



Institute for Arthritis Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie

JAHRESBERICHT RAPPORT ANNUEL 2015/2016

Institut für Rheumaforschung

Von der Forschung zur klinischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Institut pour la recherche en rhumatologie

Transformer la recherche en applications cliniques pour le
traitement des maladies rhumatismales

Rheumatologie in
Bewegung

La rhumatologie en
mouvement



BERICHT DES PRÄSIDENTEN

PROFESSOR DR. CEM GABAY

Unsere Organisation, das Institut für Arthritis Research (iAR) besteht inzwischen bereits seit acht Jahren. Seine Mission besteht darin, rheumatische und muskuloskeletale Erkrankungen und die Mechanismen von entzündlichen Reaktionen zu erforschen. Die vier Institutionen (die Universitäten von Genf, Lausanne und Zürich und das Labor im Tessin) haben seit der Gründung des iAR von der Grosszügigkeit von Spendern profitiert. Das hat es uns ermöglicht, diverse Projekte in der Grundlagenforschung durchzuführen (Einzelheiten finden Sie in diesem Bericht). Darüber hinaus wurde die Ausbildung junger Forscher, die Gründung einer neuen Gruppe geleitet von einer jungen Professorin in Genf, sowie der wissenschaftliche Austausch an einem jährlichen Symposium, das sowohl jungen Forschern als auch etablierten Wissenschaftlern offensteht, unterstützt. Ferner wurden auch Kongresse und Konferenzen unterstützt.

Diesem Berichtsjahr haben wir uns entschlossen, einen für uns wichtigen Schritt in Richtung translationaler Forschung vorzunehmen, um die Entwicklung entzündungshemmender Therapien mit dem in unserer Grundlagenforschung erworbenen Wissen und Erfahrung voranzubringen. Diese Arbeiten werden in Kooperation mit AIDD, einem Startup-Unternehmen am Genfersee sowie mit anderen Organisationen in der Schweiz und in Europa durchgeführt. Dieser Schritt unterstreicht unsere Entschlossenheit, die Laborforschung mit klinischen Anwendungen zu verbinden und dadurch Patienten einen direkten Nutzen zu bieten.

Wir freuen uns Judith Safford in unserer Organisation begrüßen zu können. Ihre Aufgabe wird es sein das iAR noch bekannter zu machen und durch Kommunikation und Fundraising die

notwendigen Mittel für unsere Aktivitäten zu generieren. Von Ihrer langjährigen Erfahrung in gemeinnützigen Organisationen wird das iAR zweifellos profitieren.

Einige Mitglieder des iAR werden, obwohl sie noch aktiv als Wissenschaftler arbeiten, in den nächsten Jahren das Rentenalter erreichen. Daher wird es für die zukünftige Entwicklung unerlässlich sein, über die Einbeziehung neuer Mitglieder nachzudenken, um unsere mittel- und langfristigen Ziele sicherzustellen.

Schließlich wäre unsere Arbeit ohne die Finanzierung von Stiftungen und anderen gemeinnützigen Mitteln nicht möglich. Wir danken allen, die unsere Arbeit möglich machen.



Professor Cem Gabay
Präsident

Genf, März 2017

DAS iAR: VISION, ZIELE UND WICHTIGSTE ERFOLGE

Das Institut für Arthritis Research (iAR) wurde 2009 als gemeinnütziger, steuerbefreiter Verein nach schweizerischem Recht in Lausanne gegründet. Die Organisation wurde vom verstorbenen Prof. Jürg Tschopp mit einer Spende von 10 Millionen CHF für fünf Jahre aufgebaut. Gründungsmitglieder sind vier Schweizer Laboratorien auf dem Gebiet der Rheuma-Forschung und Immunologie. Derzeitiger Präsident ist Prof. Cem Gabay von der Universität Genf, Abteilung für Rheumatologie. Stellvertretender Vorsitzender ist Prof. Steffen Gay von der Universität Zürich, der vor kurzem vom Europäischen Rat in das wissenschaftliche Gremium für Gesundheit (SPH) berufen wurde.

Das Institut für Arthritis Research schafft die einzigartige Gelegenheit, in der Schweiz interdisziplinäre Forschung zu betreiben und die Arbeit der Grundlagenforschung mit Laboratorien von klinischen Abteilungen zu verbinden. Dies generiert gegenseitigen Nutzen sowohl für die Forschungszentren an den Schweizer Universitäten als auch für die Ausbildung von Studenten und Nachwuchswissenschaftlern.

Als seine wichtigste Aufgabe sieht das iAR die Übertragung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in klinische Anwendungen wie Präventivmassnahmen, Instrumente für Diagnose oder therapeutische Massnahmen um den Patienten mit rheumatischen Erkrankungen möglichst direkt zu helfen.

Die Errungenschaften des iAR umfassen:

- Der Aufbau eines schweizerischen Forschungsnetzwerks mit kollaborativen Projekten und Publikationen in führenden Fachzeitschriften (Nature, Blood,

Immunity, Arthritis & Rheumatology).

- Die Etablierung internationaler Kooperationen.
- Die Einrichtung einer gemeinsamen Infrastruktur zur Lagerung von Reagenzien an der Abteilung für Biochemie der Universität Lausanne.
- Die Errichtung einer neuen Professur für Arthritis Research an der Universität Genf.
- Verstärkte Ausbildung in der Rheumaforschung durch Unterstützung des Joint Congress der Internationalen Cytokine Gesellschaft und der Internationalen Gesellschaft für Interferon und Cytokine Forschung.
- Eine jährliche Konferenz in Lausanne, wo Forscher aus den Mitgliedsgruppen ihre Arbeiten präsentieren und Ideen austauschen.
- Strategische Expansion in Richtung Drug Discovery. Screening vorhandener zusammengesetzter Bibliotheken für Moleküle die in der Lage sind wichtige Signalwege, die zuvor im pathologischen Prozess von Arthritis identifiziert wurden, zu hemmen oder zu aktivieren.



Präsentation an der jährlichen Konferenz

RAPPORT DU PRÉSIDENT

PROFESSEUR DR. CEM GABAY

Notre association (Institute of Arthritis Research, iAR) a 8 ans. Elle a été créée pour soutenir la recherche dans le domaine des maladies articulaires, et plus généralement des mécanismes associés aux réponses inflammatoires. Les quatre institutions (Universités de Genève, Lausanne, Zürich, et du Tessin) ont bénéficié de la générosité de donateurs, ce qui a permis de soutenir de nombreux projets de recherche fondamentale comme l'indique le descriptif de l'activité des groupes (plus bas dans ce rapport). Par ailleurs, notre association a soutenu la formation de jeunes chercheurs, l'établissement d'un nouveau groupe dirigé par une jeune professeure à Genève, ainsi que des échanges scientifiques lors d'une réunion annuelle qui réunit des jeunes chercheurs et des scientifiques confirmés. Finalement notre association a aussi soutenu des congrès et des conférences.

Au cours de cette année, nous avons décidé de nous orienter également vers un axe incluant le développement de thérapies anti-inflammatoires basées sur les connaissances et l'expertise acquise à travers la recherche fondamentale. Pour cette activité, nous collaborons avec une start-up AIDD qui est localisée dans la région lémanique, et également d'autres entreprises présentes en Suisse et en Europe. Cette stratégie est fondée sur notre volonté de créer des liens entre la recherche de laboratoire et l'application clinique qui profitera directement aux patients.

Dans le cadre de nos activités et pour accroître encore notre visibilité et attirer les fonds nécessaires à nos activités, nous sommes très heureux d'accueillir dans notre association, Mme Judith Safford, qui s'occupera de la communication et des demandes de fonds. Sa grande expérience, acquise dans le travail pour

des organisations à but non lucratif, sera certainement un avantage pour iAR.

Certains membres de notre association, bien qu'encore actifs du point de vue scientifique, ont atteint ou atteindront l'âge de la retraite dans les prochaines années. Il est donc indispensable de penser au futur d'iAR, raison pour laquelle il est planifié d'inclure de nouveaux membres pour garantir que les buts de notre association perdurent dans le temps.



Professeur Cem Gabay
Président

Genève, mars 2017

QU'EST-CE-QU'IAR: VISION, OBJECTIFS ET RÉALISATIONS

L'Institut pour la recherche en rhumatologie (iAR) a été créé à Lausanne en 2009 avec un statut d'association à but non lucratif exonérée d'impôts en vertu du droit suisse. Son organisation a été initiée par feu le Prof. Jürg Tschopp, qui l'a d'abord dirigé, avec une donation de départ de 10 millions de francs suisses payés sur 5 ans. Les membres fondateurs appartiennent à 4 laboratoires travaillant dans le domaine de la recherche sur l'arthrite et en immunologie. Le président actuel est le Prof. Cem Gabay de l'Université de Genève, Division de Rhumatologie, le Vice-Président, le Prof. Steffen Gay de l'Université de Zurich, qui vient d'être récemment nommé par la Commission européenne comme membre du Comité Scientifique pour la Santé (SPH).

L'Institut pour la recherche en rhumatologie constitue une opportunité unique en Suisse de mener une recherche interdisciplinaire combinant le travail des groupes de recherche fondamentale avec des laboratoires liés à des départements cliniques. Cela génère des interactions positives entre divers centres de recherche universitaires suisses, profitant ainsi aussi bien à la recherche qu'à la formation des étudiants et des scientifiques juniors.

