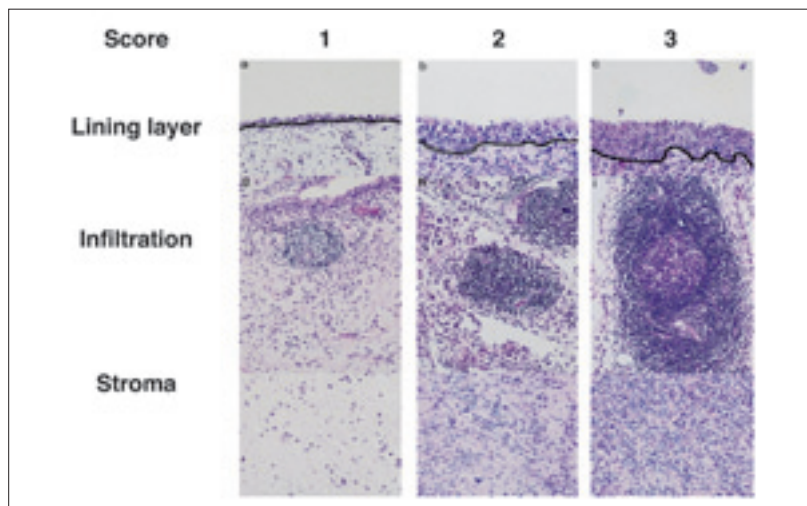


Abb. 3

Miniarthroskopie: Eine moderne Untersuchungsmethode zur Entnahme von Gelenkhaut und zur Beurteilung der Gelenkentzündung.

Für die Entwicklung von Diagnostik und Therapie bietet die Genomforschung heute neue Ansätze. Die im Folgenden dargestellten Forschungsaktivitäten des Forschungsnetzwerks BERLINFLAME und SIPAGE im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) haben zum Ziel, neue molekulare Werkzeuge für die Diagnostik zu entwickeln und die Pathomechanismen zu erschließen, die bei der Krankheitsentwicklung entscheidend sind.

### Das Nationale Genomforschungsnetz (NGFN)

Das Nationale Genomforschungsnetz wurde im Frühjahr 2001 als kooperatives Netzwerk im Bereich der grundlagenorientierten und klinischen Genomforschung vom Bundesministerium für Bildung und Forschung ins Leben gerufen. Mit der Bündelung von personellen, materiellen und technologischen Ressourcen sollten wegweisende Fortschritte in der Bekämpfung der großen Volkskrankheiten erzielt werden. Der Erfolg dieser Initiative führte im Herbst 2003 zur Ausschreibung einer zweiten Förderphase (NGFN-2), die im Juli 2004 begann.

Das NGFN-2 besteht aus fünf krankheitsorientierten Genomnetzen (Krebs, Herz-Kreislauf, Infektion und Entzündung, Umweltbedingte Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems), systematischen-methodischen Plattformen (u.a. DNA, RNA, RNAi, Proteomics, Antikörper Fabrik, Tiermodelle, Bioinformatik) und 13 unterschiedlichen explorativen Projekten.

Abb. 1

Synovitis-Score: Histologische Bilder des Synovialgewebes mit unterschiedlichen Graden der Deckzellverdickung, entzündlichen Infiltration und Aktivierung der Stromazellen.



**II BERLINFLAME**

Der im Rahmen des NGFN Krankheitsnetzes »Infektion und Entzündung« geförderte Forschungsverbund BERLINFLAME konnte sich in den ersten 3 Jahren als ein interdisziplinäres Netzwerk entfalten aus Internisten, Chirurgen, Pathologen, Epidemiologen, Immunologen, Biologen, Mikrobiologen,

Bioinformatikern und Biotech-Unternehmern. Er umfasste 17 Teilprojekte, die an den folgenden sechs Berliner Institutionen angesiedelt sind: Charité, Universitätsklinikum Benjamin Franklin (heute Charité – Universitätsmedizin Berlin), Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Max-Delbrück-Centrum (MDC), Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik (MPI-MG) und die Helios-Klinik Berlin-Buch.

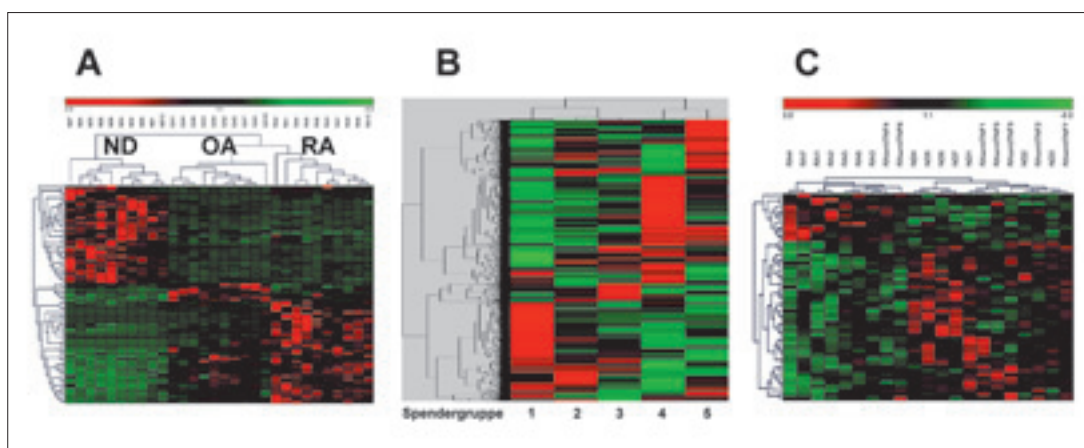
In der ersten NGFN-Förderphase (NGFN-1) haben die klinisch-rheumatologischen Standorte der Charité Campus Mitte (Burmester, Häupl), Campus Benjamin Franklin (Sieper, Rudwaleit), und der Orthopädie an der Helios-Klinik in Berlin-Buch (Zacher, Gursche) in intensiver Zusammenarbeit eine systematische Rekrutierung und Datenbank-Dokumentation von Patienten und Probenmaterial aus über 700 Patientenvorstellungen aufgebaut. Aus histologischen Veränderungen in Gewebeproben der Gelenkhaut wurde am Institut für Pathologie der Charité eine Klassifizierung der Entzündung, der »Synovitis-Score« [1] entwickelt (Krenn, Morawietz) (Abb. 1). Molekulare Untersuchungen mittels GeneChip Microarrays zur Genexpression (Übersetzung des DNA-Codes in Proteine) in diesen Gewe-

beprobten ergaben eindeutige Musterunterschiede zwischen den Krankheitsgruppen rheumatoide Arthritis und Arthrose. Beide Krankheitsgruppen grenzten sich deutlich von der Normalsituation ab (Häupl, Krenn) (Abb. 2a). Die DNA-Array Technologie zeigte auch bei durch Zellseparation aufgereinigten Blutzellen (Monozyten) Expressionsunterschiede zwischen 4 verschiedenen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Gesunden [2] (Grützkau, Grün, Radbruch) (Abb. 2b). Ferner ließ die erfolgreiche Behandlung der RA mit anti-TNF-Antikörpern eine Änderung des pathologischen Expressionsmusters der Blutmonozyten hin zum Muster von Normalspendern erkennen, während Therapieversager das pathologische Muster behielten [3] (Stuhlmüller, Burmester) (Abb. 2c). Die Multiparameteranalyse mittels DNA-Arrays hat somit in ersten Studien gezeigt, dass zwischen verschiedenen Erkrankungen und unterschiedlichem therapeutischen Ansprechen molekulare Unterschiede erkennbar sind. Diese Befunde stellen in Aussicht, dass eine molekulare Diagnostik zur Erkennung der untersuchten entzündlich-rheumatischen Erkrankung sowie zur Beurteilung der Krankheitsaktivität möglich ist.

Im NGFN-1 konnten bei der Suche nach der Aufklärung der Pathogenese bzw. der krankheitsspezifischen Pathomechanismen, neue Autoantigene bei der

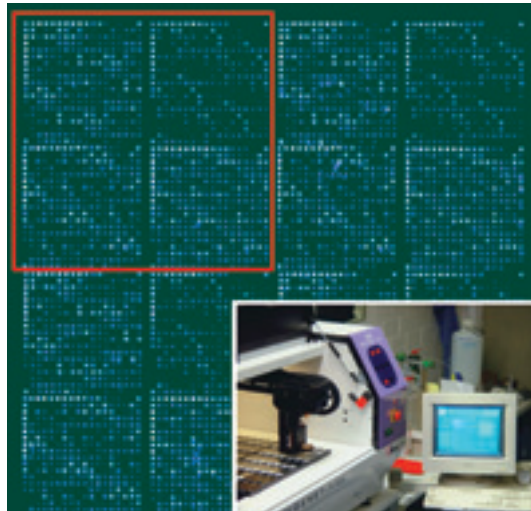
Abb. 2

Hierarchische Clusteranalysen von Genexpressionsanalysen: A) Korrekte Gruppierung aller untersuchten Synovialgewebeproben in die jeweils zugehörigen Gruppen von Normalspendern (ND), Patienten mit Arthrose (OA) und rheumatoider Arthritis (RA). B) Unterschiede in der Genexpression von Monozyten bei fünf verschiedenen Spendergruppen. C) Responder (RA 1-3, 5 und 7) und Non-Responder (RA 4 und 6) auf anti-TNF-Therapie lassen sich anhand der Genexpressionsprofile von Monozyten unterscheiden und gruppieren zu Normalspendern bzw. RA-Patienten vor Therapie.