L'objectif principal d'IAR est de permettre le transfert de la recherche fondamentale de laboratoire vers la recherche translationnelle et ses applications cliniques, telles que des mesures préventives, avec pour but d'en faire bénéficier directement les patients souffrant de maladies rhumatismales.

Les réalisations d'IAR:

- Le développement d'un réseau de recherche en Suisse avec des projets collaboratifs et des publications dans des journaux scientifiques de référence (Nature, Blood, Immunity, Arthritis & Rheumatology).

- Le développement de collaborations internationales.
- La création d'un service commun pour le dépôt de réactifs au Département de Biochimie, Université de Lausanne.
- La création d'une chaire de professeur spécialisée en recherche sur l'arthrite à l'Université de Genève.
- L'éducation renforcée en recherche sur l'arthrite, avec un Congrès Annuel co-organisé par la Société internationale des Cytokines et la Société internationale de recherche sur les Interférons et les Cytokines.
- Une Conférence Annuelle qui se déroule à Lausanne, où les chercheurs faisant partie des équipes des membres, présentent leurs travaux et échangent des idées.
- L'expansion stratégique de la recherche médicamenteuse, par le criblage des banques de données existantes pour des petites molécules capables d'inhiber ou d'activer des voies essentielles identifiées au préalable dans le processus pathologique de l'arthrite.



Présentation à la Conférence Annuelle

iAR FORSCHUNGS-ZENTREN

Universität Genf

Das Rheumatologie-Labor ist der Abteilung für Rheumatologie, der Abteilung Innere Medizin und der Abteilung für Pathologie-Immunologie an der medizinischen Fakultät der Universität Genf angegliedert.

Die Forschung konzentriert sich in erster Linie auf die Entstehung von entzündlichen Reaktionen bei Rheuma und anderen entzündlichen Erkrankungen mit besonderem Interesse auf dem Gebiet der Cytokine. Cytokine sind kleine Proteine, die für die Kommunikation zwischen den Zellen zuständig sind. Ihre kritische Rolle bei Immun- und Entzündungsreaktionen wird durch die erfolgreiche Entwicklung von Therapien, die gezielt auf Cytokine bei der Behandlung von rheumatoider Arthritis und anderen rheumatischen Erkrankungen wirken, gezeigt. Unter den verschiedenen Cytokinen konzentriert sich unsere Forschung besonders auf Cytokine der Interleukin-1-Familie. Durch die enge Zusammenarbeit mit den klinischen Abteilungen haben wir Zugang zu biologischen Proben von Patienten. Darüber hinaus nutzt unser Labor verschiedene experimentelle Modelle von entzündlichen Erkrankungen. Wir leiten und beteiligen uns auch an klinischen Studien mit Anti-Cytokine-Therapien für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen.

Universität Lausanne

Das Institut für Biochemie ist Teil der Fakultät für Biologie und Medizin der Universität Lausanne (UNIL) und lehrt Medizin, Biologie und Immunologie. Es gehört zum Zentrum der Immunität und Infektion Lausanne (CIIL), das sich aus Wissenschaftlern der UNIL und der Universitätsklinik für Immunologie und Infektionskrankheiten zusammensetzt.

Die Forschung will zum Verständnis von Immunprozessen und zur Beseitigung von immunologischen Störungen durch das Studium von Entzündungen, Zelldifferenzierung und Zellsignalisierung beitragen, wobei ein starker Fokus auf die Entdeckung und funktionelle Charakterisierung von molekularen Pfaden gelegt wird. Diese Forschung hat wertvolle Einblicke in die stressbedingte Aktivierung von entzündlichen Prozessen sowohl bei Rheumatoider Arthritis (RA) als auch bei Osteoarthritis (OA) ergeben. Die Forschung wird weitergeführt um zu entschlüsseln, wie die molekularen Mechanismen des mechanischen und oxidativen Stresses eine Entzündung beeinflussen. Eine zweite Forschungslinie mit dem WHO Immunologie Forschungs- und Ausbildungszentrum (seit 1963 im Institut für Biochemie untergebracht) untersucht parasitäre Krankheiten und die Immunantwort, die sie auslösen.



Forschung am Institut für Rheumatologie, Zürich

Universität Zürich

Das Zentrum für experimentelle Rheumatologie gehört zum Institut für Rheumatologie am Universitätsspital Zürich. Das Zentrum untersucht molekulare und zelluläre Aspekte rheumatischer Erkrankungen im klinischen Bereich. Die Europäische Liga gegen Rheumatismus (EULAR) hat das Zentrum seit 2005 als "Center of Excellence in Rheumatology" ausgezeichnet.

Diese 5-jährige Auszeichnung, die dreimal vergeben wurde, basiert auf wissenschaftlichen Publikationen. Die bedeutende Unterstützung durch iAR war sehr hilfreich für die Publikation der Arbeiten von Europäischen Förderprojekten.

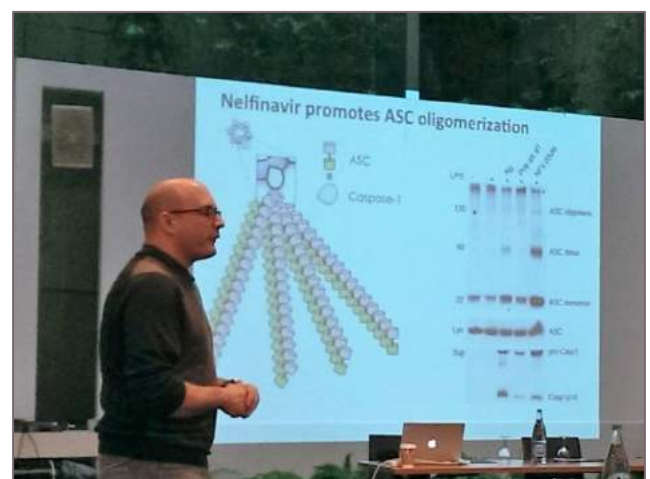
Die Forschung konzentriert sich auf die Epigenetik rheumatischer Erkrankungen. Dabei steht die epigenetische Prägung durch Umweltfaktoren im Mittelpunkt der experimentellen molekularen Forschung. Epigenetik ist das Studium von vererbaren Veränderungen in Genomfunktionen, die die Nukleotidsequenz innerhalb der DNA nicht verändern. In einfacheren Worten, Epigenetik regelt stabile Genexpression. Verschiedene biochemische Prozesse wirken in einem fein abgestimmten Konzert, um die Genexpression sowohl in Gesundheit als auch in Krankheit zu regulieren. Forschungsarbeiten zu rheumatischen Erkrankungen haben zu zahlreichen neuen Erkenntnissen geführt. Derzeit stehen neuartige diagnostische und therapeutische Strategien am Horizont.

Institut für biomedizinische Forschung, Bellinzona

Das Institut für biomedizinische Forschung in Biomedizin (IRB) in Bellinzona wurde im Jahr 2000 gegründet um das Studium der menschlichen Immunologie voranzutreiben. Das IRB arbeitet in einem breiten internationalen Netzwerk von Kooperationen und bietet Lehr-

und Ausbildungsprogramme für Absolventen aus schweizerischen und ausländischen Universitäten an. Geschäftsführer ist Prof. Dr. Antonio Lanzavecchia, der auch Professor für Human Immunology an der ETH Zürich ist.

Die Interaktion zwischen Immunzellen und Knochen steht im Zentrum des sich neu entwickelnden interdisziplinären Felds der Osteoimmunologie. Das Ziel der Wissenschaftler am IRB, einem anerkannten Zentrum für Human-Immunologie, ist neue Informationen über molekulare, zelluläre sowie systemische Interaktionen zwischen Zellen und Molekülen des adaptiven Immunsystems (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Antikörper) und des skeletalen Systems zu finden. Durch Verwendung von neuen „High Throughput Screening“ Plattformen soll die Immunantwort in rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis und der ankylosierenden Spondylitis, bei der Behandlung mit neuen „Biologikas“ (anti-CD20, anti-TNF, anti-IL-1, anti-IL-6, anti-Integrine) untersucht werden.



Fabio Martinon präsentiert an der iAR Konferenz

LES CENTRES DE RECHERCHE DE L' IAR

Université de Genève

Le laboratoire de Rhumatologie est affilié à la Division de Rhumatologie, Département de Médecine interne des Spécialités et Département de Pathologie-Immunologie, de la Faculté de Médecine de l'Université de Genève.

La recherche poursuivie par le groupe du Pr. Cem Gabay est principalement focalisée sur la pathogenèse des réponses inflammatoires de l'arthrite et d'autres maladies inflammatoires, avec un intérêt particulier pour le domaine des cytokines. Les cytokines sont des petites protéines qui favorisent la communication entre les cellules. Leur rôle essentiel dans les réponses immunitaires et inflammatoires est maintenant bien démontré grâce au développement réussi de thérapies qui ciblent les cytokines dans la gestion de la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies rhumatismales. Parmi différentes cytokines, notre recherche s'est particulièrement consacrée aux cytokines de la famille de l'interleukine-1.

Grâce à une collaboration étroite avec les Départements cliniques, nous avons accès à des échantillons biologiques de patients. De plus, notre laboratoire utilise différents modèles expérimentaux de maladies inflammatoires. Nous dirigeons et participons à des essais cliniques avec des thérapies anti-cytokines chez des patients souffrant de maladies rhumatisantes.