Nationales Genomforschungsnetz – gefördert vom





*Abb. 4  
Custom-Array zur Untersuchung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit RA anhand der Genexpressionsprofile von Monozyten.*

RA aufgezeigt werden [4] (Skriner, Burmester). Ferner wurden Grundlagen zur Bedeutung regulatorischer T-Zellen bei chronischen Entzündungsprozessen im Mausmodell entwickelt (Hühn, Hamann) und Untersuchungen hierzu beim Menschen begonnen (Müller, Lipp). Ein speziell entwickeltes Maus-Arthritismodell ermöglicht es, Kandidatengene aus verschiedenen klinischen Studien hinsichtlich ihrer funktionellen

*Abb. 5  
Hochgeschwindigkeits-Zellsorter für die Trennung von Zellen und die fluoreszenz-zytometrische Multiparameteranalyse an Blutzellen.*



Bedeutung zu prüfen. Indem es adoptiv molekularbiologisch veränderte Immunzellen aufnehmen kann, gibt es Aufschluss über deren Einfluss auf das Arthritismodell (Scheffold, Berek).

**III SIPAGE – Schwerpunkt »chronisch entzündlich-rheumatische Erkrankungen«**

In der zweiten Förderphase des NGFN geht es darum, den im NGFN-1 begonnenen Austausch mit infektionsorientierten Forschungsverbänden des NGFN in Gießen (Chakraborty), Hamburg (Horstmann), München (Koszinowski, Wagner) und Tübingen (Autenrieth) weiter zu intensivieren und damit einen noch höheren Grad der Vernetzung zu erreichen. Auch wurde das rheumatologisch und chronisch-entzündlich orientierte Netzwerk auf die Standorte Gießen/Bad Nauheim (Müller-Ladner), Jena (Kinne), Hannover (Rihl) und München (Kretzler) ausgedehnt.

**1. Klinische Diagnostik**

Der Verbund SIPAGE (Signatures-Pathways-Genes) orientiert sich in seinem Schwerpunkt »chronische entzündlich-rheumatische Erkrankungen« an den oben dargestellten Vorarbeiten aus BERLINFLAME. Ziel ist es, die klinischen Datensätze auszuweiten, die diagnostischen Kandidatengene an Früharthritis und in verschiedenen Therapieverfahren zu prüfen, eine diagnostische Plattform aufzubauen und das funktionelle Wissen und Verständnis über die chronischen Entzündungsvorgänge bei den genannten rheumatologischen Erkrankungen zu vertiefen.

Wichtig für die Diagnostik ist die Entwicklung standardisierter Verfahren für den klinischen Einsatz. Ein neues minimal-invasives, arthroskopisches Verfahren vereinfacht die Gewinnung von Gewebeproben (Zacher, Gursche) (Abb. 3). Vergleichbar mit einer Gelenkpunktion werden zwei dünne Kanülen in das betroffene Gelenk eingebracht. Mit Sicht durch ein Miniarthroskop im Einstichkanal werden die Biopsien (Gewebeproben) über einen zweiten Arbeitskanal entnommen. Durch die Miniaturisierung des Verfahrens können auch die Fingergelenke untersucht werden, die vor allem bei der rheumatoiden Arthritis häufig im Vordergrund stehen.

In Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik Berlin wurde eine Custom-Array Plattform etabliert [5] (Stuhlmüller, Hultschig). Dieser maßgeschneiderte Array umfasst mehrere hundert ausgewählte Gene (Abb. 4) und kommt derzeit bei klinischen Therapiestudien zum Einsatz. Zunächst fokussiert dieser Array auf monozytäre Gene zur Prüfung der Wirksamkeit von anti-TNF-Therapien über eine

Blutentnahme. Zudem wird auch ein Vergleich der molekularen Wirkprofile zwischen verschiedenen Therapieformen auf genomweiten Arrays durchgeführt (Grützkau, Stuhlmüller).