Dans le groupe de recherche du Pr. Monique Gannagé, qui a été fondé grâce à l'IAR, la thématique est centrée sur le rôle de l'autophagie au cours des maladies rhumatismales. L'autophagie est un processus fondamental impliqué dans la dégradation et le recyclage des composés de la cellule. De nouvelles avancées dans la compréhension de cette voie cellulaire, ont montré que l'autophagie jouait un rôle dans plusieurs processus pathologiques notamment dans les cancers, les maladies neuro-dégénératives, et les maladies infectieuses. En particulier, des mutations

dans les gènes essentiels de l'autophagie sont à l'origine de plusieurs pathologies. De façon intéressante des dysfonctions de l'autophagie ont été récemment associés à certains désordres immunologiques. Notre recherche est centrée sur le rôle de l'autophagie dans la régulation des réponses immunes et inflammatoires. En utilisant des échantillons cliniques et des modèles expérimentaux d'arthrites, nous analysons l'implication de l'autophagie dans la pathogenèse de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante.

Université de Lausanne

Le Département de Biochimie (DB) fait partie de la Faculté de Biologie et Médecine de l'Université de Lausanne (UNIL) et assure l'enseignement de médecine, de biologie et d'immunologie. Il appartient au Centre d'Immunité et Infection de Lausanne, qui regroupe des scientifiques de l'UNIL et de l'hôpital universitaire travaillant dans le domaine de l'immunologie et des maladies infectieuses.

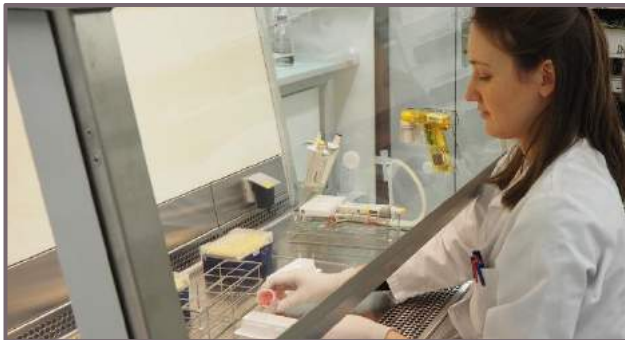
La recherche entreprise vise à contribuer à la compréhension des processus immunitaires et l'élimination des désordres immunologiques, en étudiant l'inflammation, la différenciation et la signalisation cellulaires, avec une orientation spécifique vers la découverte et la caractérisation fonctionnelle des voies moléculaires. Cette recherche a fourni des indications précieuses pour l'activation liée au stress de processus inflammatoires, aussi bien avec l'Arthrite Rhumatoïde (RA) que l'arthrose. La recherche s'applique aussi à élucider comment les mécanismes moléculaires du stress mécanique et oxydatif affectent l'inflammation.

Une seconde ligne de recherche, avec le Centre OMS de Recherche et de Formation en Immunologie (hébergé par le DB depuis 1963), étudie les maladies parasitaires et la réponse immunitaire qu'elles suscitent.

Université de Zürich

Le Centre Expérimental de Rhumatologie fait partie du Département de Rhumatologie de l'Hôpital universitaire de Zürich. Le Centre étudie les aspects moléculaires et cellulaires des maladies rhumatismales dans un contexte clinique. La Ligue européenne contre le Rhumatisme (EULAR) a récompensé le Centre en lui décernant le statut de « Centre d'Excellence en Rhumatologie » en 2005.

Cette récompense attribuée pour une durée de 5 ans a été renouvelée avec succès 3 fois, vu le nombre de publications scientifiques. L'aide conséquente apportée par IAR a été primordiale pour les papiers publiés, tout comme celle des 6 projets soutenus par la Communauté européenne.



Recherche à l'institut de rhumatologie, Zürich

De manière plus importante, le Centre participe à un projet de recherche et innovation européen d'un montant de 38 Mio Euros, financé par EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) et l'Union Européenne via la Plateforme BTCure-IMI (Innovative Medicines Initiative). Le Consortium vise à combiner l'excellence académique avec l'innovation industrielle pour développer de nouvelles méthodes pour la prévision précoce, le diagnostic et le traitement de l'arthrite rhumatoïde.

La recherche est ciblée sur l'épigénétique des maladies rhumatismales. L'empreinte épigénétique par des facteurs environnementaux est au cœur de la recherche moléculaire expérimentale.

L'épigénétique est l'étude des changements héréditaires dans les fonctions du génome qui ne modifient pas la séquence nucléotidique dans l'ADN, plus simplement, l'épigénétique régularise de manière stable l'expression des gènes. Divers procédés biochimiques agissent de concert parfaitement coordonné pour réguler l'expression des gènes aussi bien en condition normale que lors de maladies. La recherche s'adressant aux maladies rhumatismales a comme résultat le développement de nombreuses stratégies diagnostiques et thérapeutiques, qui seront mises en place à l'horizon de la recherche future.

Institute for Research in Biomedicine, Bellinzona

L'Institut de Recherche en Biomédecine (IRB) a été créé en 2000, pour faire avancer l'étude de l'immunologie humaine, avec une importance accrue concernant les mécanismes de la défense de l'hôte. L'IRB travaille au sein d'un vaste réseau de collaborations et dispense de l'enseignement et des programmes de formation pour les étudiants diplômés, originaires des universités suisses ou étrangères. Le Directeur Général est le Prof. Dr. Antonio Lanzavecchia, qui aussi professeur en Immunologie Humaine à l'ETH de Zürich.

L'interaction entre le système immunitaire et osseux est au centre du domaine interdisciplinaire de l'Ostéoimmunologie, qui est en voie développement. Les chercheurs de l'IRB, centre d'excellence reconnu en immunologie humaine, visent à développer des connaissances sur les interactions moléculaires, cellulaires et systémiques entre les cellules et les molécules du système immunitaire adaptatif et du squelette.

Grâce à l'emploi de nouvelles plateformes de criblage cellulaire à haut débit, ils explorent la réponse immunitaire dans le cas des maladies rhumatismales, telles que l'arthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, et comment la réponse immunitaire change après une thérapie avec des agents biologiques.

ORGANISATIONS – STRUKTUR

DER VORSTAND

Prof. Cem Gabay: Präsident



Cem Gabay erwarb seinen medizinischen Abschluss an der Universität Genf, wo er sich auf Medizin und Rheumatologie spezialisierte. Er absolvierte auch eine klinische Ausbildung an der Claude Bernard-Bichat Universitätsklinik in Paris und arbeitete von 1995-1999 als wissenschaftlicher Mitarbeiter und Assistant Professor an der University of Colorado in Denver (USA). Im Jahr 1999 kehrte er nach Genf zurück, um sein Forschungslabor mit einem Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds aufzubauen. Er wurde im Jahr 2001 zum Leiter der Abteilung für Rheumatologie und Associate Professor ernannt, ordentlicher Professor für Medizin im Jahr 2008 und im Jahr 2013 Vorsitzender der Abteilung für Innere Medizin an der Universität Genf. Er war von 2008 bis 2012 Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie und erhielt mehrere Auszeichnungen von der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, der Europäischen Liga gegen Rheumatismus und der International Cytokine Society. Cem Gabay hat mehr als 250 Artikel veröffentlicht. Seine Forschung konzentriert sich auf verschiedene Aspekte der Cytokine-Biologie und auf klinische und translationale Aspekte der rheumatoiden Arthritis.

Prof. Nicolas Fasel, General Secretary



Nach dem Biologie-Studium an der Universität Freiburg (Schweiz) promovierte er am Schweizerischen Institut für experimentelle Krebsforschung mit Arbeiten zu Mausmilch Tumor Virus. Danach nahm er eine Post-Doc Stelle an der University of California in Los Angeles an und arbeitete dort an Projekten der Immunglobulin Gene Regulation.

Bei seiner Rückkehr in die Schweiz studierte er posttranslationale Modifikationen von Zelloberflächen Antigenen. Als unabhängiger Forscher der Dr. Max Cloëtta Research Foundation hatte er die Möglichkeit, seine eigene Gruppe für Studien der molekularen und zellulären Biologie einzelliger Parasiten aufzubauen. Von September 2006 bis Dezember 2016 war er Direktor der Abteilung für Biochemie. Seit Juli 2015 ist Nicolas Fasel stellvertretender Dekan für Forschung und Innovation der Fakultät für Biologie und Medizin der UNIL.

Prof. Steffen Gay, Vizepräsident



Professor Steffen Gay studierte an der medizinischen Fakultät der Universität in Leipzig. Von 1976 bis 1996 arbeitete er am Department of Medicine an der University of Alabama in Birmingham AL und war dort von 1984 bis 1996 Professor für Medizin. Seit 1996 ist er Professor für experimentelle Rheumatologie am Universitätsspital Zürich und seit 2016 Berater der Abteilung für Rheumatologie in Zürich. Die Publikationen von Steffen Gay stehen vor allem im Zusammenhang mit molekularen und zellulären Grundlagen von rheumatischen Erkrankungen und umfassen neben 64 Buchkapitel über 350 von Experten begutachtete wissenschaftliche Arbeiten. Er gehört mit mehr als 18'000 Zitaten und einem h-Index von 72 zu den meistzitierten Wissenschaftlern in die klinische Medizin (ISI). Er ist Ehrenmitglied der American Association of Physicians (AAP) und der Alpha Omega Alpha Honor Medical Society. 2002 wurde er Spinoza Professor an der Universität Amsterdam und 2004 Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Im Jahr 2008 erhielt er die Kussmaul-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und wurde im Jahr 2011 Ehrenmitglied von EULAR und 2015 MASTER des American College of Rheumatology.