Über die Kenntnis krankheitsassoziiertes charakteristischer Expressionsprofile in den durch Zellseparation isolierten Zellpopulationen (Blut-Monozyten, T-Zellen, B-Zellen und natürliche Killerzellen) werden neue Möglichkeiten zur diagnostischen Bestimmung umfangreicher zytometrischer Profile getestet (Grützkau, Radbruch). Dabei können gleichzeitig über 10 verschiedene Merkmale fluoreszenz-zytometrisch abgefragt werden (Abb. 5). Über die Verknüpfung von Krankheitsmerkmal mit dem zugehörigen Zelltyp verspricht man sich über die Diagnosestellung hinaus auch Aufschluss darüber, welche der verfügbaren Zelltyp-orientierten Therapieformen (anti-TNF, B-Zell-Depletion, T-Zell-Suppression) die größte Aussicht auf Erfolg bietet.

Schließlich wird aus den Untersuchungen zur Seroreaktivität gegen neue Autoantigene zusammen mit dem Biotech Unternehmen in.vent Diagnostica GmbH (Skriener, Hollidt) ein Streifenanalyseverfahren für Schnelltests entwickelt. Dieser Test wäre mit bestehenden Streifenestverfahren (z.B. Schwangerschafts-Schnelltest, Troponin-Schnelltest) vergleichbar. Dem Hausarzt soll innerhalb weniger Minuten ein Testergebnis vorliegen, aufgrund dessen er über weitere und spezifischere Untersuchungen entscheiden kann.

2. Genfunktion und Pathogenese

An der Verbesserung des funktionellen Wissens zur Pathogenese rheumatischer Erkrankungen arbeiten 13 Projekte am Rheuma-Forschungszentrum, der Charité und dem Max-Delbrück-Centrum. Hierzu gehört auch die Detailanalyse von Synovialbiopsien. Über die Miniarthroskopie im Frühstadium wird insbesondere eine histologische Beurteilung des initialen Krankheitsbildes möglich (Krenn, Morawietz) (Abb. 6). In nachfolgenden Analyseschritten ist aus diesen Biopsien die Untersuchung von Einzelzellen und definierten feingeweblichen Struktureinheiten wie Entzündungsinfiltraten vorgesehen. Mittels Laser Capture Microscopy (LCM) werden diese Strukturen aufgereinigt (Abb. 7), um die Genexpression über semiquantitative PCR und DNA-Array Hybridisierungen zu bestimmen (Berek, Häupl). Aus dem Gewebe gewonnene Synovial-

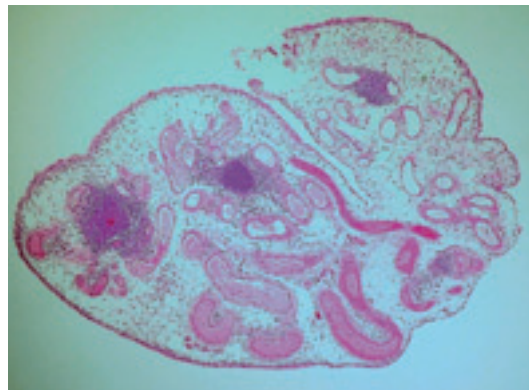


Abb. 6 Miniarthroskopisch entnommene Biopsie bei einem Patienten mit rheumatoider Arthritis

fibroblastenkulturen [6] (Kinne), aber auch hochaufgereinigte Blutzellen (Baumgrass, Grützkau) werden nach definierter *in vitro* Stimulation mit Zytokinen oder Behandlung mit Medikamenten einer Genexpressionsanalyse zugeführt. Die so erhobenen charakteristischen Expressionsprofile (Signaturen) liefern wichtige Informationen für die bioinformatische Auswertung und funktionelle Interpretation von krankheitsassoziierten Expressionsmustern aus Blutzellen und Synovialgeweben. Zudem bieten die Vernetzungen mit der Europäische Renale cDNA Bank (ERCB) in München, wo Untersuchungen an Biopsiematerial aus verschiedensten entzündlichen Nierenerkrankungen erfolgen [7, 8] (Kretzler) sowie mit dem am Standort Berlin durchgeführten Entzündungsprojekt zur Lockerung von Gelenkprothesen (Krenn) wichtige Zusatzinformationen und Vergleichsmöglichkeiten.

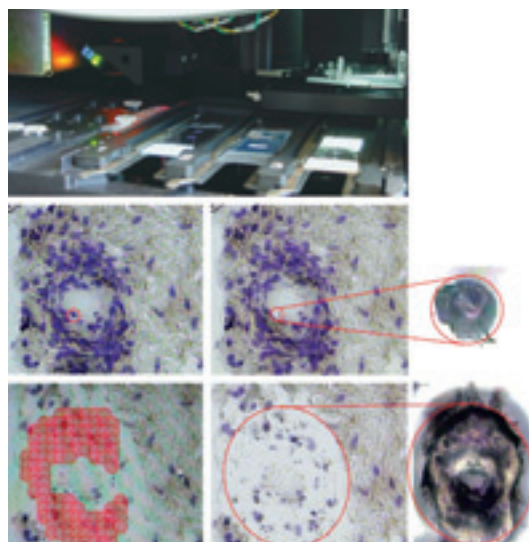
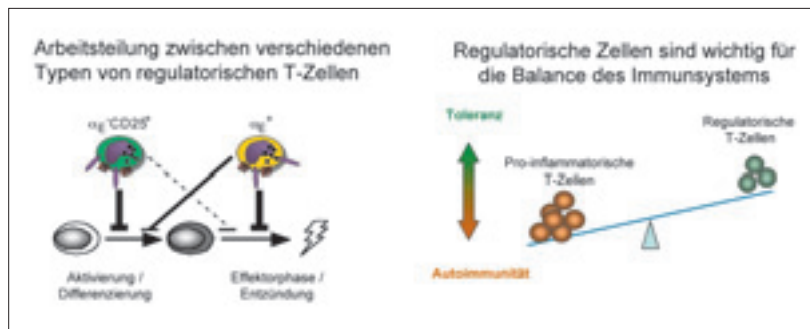


Abb. 7 Laser-Capture-Mikroskopie zur Gewinnung von Einzelzellen oder Zellverbänden für nachfolgende Genexpressionsanalysen.



Untersuchungen zu regulatorischen T-Zellen der Maus haben Subtypen mit hoher Potenz zur Suppression von Entzündungen identifizieren können [9] (Hühn, Hamann) (Abb. 8). Dabei zeigte sich die Ausprägung der Integrinkette alphaE als ein charakteristischer Marker für diesen Effektor/Memory Phenotyp regulatorischer T-Zellen, der durch die Expression verschiedener Chemokinrezeptoren und Zelladhäsionsmoleküle in Entzündungsgewebe einwandern kann. Nach Infiltration konnte eine deutliche Abnahme der Entzündungsreaktion im Arthritismodell der Maus gemessen werden. Aufgrund der therapeutischen Potenz dieser Zellen wird ein vergleichbarer regulatorischer Phänotyp beim Menschen gesucht. Hierzu trägt die molekulare Charakterisierung verschiedener hochaufgeklärter regulatorischer T-Zell Subtypen mittels Expressionsprofilen bei (Müller, Lipp).



**Abb. 8**  
Die Rolle der T-Zellen bei der Regulation der Immunantwort: verschiedene Subtypen sind für Aktivierung bzw. Unterdrückung der Immunantwort verantwortlich.

Zur funktionellen Validierung von Kandidatengen wird das Mausmodell für adoptiven Transfer genetisch veränderter Immunzellen eingesetzt. In diesem Modell werden Kandidatengene hinsichtlich ihrer Rolle bei der Arthritis-Entstehung und Aufrechterhaltung durch Überexpression oder Inhibition z.B. mittels siRNA Technologie untersucht. In einem weiteren Modell mit SCID Mäusen wird humanes Entzündungsgewebe aus dem Gelenk zusammen mit Knorpel subkutan bzw. unter die Nierenkapsel in die Maus implantiert. Es kommt zur Infiltration des Entzündungsgewebes in den Knorpel und zu dessen Zerstörung. Mit Release-Systemen können Medikamente oder verschiedene biologische Substanzen wie Antikörper, Zytokine etc. verabreicht und über histomorphologische Verfahren in ihrer Wirksamkeit untersucht werden [10, 11].

**3. Bioinformatik und Vernetzung**

Von großer Bedeutung für die Genom- und Transkriptomanalysen ist die konsequente bioinformatische Aufarbeitung der Daten. Hierzu zählt nicht nur eine robuste statistische Analyse der durchgeführten Array-Experimente, sondern auch eine sinnvolle Verknüpfung mit bekannten Geninformationen. Aus die-

sem Grund wurde eine Datenbank angelegt, die alle wesentlichen Genbezeichnungen und Beschreibungen enthält und eine Verknüpfung zu Datenbanken im Internet erlaubt. Zur Interpretation der molekularen Ergebnisse in einem klinischen Kontext wurde auch für die Erhebung und Speicherung der anamnestischen, klinischen, labor- und röntgendiagnostischen Parameter eine Rheuma-Datenbank aufgebaut. Um klinische und molekulare Datensätze zu verknüpfen, wird derzeit zusammen mit dem Standort Gießen im SIPAGE Netzwerk eine gemeinsame Grundstruktur ausgearbeitet. Diese ist Bestandteil einer standortübergreifenden Vernetzung, die federführend von der NGFN Bioinformatik Plattform in Heidelberg (Eils) entwickelt wird (iChip).