ORGANISATIONS - STRUKTUR

Scientific Advisory Board

Prof. Sir Marc Feldman FRS



Marc Feldmann ist Professor für zelluläre Immunologie am Kennedy Institut für Rheumatologie an der Oxford University, UK.

Seine Arbeit konzentriert sich darauf, wie Autoimmunerkrankungen ausgelöst werden, insbesondere die Rolle von Cytokinen und wie diese Prozesse wie Entzündungen, Immunität und Zellwachstum fördern. Die gemeinsame Forschung mit Ravinder N. Maini führte zur Identifizierung von TNF (Tumor Nekrose Faktor) als therapeutisches Ziel für rheumatoide Arthritis. Ab 1984 untersuchten sie die Entstehung der rheumatoiden Arthritis, insbesondere die Rolle der verschiedenen Signalmoleküle, der Cytokine, bei der Regulierung der Krankheitsprozesse. Diese Arbeiten führten sie zur Erkenntnis, dass es möglich ist die Krankheit durch Blockierung der Wirkung von TNF mit Anti-TNF-Antikörper (genannt cA-2) zu behandeln. Umfangreiche klinische Studien zeigten, dass die Blockierung der TNF-Aktivität nicht nur eine sehr vorteilhafte Wirkung auf die Gelenkentzündung vieler Patienten hatte, sondern auch die Gelenkzerstörung verlangsamen könnte. Millionen von Betroffenen mit rheumatischen Erkrankungen auf der ganzen Welt erhalten nun eine Behandlung mit TNF-Hemmer, die aufgrund dieser bahnbrechenden Forschung entwickelt wurden.

Professor Lars Klareskog



Lars Klareskog ist Professor für Rheumatologie und Direktor des Forschungszentrums für Molekulare Medizin am Karolinska Institutet des Universitätsspitals in Stockholm. Die Forschung am Zentrum konzentriert sich auf translationale Forschung entzündlicher rheumatischer

Erkrankungen, vor allem Arthritis, SLE, Sjögren-Syndrom und Myositis mit einigen Aktivitäten in Sklerodermie und Vaskulitis. Es betreibt zudem Grundlagenforschung im Zusammenhang mit entzündlichen Krankheiten in der Immunologie, Genetik und Epidemiologie.

Ein Durchbruch war, dass sein Team entdeckte und erklären konnte, warum Menschen mit einer genetischen Disposition (HLA Risiko Gen) und ACPA-positiven Tests ein deutlich höheres Risiko zur Entwicklung von rheumatoider Arthritis haben, wenn sie auch rauchen. Seine Arbeit zeichnet sich durch Durchhaltewillen und Vielfalt aus. Er ist ein erfahrener Mathematiker, Biochemiker, Immunologe, Biologe und Epidemiologe. Der Glaube an die Bedeutung der Zusammenarbeit und des Austauschs prägt seine Arbeit. Er war Gastprofessor an der Harvard Medical School, dem Imperial College London (Kennedy Institute of Rheumatology), dem Hospital of Special Surgery der Cornell University sowie in Seattle, Leeds und Denver (University of Colorado). Von 1995 bis 2012 war er Mitglied des Nobel-Komitees.

Communication & Fundraising

Dr. Judith Safford



Judith Safford absolvierte ihre Ausbildung in Wirtschaftswissenschaften und Betriebswirtschaft an der Universität Freiburg i. Br., Deutschland. Darüber hinaus hat sie ein Diplom in Non-Profit-Management der Universität Freiburg, Schweiz. Sie arbeitet seit über 20 Jahren in diversen gemeinnützigen Organisationen. Selber seit ihren frühen Zwanzigern von Morbus Bechterew betroffen, ist sie hoch motiviert Forschungsprojekte für rheumatischen Erkrankungen zu unterstützen, um neue Therapien zur Linderung des weit verbreiteten Leidens zu finden.

Comité de direction

Prof. Cem Gabay, Président



Cem Gabay a obtenu son diplôme en médecine à l'Université de Genève où il s'est spécialisé en Médecine et Rhumatologie. Il a ensuite effectué sa formation clinique à l'Hôpital universitaire Claude Bernard-Bichat à Paris et y a travaillé de 1995 à 1999 comme assistant de recherche, pour ensuite être promu professeur assistant à l'Université de Denver (USA). En 1999, il est retourné à Genève pour établir son propre laboratoire de recherche, grâce à une bourse du Fonds National de la Recherche suisse. Il a été nommé Chef de la Division de Rhumatologie et professeur associé en 2001, professeur ordinaire en médecine en 2008 et Directeur du Département de Médecine interne des Spécialités à l'Université de Genève en 2013. Il a été Président de la Société suisse de Rhumatologie de 2008-12.

Il a reçu plusieurs récompenses de la Société suisse de Rhumatologie, de la Ligue européenne contre le Rhumatisme, et la Société internationale des Cytokines. Cem Gabay a publié plus de 250 articles. Sa recherche est ciblée vers les différents aspects de la biologie de la cytokine et sur les orientations cliniques et translationnelles de l'arthrite rhumatoïde.

Prof. Nicolas Fasel, Secrétaire Général



Nicolas Fasel est professeur ordinaire à la Faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne. Après avoir étudié la biologie à l'Université de Fribourg (Suisse), et obtenu son doctorat à l'Institut suisse pour la recherche expérimentale (ISREC) en travaillant sur le virus de tumeur mammaire chez la souris, il a accepté une position de postdoctorant à l'Université de Californie à Los Angeles, où ses recherches portaient sur la régulation du gène de l'immunoglobuline.

A son retour en Suisse, il a étudié les modifications post-translationnelles des antigènes de surface cellulaire.

Comme chercheur indépendant de la Fondation de Recherche Max Cloëtta, il a eu l'opportunité d'établir son propre groupe de recherche, et d'étudier la biologie moléculaire et cellulaire des parasites protozoaires. De septembre 2006 à décembre 2016, il a été le Directeur du Département de Biochimie. Depuis juillet 2015, Nicolas Fasel est le Vice-Doyen de la Recherche et Innovation à la Faculté de Biologie et Médecine de l'UNIL.

Prof. Steffen Gay, Vice-Président



Steffen Gay a obtenu son diplôme en Médecine de la Faculté de Médecine de l'Université de Leipzig. Il a débuté au Département de Médecine de l'Université d'Alabama à Birmingham, AL, en 1976 et exercé la fonction de Professeur de Médecine de 1984 à 1996. Depuis 1996, il est Professeur de Rhumatologie Expérimentale à l'Hôpital universitaire de Zürich et est également consultant au Département de Rhumatologie de Zürich depuis 2016.

Steffen Gay a publié des articles largement dédiés à la base moléculaire et cellulaire des maladies rhumatismales, y compris 64 chapitres de livres et plus de 350 articles scientifiques avec comité de lecture. Il est l'un des scientifiques les plus cités en Médecine Clinique (ISI), avec plus de 18,000 citations et avec un h-index de 72. Il est Membre Honoraire de l'Association Américaine des Médecins (AAP) et de l'Alpha Omega Honor Medical Society.

Depuis 2002 il a été promu Professeur Spinoza à l'Université d'Amsterdam et est devenu membre de l'Académie allemande des Sciences Leopoldina en 2004. En 2008 la Société allemande de Rhumatologie lui a décerné la Médaille-Kussmaul. En 2011 il est devenu Membre Honoraire d'EULAR et en 2015, MASTER de l'American College de Rhumatologie.

Conseil consultatif scientifique



Prof. Sir Marc Feldman FRS

Marc Feldmann est Professeur d'Immunologie Cellulaire à l'Institut Kennedy de Rhumatologie à Oxford, UK.

Son travail est axé sur les mécanismes par lesquels les maladies autoimmunes sont déclenchées et en particulier le rôle des cytokines, et comment elles conduisent les processus comme l'inflammation, l'immunité et la croissance cellulaire.

Les travaux de recherche communs de Ravinder N. Maini et Marc Feldmann ont mené à l'identification du TNF (tumeur necrosis factor) comme cible thérapeutique de l'arthrite rhumatoïde. A partir de 1984, ils ont examiné la pathogenèse de l'arthrite rhumatoïde, et plus spécifiquement le rôle joué par les diverses molécules signalantes, les cytokines, en régulant les processus de la maladie. Cette étude leur a permis de réaliser que le traitement de la maladie était possible en bloquant l'action du TNF avec des anticorps anti-TNF appelés cA-2.

Des essais cliniques extensifs ont montré que le fait de bloquer l'activité du TNF, avait non seulement un effet bénéfique sur l'inflammation articulaire chez de nombreux patients, mais pouvait aussi ralentir la destruction articulaire. A l'heure actuelle, des millions de malades au monde souffrant d'une variété de troubles rhumatismaux reçoivent un traitement avec des inhibiteurs du TNF, avec des médicaments qui ont été mis au point comme résultat de cette recherche révolutionnaire.



Professor Lars Klareskog

Lars Klareskog est Professeur de Rhumatologie et Directeur du Centre de Recherche en Médecine Moléculaire au Centre de Médecine moléculaire au Karolinska

Institute/Hôpital universitaire à Stockholm, Suède.

La recherche du centre est focalisée sur la recherche translationnelle relative aux maladies inflammatoires rhumatismales, et particulièrement l'arthrite, SLE, le syndrome de Sjögren et la myosite avec quelques activités en sclérodermie et vascularité Une recherche fondamentale est également entreprise au centre dans le domaine de la génétique et l'épidémiologie.