Als außerordentlich hilfreich und wertvoll hat sich für die Interpretation der Genexpression aus Patientenproben der Vergleich mit definierten Profilen erwiesen. Im Gegensatz zu definierten Stimulationsexperimenten ist bei klinischen Proben der ursächliche Stimulus nur zum Teil oder wie bei den meisten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen überhaupt nicht bekannt. Über den Vergleich zwischen Profilen aus entzündlich infiltriertem Synovialgewebe und definierten aufgereinigten Immunzellen konnte der Grad der Infiltration der jeweiligen Zellpopulation abgeleitet werden. Darüber hinaus wurde eine Abschätzung möglich, ob eine erhöhte Expression alleine durch die Anwesenheit dieser Immunzellen erklärt werden kann oder ob das Gen einer zusätzlichen Regulation unterliegt. Ähnliche Analysekonzepte sind über den Vergleich mit Zytokin-induzierten Profilen geplant sowie durch die vernetzte Auswertung zwischen den verschiedenen virologisch, bakteriologisch und parasitologisch orientierten Standorten im SIPAGE Netzwerk. Diese funktionell orientierten Vergleiche greifen ineinander mit Auswertungsmethoden, die vom Kooperationspartner in Gießen (Chakraborty) begonnen wurden und Informationen über molekulare Signalwege implementieren.

Wie aufgezeigt, ergeben sich über den Aufbau von vernetzten Datenbanken neue Möglichkeiten für die Auswertung und Interpretation molekularer Untersuchungen. Durch die Verknüpfung mit klinischen Informationen sowie experimentellbezogenen Informationen aus Infektion und Immunologie ergibt sich auch neues, bereits in den Datenbanken vorstrukturiertes Wissen. Es ist deshalb ein übergeordnetes Ziel, diese für die klinische Anwendung bedeutsamen Informationen über Infektionen und akute wie chronische Entzündungen als eine Ontologie für inflammations- und infektionsbezogene Signalwege aufzubauen.

## Referenzen

- [1] *Krenn, V./Morawietz, L./Häupl, T./Neidel, J./Petersen I./Konig A.*: Grading of chronic synovitis – a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. *Pathol Res Pract* 2002, 198(5):317–325.
- [2] *Grützku, A./Grün, J./Stuhlmüller, B./Rudwaleit, M./Sieper, J./Gerstmayr, B./Bosio, A./Baumgrass, R./Berek, C./Humaljoki, T.* et al: Peripheral blood cell type-specific transcriptome analysis allows diagnosis and prediction of rheumatic diseases and prognosis of therapeutic impact. *Arthritis Rheum* 2004, 51 (Suppl): #1738.
- [3] *Stuhlmüller, B./Häupl, T./Tandon, N./Hernandez, M./Hultschig, C./Kuban, R. J./Kupper, H./Salfeld, J./Burmester, G.-R.*: Microarray Analysis for Molecular Characterization of Disease Activity and Measuring Outcomes of anti-TNF- $\alpha$  Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 51 (Suppl): #979.
- [4] *Robinson, W.H./DiGennaro, C./Hueber, W./Haab, B. B./Kamachi, M./Dean, E. J./Fournel, S./Fong, D./Genovese, M. C./de Vegvar, H. E.* et al: Autoantigen microarrays for multiplex characterization of autoantibody responses. *Nat Med* 2002, 8(3):295–301.
- [5] *Stuhlmüller, B./Tandon, N./Hultschig, C./Kuban, R. J./Hernandez, M./Burmester, G.-R./Häupl, T.*: A customized monocyte cDNA-microarray for diagnosis of rheumatoid arthritis and prognosis of anti-TNF $\alpha$  therapy. *Arthritis Res Ther* 2004, 6 (Suppl 1): 22.
- [6] *Hirth, A./Skapenko, A./Kinne, R. W./Emmrich, F./Schulze-Koops, H./Sack, U.*: Cytokine mRNA and protein expression in primary-culture and repeated-passage synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002, 4(2):117–125.
- [7] *Vielhauer, V./Berning, E./Eis, V./Kretzler, M./Seegerer, S./Strutz, F./Horuk, R./Grone, H. J./Schlondorff, D./Anders, H. J.*: CCR1 blockade reduces interstitial inflammation and fibrosis in mice with glomerulosclerosis and nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2004, 66(6):2264–2278.
- [8] *Henger, A./Schmid, H./Kretzler, M.*: Gene expression analysis of human renal biopsies: recent developments towards molecular diagnosis of kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004, 13(3):313–318.
- [9] *Huehn, J./Siegmond, K./Lehmann, J. C./Siewert, C./Haubold, U./Feuerer, M./Debes, G. F./Lauber, J./Frey, O./Przybylski, G. K.* et al: Developmental stage, phenotype, and migration distinguish naive- and effector/memory-like CD4 $^{+}$  regulatory T cells. *J Exp Med* 2004, 199(3):303–313.
- [10] *Rutkauskaite, E./Zacharias, W./Schedel, J./Muller-Ladner, U./Mawrin, C./Seemayer, C. A./Alexander, D./Gay, R. E./Aicher, W. K./Michel, B. A.* et al: Ribozymes that inhibit the production of matrix metalloproteinase 1 reduce the invasiveness of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2004, 50(5):1448–1456.
- [11] *Fiehn, C./Neumann, E./Wunder, A./Krienke, S./Gay, S./Muller-Ladner, U.*: Methotrexate (MTX) and albumin coupled with MTX (MTX-HSA) suppress synovial fibroblast invasion and cartilage degradation in vivo. *Ann Rheum Dis* 2004, 63(7):884–886.