Un exemple de leur avancée est que l'équipe a découvert et pourrait expliquer pourquoi les gens ayant une disposition génétique (HLA risk gene) et ayant un test sérologique positif pour ACPA ont un risque accru de développer l'Arthrite rhumatoïde, surtout s'ils fument également.

Le travail du Prof. Klareskog est caractérisé pour son souffle et sa diversité. C'est tout à la fois un mathématicien accompli, un biochimiste, immunologiste, généticien et épidémiologiste. Il croit fermement en l'importance de favoriser les collaborations et les échanges scientifiques. Il a été professeur invité à la Harvard Medical School, à l'Imperial College de Londres (Institut Kennedy de Rhumatologie), l'Hôpital de Chirurgie spéciale de la Cornell University, aussi bien à Seattle, Leeds et Denver (University of Colorado). De 1995 à 2012, il a été membre du Comité du Prix Nobel.

Communication & Fundraising



Dr. Judith Safford

Judith Safford s'est formée en Economie et Etudes Commerciales à l'Université de Freiburg im Br., Allemagne. En outre, elle possède un diplôme de Gestion pour les organismes à but non lucratif de l'Université de Fribourg en Suisse. Depuis plus de 20 ans elle travaille pour diverses organisations sans but lucratif. Elle-même affectée par une Spondylarthrite Ankylosante au début de la vingtaine, elle est fortement motivée pour soutenir les efforts afin de contribuer à augmenter la recherche sur les maladies de l'arthrite et trouver de nouveaux traitements pour soulager les souffrances que l'arthrite provoque encore trop souvent.

FINANCIAL INFORMATION / INFORMATIONS FINANCIÈRES

(Oct. 2015 – Sept. 2016)

| | 2015/16 | 2014/5 | |
|------------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|
| Bankguthaben | 1'421'061 | 1'357'016 | Dépôts bancaires |
| Forschungsprojekte | 365'000 | 1'000'000 | Réservé pour projets |
| Spenden | 470'000 | 375'000 | Dons |
| Administration & Fundraising | 40'955 | 35'879 | Administration et recherche de fonds |

Weitere Einzelheiten auf Anfrage bei info@iar-suisse.ch

Plus de détails sont disponibles sur demande. Contactez info@iar-suisse.ch

SPENDEN

Die Forschungsprojekte in 2015/16 wurden unter anderem durch die Uniscentia-Stiftung, die Georg und Bertha Schwyzer-Winiker-Stiftung, die Ernst Göhner-Stiftung und die Mäxi-Stiftung unterstützt.

Ohne diese grosszügigen Spenden wären unsere Forschungsarbeiten am iAR nicht möglich. Wir danken allen diesen Organisationen und allen anderen, die die Arbeit des iAR unterstützen haben.

Das Institute for Arthritis Research ist seit 2009 eine steuerbefreite Wohltätigkeitsorganisation gemäss Art. 33 § 1 Bundesgesetz über die direkte Bundessteuer / DBG; SR 642.11. Wir begrüßen Spenden sowohl von Privatpersonen als auch von Organisationen.

Banque Raiffeisen
 Voie du Chariot 7
 1003 Lausanne-Haute-Broye-Jorat
 Kontoname: Institute for Arthritis Research
 IBAN: CH16 8045 1000 0066 9359 4
 PC Account: 01-222211-5

DONS

En 2015/16, les projets de recherche ont été en grande partie financés par la Fondation Uniscentia, la Fondation Georg & Bertha Schwyzer-Winiker, la Fondation Ernst Göhner et la Fondation Mäxi.

Sans ces donations généreuses, l'essentiel du travail réalisé par les instituts de recherche membres de l'IAR n'aurait pas pu se faire. Nous remercions donc toutes ces organisations et tous les autres organismes qui ont contribué au travail d'IAR.

L'Institut IAR est une organisation à but non lucratif exonérée d'impôts en application de l'Art. 33 §1 de la loi fédérale sur l'impôt fédéral direct (LIFD, SR 642.11). Nous acceptons les donations de personnes privées ou d'organisations.

Banque Raiffeisen
 Voie du Chariot 7
 1003 Lausanne-Haute-Broye-Jorat
 Nom de compte: Institute for Arthritis Research
 IBAN: CH16 8045 1000 0066 9359 4
 PC Account: 01-222211-5

WISSENSCHAFTLICHER BERICHT

2015/2016

RAPPORT SCIENTIFIQUE

2015/2016

Von der Forschung zur klinischen Behandlung rheumatischer Erkrankungen

Transformer la recherche en applications cliniques pour le traitement de l'arthrite



NICHTTECHNISCHE ZUSAMMENFASSUNG

Universität Genf: Gruppe 1

Das Zentrum unter der Leitung von Professor Cem Gabay ist sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der klinischen Forschung mit Patienten tätig. Unsere Grundlagenforschung arbeitet an einem besseren Verständnis bestimmter Mediatoren von Entzündungen (Cytokine), konkret Cytokine der Interleukin (IL)-1 Familie. Wir verwenden verschiedene Modelle von Krankheiten, die es uns ermöglichen, die Rolle der Cytokine besser zu definieren und anschliessend Medikamente zu entwickeln, die gezielt auf die Erreger der Entzündung abzielen und so entzündliche Erkrankungen behandeln. Ein spektakuläres Beispiel war die Verwendung einer dieser Ansätze, um ein junges Mädchen zu behandeln, das von einer genetischen entzündlichen Erkrankung betroffen war, die potenziell tödlich war. Ein weiteres Beispiel war eine von unserem Institut geleitete europäische klinische Studie, um eine schwere entzündliche Erkrankung bei Erwachsenen zu behandeln.

Das Ziel, unsere Grundlagenforschung mit klinischen Anwendungen zu verknüpfen, werden wir konsequent weiterverfolgen.



Das Team der Gruppe 1 in Genf

University of Geneva: Gruppe 2

Autophagie ist ein wichtiger intrazellulärer Abbauprozess, in dem zelleigene Bestandteile abgebaut und verwertet werden. Während dieses Prozesses brechen kleine Bläschen (Autophagosomen) intrazelluläre Komponenten wie Proteine oder Pathogene (Viren oder Bakterien) auf. Dieser Prozess der Autophagie ist in verschiedenen medizinischen Erkrankungen aktiv, insbesondere während Zellstress oder Entzündung. Wir erforschen die Rolle der Autophagie bei der Deregulierung der angeborenen und adaptiven Immunreaktion bei autoimmunen und entzündlichen Erkrankungen, insbesondere rheumatoider Arthritis (RA) und Morbus Bechterew (AS).

Erste Beobachtung zeigen, dass bei Patienten mit RA die Autophagie in den entzündeten Gelenken aktiviert ist. Unsere vorläufigen Ergebnisse haben wir dies als Mechanismus zur Regulierung der Immunreaktion identifiziert. Durch unsere Forschung hoffen wir zu klären, inwiefern Autophagie an der Deregulierung der Immunreaktion in RA beteiligt ist.

In AS untersuchen wir die Rolle der Autophagie beim Abbau von HLA-B27 Molekülen. Diese sind am Mechanismus beteiligt, der zur Erkrankung führt. Anfängliche Beobachtung zeigen, dass Autophagie in den Abbau und die Internalisierung der HLA-Moleküle involviert ist, aber nicht von HLA-B27. Wir studieren die molekularen Mechanismen dieses Phänotyps und hoffen dadurch die Ursachen von AS besser zu verstehen.

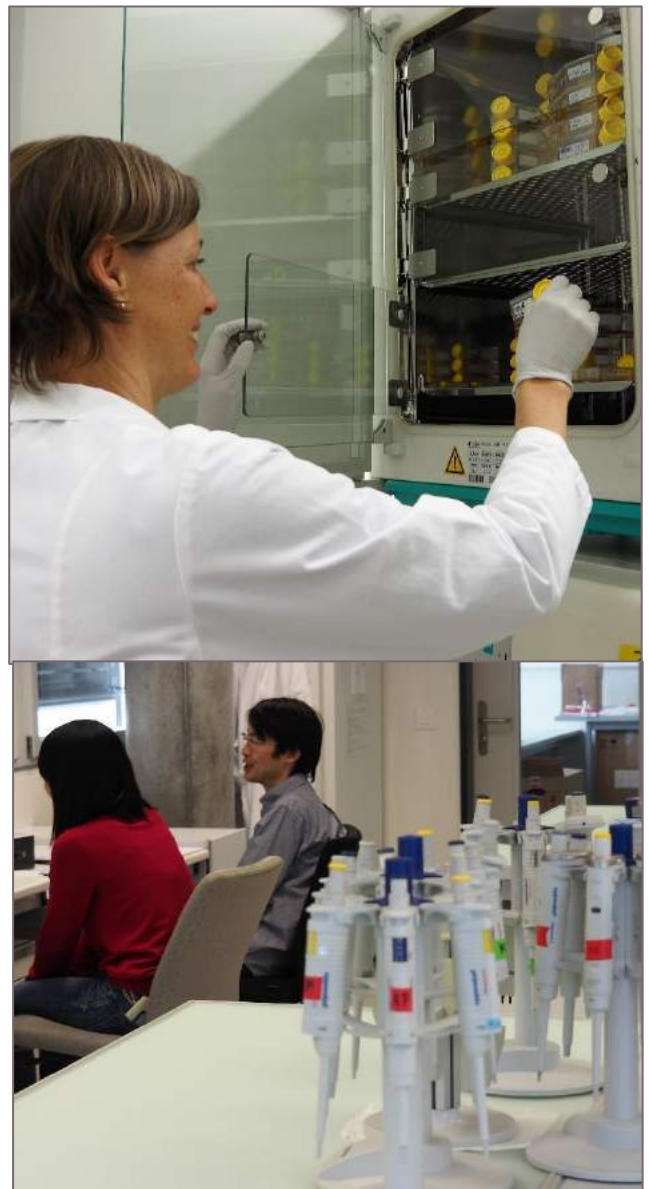
Universität Lausanne

Das Hauptforschungsinteresse unseres Teams konzentriert sich auf die Definition der molekularen Signalwege, die an der Immunantwort bei menschlichen entzündlichen Pathologien und Infektionskrankheiten beteiligt sind. In unseren Studien verwenden wir Modellsysteme, um die angeborene Immunantwort im Zusammenhang mit Entzündungen zu verstehen. Der Schwerpunkt liegt auf viralen Infektionen, der Produktion eines kleinen Proteins (Cytokin) der Zellsignalisierung - Interferon-beta (IFN-beta) genannt - und dem oxidativen Stress induziert durch diese Infektionen. Unsere wichtigsten Beiträge in den letzten Jahren zeigen die Auswirkungen dieser Infektionen auf Rückfälle nach einer medikamentösen Behandlung oder nachfolgender Infektionen, die Relevanz von IFN-beta auf diese Erkrankungen und die Identifizierung von reaktiven Sauerstoffentgiftungspfaden, die bei der rheumatoiden Arthritis relevant sind.

Universität Zürich

Der Fokus des Zentrums für Experimentelle Rheumatologie in Zürich liegt auf der Charakterisierung der lokalen Bindegewebszellen der Gelenke (synoviale Fibroblasten) und deren Einfluss auf die destruktive Entzündung in der rheumatoiden Arthritis (RA). Durch den Zusammenschluss mit dem 'Center of Systemic Inflammatory Diseases', nach der Übernahme der Leitung der Klinik für Rheumatologie durch Prof. Oliver Distler, gehört nun auch die Grundlagenforschung im Bereich der Sklerodermie und das Komplexe Regionale Schmerzsyndrom zu den Interessensgebieten des Zentrums für Experimentelle Rheumatologie. In unseren Studien charakterisieren wir epigenetische Mechanismen und Faktoren, die eine Rolle in der Krankheitsentstehung spielen und eventuell auch therapeutisch genutzt werden können. Ein weiterer Schwerpunkt liegt im Bereich der nicht-kodierenden RNA Moleküle. Dabei untersuchen wir sowohl die schon gut beschriebenen microRNA

Moleküle, wie auch die noch relativ unbekannteren PIWI-interacting RNA und long non-coding RNA Moleküle. Dieses neue Forschungsfeld könnte Aufschluss über die Mechanismen geben, die hinter den epigenetischen Veränderungen in rheumatischen Erkrankungen stehen. Schliesslich befassen wir uns mit der funktionellen Analyse der Bindegewebszellen, d.h. synoviale Fibroblasten und Hautfibroblasten und ihrer Rolle in der Krankheitsentstehung.



Forschung in den Labors der Universität Zürich

RÉSUMÉ SCIENTIFIQUE NON TECHNIQUE

Université de Genève Group 1

Notre centre est impliqué dans des activités de recherche fondamentale ainsi que dans des projets de recherche clinique avec des patients.

Notre recherche fondamentale est orientée vers une meilleure compréhension de certains médiateurs de l'inflammation, nommés cytokines, et plus particulièrement les cytokines de la famille de l'interleukine (IL)-1. Nous utilisons différents modèles de maladie qui nous permettent de mieux définir le rôle de ces cytokines et par conséquent de développer des médicaments ciblant de manière spécifiques ces agents de l'inflammation pour le traitement de maladies inflammatoires. L'exemple le plus spectaculaire a été l'utilisation d'une de ces approches pour traiter une petite fille atteinte d'une maladie génétique inflammatoire potentiellement mortelle, et d'autre part une étude clinique européenne dirigée par notre centre pour le traitement d'une maladie inflammatoire grave chez l'adulte (maladie de Still de l'adulte).

Notre objectif est de continuer à lier la recherche fondamentale avec des applications qui seront utiles aux patients.



L'équipe de la groupe 1 à Genève

Université de Genève Groupe 2

L'autophagie est un processus majeur de dégradation intracellulaire qui contribue à l'homéostasie de la cellule. Au cours de ce processus des vésicules appelées autophagosomes vont dégrader des composants intracellulaires aussi divers que des protéines des organelles ou des pathogènes (virus ou bactéries). Ce processus de l'autophagie est activé au cours de situations pathologiques variées notamment en cas de stress cellulaire et d'inflammation.

Notre projet s'intéresse particulièrement au rôle de l'autophagie dans la dérégulation de la réponse immune innée et adaptative au cours des maladies auto-immunes et inflammatoires, plus particulièrement dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite ankylosante (SPA).

Au cours de la polyarthrite rhumatoïde, notre observation initiale a montré que chez les patients atteints de PR, l'autophagie est activée dans les articulations inflammées. Nos résultats préliminaires identifient l'autophagie comme un mécanisme régulateur de la réponse immune. Nous espérons que nos résultats pourront déterminer si l'autophagie est impliquée dans la dérégulation de la réponse immune au cours de la polyarthrite rhumatoïde.

Au cours de la spondylarthrite ankylosante, nous nous intéressons au rôle de l'autophagie dans la dégradation des molécules HLA-B27 qui sont impliquées dans la pathogenèse de la maladie. Notre observation initiale a montré que l'autophagie est impliquée dans la dégradation et l'internalisation des molécules HLA, mais que les molécules B27 échappent à cette régulation. Nous étudions le mécanisme moléculaire plus précis de ce phénotype. Nous espérons que cette approche nous permettra d'avancer dans la compréhension de la pathologie de la SPA.

Université de Lausanne

L'intérêt principal de mon groupe de recherche se focalise sur les mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse immunitaire dans des pathologies inflammatoires humaines et les maladies infectieuses. Dans nos études, nous utilisons différents modèles pour comprendre la réponse immunitaire innée lors d'infections virales, la production d'interféron-beta (IFN-beta) et le stress oxydatif provoquée par ces infections. Nos contributions majeurs ces dernières années ont montré l'impact de ces infections sur les rechutes suite à certaines médications ou des infections ultérieures ainsi que l'importance de l'IFN-beta dans ces pathologies et l'identification des voies moléculaires impliquées dans la détoxification d'espèces réactives de l'oxygène, voies importantes dans l'arthrite rhumatoïde.

Université de Zürich

L'objectif principal du Centre Expérimental en Rhumatologie est de caractériser les cellules locales du tissu conjonctif dans les articulations (fibroblastes synoviaux) et leur influence sur l'inflammation destructive dans l'arthrite rhumatoïde (RA). Avec la Clinique de rhumatologie, dirigée actuellement par le Prof. Oliver Distler, le Centre des Maladies Inflammatoires Systémiques a fusionné avec le Centre Expérimental en Rhumatologie. Ainsi, la recherche fondamentale dans les domaines de la sclérodémie et du syndrome régional complexe de la douleur sont maintenant également étudiés par le Centre en Rhumatologie Expérimentale. Dans nos études, nous caractérisons les mécanismes épigénétiques et les facteurs qui jouent un rôle dans le développement de la maladie et pourraient éventuellement être utilisés de manière thérapeutique. Une autre recherche d'intérêt se focalise sur les molécules d'ARN non codants. Nous y étudions, non seulement les microARNs déjà bien décrits mais aussi les longues molécules

non codantes et les interactions PIWI-ARN relativement peu connues.

Ce nouveau domaine de recherche pourrait nous aider à faire la lumière sur les mécanismes cachés derrière les changements épigénétiques lors de désordres rhumatismaux. Finalement nous sommes penchés sur l'analyse fonctionnelle des cellules de tissu liant, par exemple les fibroblastes synoviaux et les fibroblastes cutanés et leur rôle dans le développement de la maladie.