## Teilprojektleiter/innen und Koordinatoren

*Prof. Dr. Ingo Autenrieth* (Universität Tübingen)  
*Dr. Ria Baumgraß* (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)  
*Dr. Claudia Berek* (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)  
*Prof. Dr. Trinad Chakraborty* (Universität Gießen)  
*Dr. Joachim Grün* (Oligene GmbH)  
*Dr. Andreas Grützku* (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)  
*Prof. Dr. Alf Hamann* (Charité – Universitätsmedizin Berlin)  
*Dr. Thomas Häupl* (Charité – Universitätsmedizin Berlin)  
*Dr. Jörg Hollidt* (in.vent Diagnostica GmbH)  
*Prof. Dr. Rolf Horstmann* (Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin)  
*Dr. Jochen Hühn* (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)  
*Dr. Claus Hultschig* (Max-Planck-Institut für Moleku-

lare Genetik

*Prof. Dr. Raimund Kinne* (Universität Jena)  
*Prof. Dr. Veit Krenn* (Charité – Universitätsmedizin Berlin)  
*Prof. Dr. Matthias Kretzler* (Universität München)  
*Prof. Dr. Martin Lipp* (Max-Delbrück-Centrum)  
*Dr. Gerd Müller* (Max-Delbrück-Centrum)  
*Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner* (Universität Gießen)  
*Prof. Dr. Andreas Radbruch* (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)  
*Dr. Markus Rühl* (Medizinische Hochschule Hannover)  
*Dr. Martin Rudwaleit* (Charité – Universitätsmedizin Berlin)  
*Dr. Alexander Scheffold* (Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin)  
*Dr. Karl Skriner* (Charité – Universitätsmedizin Berlin)  
*Dr. Bruno Stuhlmüller* (Charité – Universitätsmedizin Berlin)  
*Prof. Dr. Hermann Wagner* (Universität München)  
*Prof. Dr. Josef Zacher* (Helios Klinikum Berlin-Buch)



**Prof. Dr. Gerd-Rüdiger Burmester**  
 Jg. 1953. 1972–78 Medizin-  
 studium in Hannover; 1978  
 Approbation und Promotion.  
 1980–82 DFG-Stipendiat,  
 Rockefeller University und  
 Department of Rheumatic  
 Diseases am Hospital for  
 Joint Diseases – Mount Sinai  
 Medical School New York;  
 1982–88 Facharztausbil-  
 dung Innere Medizin an der  
 Universitätsklinik Erlangen;  
 1989 Habilitation. 1990 Uni-  
 versitätsprofessor (C3) für  
 Rheumatologie und Klinische  
 Immunologie, Universität  
 Erlangen-Nürnberg; 1993  
 Universitätsprofessor (C4)  
 für Innere Medizin und  
 Rheumatologie an der Cha-  
 rité – Universitätsmedizin  
 Berlin.  
 Forschungsschwerpunkte:  
 Klinische und experimentelle  
 Rheumatologie/Immunologie,  
 Immuntherapie, Tissue  
 Engineering.

**Kontakt**

Humboldt-Universität  
 zu Berlin  
 Charité – Universitäts-  
 medizin Berlin  
 Medizinische Klinik mit  
 Schwerpunkt Rheuma-  
 tologie und Klinische  
 Immunologie  
 Schumannstr. 20/21  
 D–10117 Berlin  
 Tel.: +49 30-450-513061  
 Fax: +49 30-450-513917  
 E-mail: gerd.burmester@  
 charite.de



**Dr. Joachim R. Grün**  
 Jg. 1950. 1973–76 Chemie-  
 studium an der TFH Berlin;  
 1976–86 Studium der Che-  
 mie mit Schwerpunkt Bio-  
 chemie an der FU Berlin;  
 1983–91 Max-Planck-Insti-  
 tut für Molekulare Genetik,  
 Abteilung Prof. Wittmann  
 (HPLC-Isolierung und  
 Sequenzierung ribosomaler  
 Proteine von Archaeobakteri-  
 en); 1990 Promotion in Bio-  
 chemie an der FU Berlin (bei  
 Prof. Wittmann und Prof.  
 Erdmann); 1991–99 FUGRO  
 Consult GmbH Berlin, Labor-  
 leiter für Organische Schad-  
 stoffe und Wasseranalytik;  
 2000–01 Bioinformatik-Aus-  
 bildung; 2001 Metanomics,  
 Berlin (C++ Programm zum  
 in silico-Ausschneiden von  
 Genen aus Chromosomen);  
 2002–03 Deutsches Rheu-  
 maforschungszentrum  
 (DRFZ), Berlin (Auswertung  
 von DNA-Chips, Entwicklung  
 von Datenbanken für die  
 Chip-Daten und die Funktio-  
 nen der Gene); seit 2004  
 Oligene GmbH, Berlin (Pro-  
 jektleiter Rheumachip).

**Kontakt**

Oligene GmbH  
 Schumannstr. 20/21  
 D–10117 Berlin  
 Tel.: +49 30-284-60570  
 Fax: +49 30-284-513917  
 E-mail: gruen@  
 oligene.com  
 www.oligene.com



**Dr. Thomas Häupl**  
 Jg. 1964. 1984–90 Medizin-  
 studium in Erlangen; 1992  
 Approbation; 1991–93 DFG-  
 Stipendiat im Graduierten-  
 kolleg »Immunologische  
 Mechanismen bei Infektion,  
 Entzündung und Autoimmu-  
 nität«; 1994 Promotion;  
 1993–94 Stipendiat der Wal-  
 ter Marget Vereinigung zur  
 Förderung der klinischen  
 Infektiologie und 1994–95  
 DFG-Stipendiat an der  
 Columbia University,  
 Department of Pediatrics,  
 Division of Autoimmune and  
 Molecular Diseases; seit  
 1995 an der Charité – Uni-  
 versitätsmedizin Berlin, bis  
 2001 klinische Ausbildung  
 im Bereich Innere Medizin  
 und Rheumatologie, seit  
 2001 wissenschaftlicher  
 Koordinator im Bereich  
 Gelenkentzündung und Rege-  
 neration mit Schwerpunkt  
 Genexpressionsanalytik und  
 Bioinformatik.

**Kontakt**

Humboldt-Universität  
 zu Berlin  
 Charité – Universitäts-  
 medizin Berlin  
 Medizinische Klinik mit  
 Schwerpunkt Rheuma-  
 tologie und Klinische  
 Immunologie  
 Schumannstr. 20/21  
 D–10117 Berlin  
 Tel.: +49 30-450-513293  
 Fax: +49 30-450-513917  
 E-mail: thomas.haeupl@  
 charite.de



**Prof. Dr. Andreas Radbruch**  
 Jg. 1952. Studium der Biolo-  
 gie an der Universität Bonn,  
 1980 Promotion, 1980–82  
 Wissenschaftlicher Mitarbei-  
 ter, 1982–88 Hochschulass-  
 sistent am Institut für Gene-  
 tik der Universität zu Köln;  
 1987 Aufenthalt an der Uni-  
 versität von Alabama in Bir-  
 mingham (UAB) bei Prof.  
 Max Cooper und Prof. John  
 Kearney; 1982–94 Leiter  
 der Forschungsgruppe  
 »Zytometrie und Zellsortie-  
 rung« am Genzentrum Köln;  
 1988 Habilitation, 1988–89  
 Bayer-Dozentur am Institut  
 für Genetik der Universität  
 zu Köln; 1990–98 Professor  
 (C3) für Genetik und Immu-  
 nologie an der Universität zu  
 Köln. Seit 1996 Wissen-  
 schaftlicher Direktor am  
 Deutschen Rheumafor-  
 schungszentrum Berlin, seit  
 1998 Professor für Exper-  
 imentelle Rheumatologie an  
 der Charité – Universitäts-  
 medizin Berlin.

**Kontakt**

Deutsches Rheumafor-  
 schungszentrum  
 Schumannstr. 20/21  
 D–10117 Berlin  
 Tel.: +49 30-2846-0601  
 Fax: +49 30-2846-0603  
 E-mail: radbruch@drfz.de

**Internet**  
[www.berlinflame.de](http://www.berlinflame.de)  
[www.ngfn.de](http://www.ngfn.de)