La recherche à l'Université de Zürich

UNIVERSITY OF GENEVA

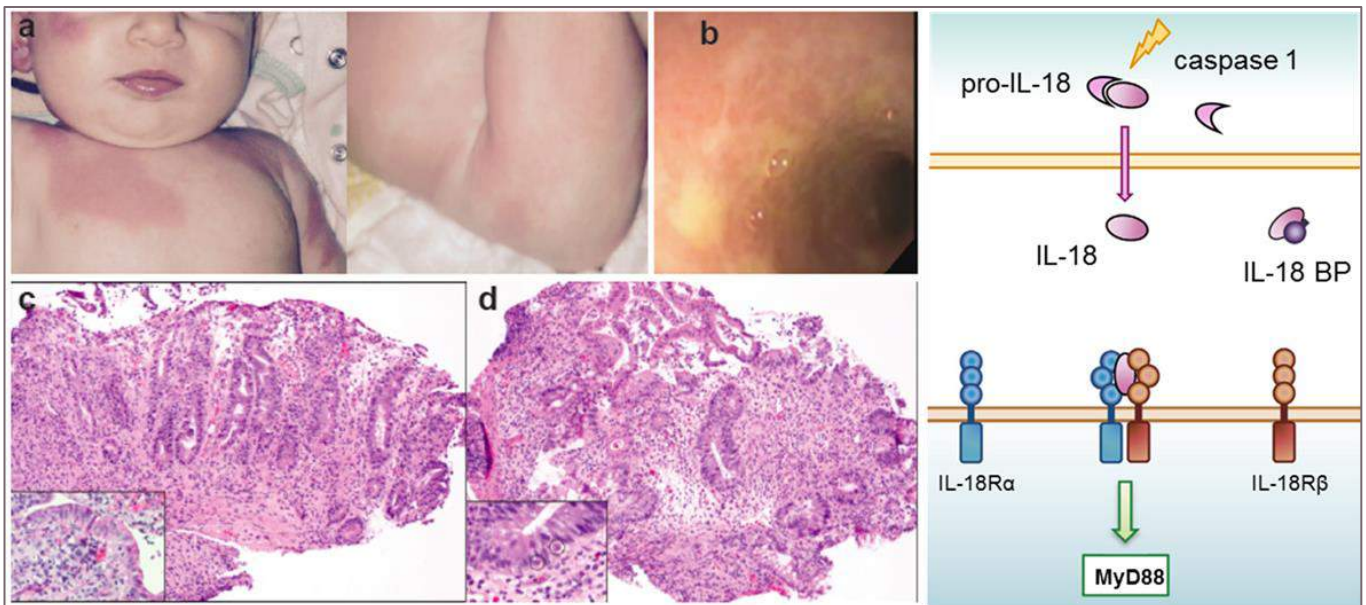
Research Focus 1

Group Leader: Cem Gabay, MD Cem.Gabay@hcuge.ch

Members: Gaby Palmer – PhD, Praxedis Martin, PhD – Jennifer Palomo, PhD – Maria Stella Lombardi, PhD — Damien Dietrich, MD-PhD student – Charlotte Girard, MD-PhD student – Dominique Talabot-Ayer, technician – Emiliana Rodriguez, technician – Corine Gilliéron, technician – Sabina Troccaz, technician

The aim of our current work is focused on better understanding the role of the interleukin (IL)-1 family of cytokines that comprises IL-1, IL-18, IL-33, IL-36, IL-37, and IL-38. We are using experimental models of arthritis and other experimental models of inflammatory diseases. In particular, we have generated several lines of transgenic mice to explore the role of interleukin-1 cytokines in vivo. More recently we have been working on the role of IL-36 and IL-38 in immune response related to skin (see references 3, 6, 7, 10)

We are also working on IL-18 in inflammatory rheumatic diseases using both human samples from patients with inflammatory diseases (see references 2 and 5) and in experimental models in the mouse. The results led to an ongoing clinical trial using an IL-18 antagonist in adult onset-Still’s disease, an inflammatory rheumatic condition. Furthermore, the use of an IL-18 antagonist in a 3-month old child with a severe hereditary inflammatory disorder led to a full remission with a follow-up of more than a year (see references 2). This success has led to a clinical trial in children with this orphan disease.



A baby with a severe and sometimes lethal inflammatory disease who was recently successfully treated with an inhibitor of IL-18 in collaboration with our research group.

Published by S. Cana et al. JACI 2016

We have also examined the role of signalling pathways involved in the modulation of inflammatory responses in macrophages and other myeloid cells (see reference 8). Our group is involved in various collaborations with laboratories in France, Spain, and USA

Publications

1. Santiago L., Mena C., arias M., Martin P., Jaime-Sanchez P., Metkar S., Comas L., Erill N., Gonzalez-Rumayor V., Esser E., Galvez E.M., Raja S., Simon M.M., Sprague S.M., Gabay C., Martinez-Lostao L., Pardo J., Froelich C.J.: Granzyme A contributes to inflammatory arthritis through stimulation of osteoclastogenesis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 320-334
2. Canna S., Girard C., Malle L., de Jesus A., Romberg N., Kelsen J., Surrey L.F., Russo P., sleight A., Schiffrin E., Gabay C., Goldbach-Mansky R., Behrens E.M.: Life-threatening NLRC4-associated hyperinflammation successfully treated with Interleukin-18 inhibition. *J Clin Immunol Allergy* 2016
3. Palomo J., Mastelic-Gavillet B., Woldt E., Troccaz S., Rodriguez E., Palmer G., Siegrist C.-A., Gabay C.: IL-36-induced toxicity in neonatal mice involves TNF- α production by myeloid cells. *J Immunol* 2016; 197: 2239-49
4. Agoro R., Piotet-Morin J., Palomo J., Michaudel C., Vigne S., Maillet I., Chenuet P., Guillou N., Bérichel J.L., Kisielow M., Flodby U.P., Bert M.L., Quesniaux V., Muller M., Padova F.D., Ryffel B., Gabay C., Couturier-Maillard A.: IL-1R1-MyD88 axis elicits papain-induced lung inflammation. *Eur J Immunol* 2016; 46: 2531-2541
5. Girard C., Rech J., Brown M., Allali D., Roux-Lombard P., Spertini F., Schiffrin E., Schett G., Manger B., Bas S., Del Val G., Gabay C.: Elevated serum levels of free interleukin-18 in adult onset Still's disease. *Rheumatology* 2016; 55: 2237-2247
6. Dietrich D., Martin P., Flacher V., Sun Y., Jarossay D., Brembilla N., Arnett H.A., Palmer G., Towne J., Gabay C.: Interleukin-36 potently stimulates human M2 macrophages, Langerhans cells and keratinocytes to produce pro-inflammatory cytokines. *Cytokine* 2016; 84: 88-98
7. Boutet M.A., Bart G., Penthoat M., Amiaud J., Brulin B., Charrier C., Morel F., Lecron J.C., Rolli-Derkinderen M., Bourreille A., Vigne S., Gabay C., Palmer G., Le Goff B., Blanchard F.: Distinct expression of IL-36 α , β , γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis, and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 2016; 184: 159-73
8. Lombardi M.S., Gilliéron C., Dietrich D., Gabay C.: SIK inhibition in human myeloid cells modulates TLR and IL-1R signaling and induces an anti-inflammatory phenotype. *J Leukoc Biol* 2016; 99: 711-21
9. Martin P., Palmer G., Rodriguez E., Woldt E., Mean I., James R.W., Smith D.E., Kwak B.R., Gabay C.: Atherosclerosis severity is not affected by a deficiency in IL-33/ST2 signaling. *Immun Inflamm Dis.* 2015; 3: 239-246
10. Segueni N., Vigne S., Palmer G., Bourigault M.-L., Olleros M.L., Vesin D., Garcia I., Ryffel B., Quesniaux V.F.J., Gabay C.: Limited contribution of IL-36 versus IL-1 and TNF pathways in host response to mycobacterial infection. *PlosOne* 2015; 10: e0126058
11. Talabot-Ayer D., Martin P., Vesin C., Seemayer C., Vigne S., Gabay C., Palmer G.: Severe neutrophil-dominated inflammation and enhanced myelopoiesis in IL-33-overexpressing CMV/IL-33 Mice. *J Immunol* 2015; 194: 750-60

Research Focus 2



Group Leader: Monique Gannagé, MD, PhD Monique.ghannage@unige.ch

Members: Jennifer Niven, Postdoctoral associate; Natacha Madelon, Postdoctoral associate; Gracia Gangath, Master student; Assunta Caruso, technician

Macroautophagy is a major catabolic pathway in the cells, which constantly delivers cytoplasmic constituents and organelles to the lysosomal compartment for degradation. The pathway is an important contributor of cellular homeostasis, and therefore is active and up-regulated in various conditions of cellular stress and inflammation. In this context macroautophagy has been implicated in shaping the innate and adaptive immune responses by acting at multiple and diverse levels such as cytokine secretion, and antigen presentation. Therefore, it is not surprising that macroautophagy has recently been linked to the initiation and onset of autoimmune diseases. The best and more documented role of autophagy in the pathogenesis of autoimmune and inflammatory human disorders is its contribution to Crohn's disease (CD). Indeed in CD patients, the ATG16L1 risk allele, one of the strongest genetic risk factor of the disease is associated with functional defects in bacterial clearance and antigen presentation. In systemic lupus erythematosus (SLE), two genome wide association studies have identified 2 SNP variants of the ATG5 gene associated with the disease. Interestingly in rheumatoid arthritis (RA) the SNP rs548234, located 133kb from the ATG5 region was shown to be associated to the risk of developing RA.

The focus of our laboratory is the contribution of autophagy to the pathogenesis of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

In order to address the contribution of macroautophagy to the adaptive immune response during arthritis, we used two mice models of arthritis, the collagen induced arthritis model (CIA), and the antigen induced arthritis (AIA) model in mice deficient for autophagy in their dendritic cells or in their macrophages. In the AIA model, we found that mice lacking autophagy in their dendritic cells (DC/ATG5^{-/-}) showed enhanced cartilage destruction and bone erosion compare to their littermate controls. In the CIA model, clinical scores were more severe in (DC/ATG5^{-/-}) mice. Interestingly, the Th17 response in DC/ATG5^{-/-} mice was significantly increased in both models of arthritis. We have shown that the mechanism behind this phenotype is related to the instability of regulatory T cells (Tregs) in context of inflammation, in DC/ATG5^{-/-} mice. Indeed using Tregs transfer upon antigen induced arthritis, we were able to demonstrate their switch to Th17 in the context of inflammation. This work identifies autophagy as a negative regulator of the immune response in an arthritis mouse model.

During the course of RA, our preliminary results indicate that autophagy is up regulated in synovial biopsies of patients using at least two different methods immunohistochemistry and quantitative PCR. Further characterization of cellular subsets up-regulating autophagy are now being performed. In parallel, we have analysed the role of autophagy in the degradation of 3 auto-antigens relevant to RA: fibrinogen, alpha-enolase and the intermediate filament vimentin. We find that autophagy regulates the degradation of the vimentin in different cell types including dendritic cells, and synovial fibroblasts. We are now investigating the contribution of the pathway to antigen presentation and citrullination of two specific DR4 restricted vimentin epitopes.

Finally we have defined a new role for macroautophagy in controlling both the internalization and degradation of MHC class I molecules, in mouse antigen presenting cells. The precise molecular

mechanism involves the adaptor-associated kinase 1 (AAK1), which binds LC3 and MHC class 1 molecules and targets them to autophagosomes. We are now translating this finding in human samples. Our preliminary data using CRISPR/Cas 9 generated cell lines that are deficient for autophagy essential genes, have shown an involvement of autophagy in human HLA class 1 surface expression and degradation. Interestingly HLA-B27 seems not to be affected by gain and loss of functions experiments. Our aim is to address the molecular mechanism behind this phenotype and to understand why B27 escape autophagic degradation.

Publications:

1. Keller CW, Loi M, Ewert S, Quast I, Theiler R, Gannagé M, Münz C, De Libero G, Freigang S, Lünemann JD The autophagy machinery restrains iNKT cell activation through CD1D internalization. *Autophagy*. 2017 Mar 15:1-12
2. Monica Loi, Monique Gannagé and Christian Münz: ATGs help MHC class II, but inhibit MHC class I, antigen presentation *Autophagy*, 2016 Sep : (12(9) : 1681-2
3. Loi M, Lippmann A, Steinbach K, Barreira da Silva R, Nowag H, Albrecht R, Garcia-Sastre A , Merkler D, Münz C* and Gannagé M.: Macroautophagy proteins control MHC class I levels on dendritic cells and shape antiviral CD8+ T cell responses. *Cell Report*. 2016 May 3;15(5):1076-87.
4. Fonteneau J, Brilot F, Munz C, Gannagé M,: The tumor antigen NY-ESO-1 mediates direct recognition of melanoma cells by CD4+ Tcells after intercellular antigen transfer. *J Immunol*. 2016 Jan 1;196(1):64-71.
5. Guidelines for the Use and Interpretation of Assays for Monitoring Autophagy Klionsky D, Abdelmohsen K, Abe A, Gannagé M, Zong, Antonio Zorzano, and Zughair S . *Autophagy*. 2016 Jan 2;12(1):1-222.
6. Duares F, Niven J, Hugues S and Gannagé M.: Macroautophagy in endogenous processing of self- and pathogen-derived antigens forMHC class II presentation. *Front Immunol*. 2015 Sep 22;6:459.
7. Niven J, Hoare J, McGowan D, Devarajan G, Itohara S, Gannagé M, Teismann P, Crane I.: S100B Up-Regulates Macrophage Production of IL1 β and CCL22 and Influences Severity of Retinal Inflammation. *PLoS One*. 2015 Jul 23; 10(7):e0132688.



UNIVERSITY OF LAUSANNE

Group leader: Prof. Nicolas Fasel PhD, Nicolas.Fasel@unil.ch

Members: Dr. Remzi Onur Eren, Dr. Nathalie Isorce, Dr. Filipa Pinheiro Teixeira, Dr. Matteo Rossi, Dmitry Kopelyanskiy, Baijayanti Jha

In the last years, a growing amount of evidence supports the involvement of viral infections in the pathology of rheumatoid arthritis (RA). Toll-like receptors (TLRs) expressed by macrophages or RA synovial fibroblasts could play a major role in initiating a potent, type 1 interferon driven, pro-inflammatory response. Indeed, several viruses, including alphaviruses, HCV, HIV and parvovirus B19 have been found in the synovial tissue and have been implicated in the development of RA. Thus, TLRs could play a fundamental role in the initiation and self-perpetuation of RA, inducing the production of pro-inflammatory cytokines, which lead to the recruitment of inflammatory cells and consequent tissue damage, resulting in cell death and release of more TLR ligands, creating a vicious cycle.

In Lausanne, we first focused on the importance of TLR3, which can be activated by dsRNA viruses. Using a model system based on *Leishmania* parasites, which harbor a viral cytoplasmic dsRNA, we searched for signaling pathways implicated in the survival of macrophages and determined a TLR3 dependent axis, which induced miR-155 and phosphorylation of AKT1. In parallel, we reported the essential role of IFN- β in driving the production of IL-6 and TNF- α . We furthermore examined the relevance of IL-17 in the inflammatory response and in the spreading of inflammation to secondary sites in immuno-compromised situations. We additionally demonstrated that inflammation can be reactivated by subsequent infection and determined the importance of TLR3, IFN- β and its activation in the poor responsiveness to specific drugs.

In clinically related investigations, we demonstrated that co-infection could be predictive of clinical complications such as first-line treatment failure, increased and reactivated inflammation, and symptomatic relapses, which are relevant in RA. Our data may guide treatment strategies, to better predict, avoid, and manage the complications of such hyper-inflammatory processes. This in turn could have an impact on potential synergistic therapeutic effects for inflammatory diseases with, or without, a viral component.

Publications:

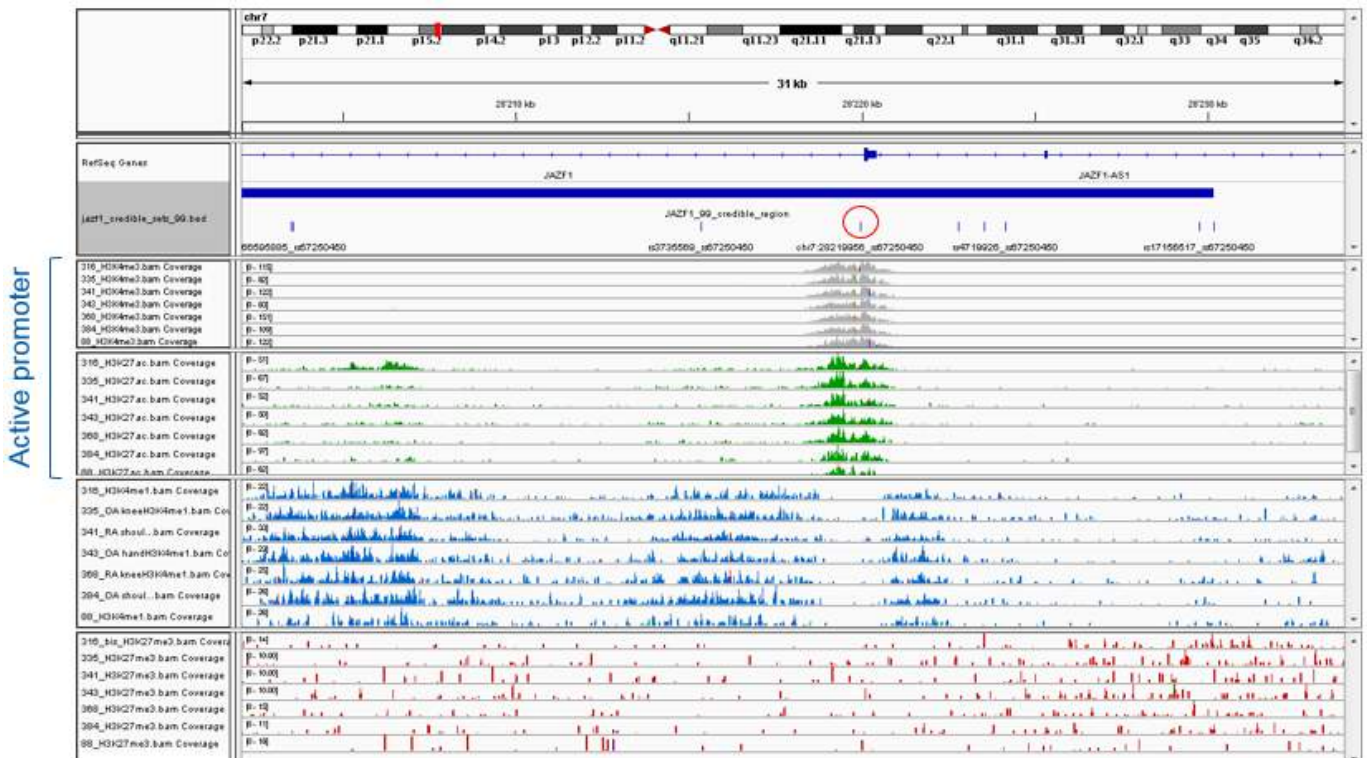
1. Implication of different domains of the *Leishmania* major metacaspase in cell death and autophagy. M. Casanova, I.J. Gonzalez, C. Sprissler, H. Zalila, M. Dacher, L. Basmaciyan, G.F. Späth, N. Azas and N. Fasel. *Cell Death Diseases*. Oct 22;6:e1933 (2015)
2. *Leishmania*-RNA virus presence in *L. guyanensis* parasites increases the risk of first-line treatment failure and symptomatic relapse. E. Bourreau, M. Ginouves, G. Prévot, M.-A. Hartley, J.-P. Gangneux, F. Robert-Gangneux, J. Dufour, D. Sainte Marie, A. Bertolotti, F. Pratlong, R. Martin, F. Schütz, P. Couppié, N. Fasel and C. Ronet. *J. Infectious Diseases* DOI: 10.1093/infdis/jiv355 (2016)
3. Severe Cutaneous Leishmaniasis in a Human Immunodeficiency Virus Patient Coinfected with *Leishmania braziliensis* and Its Endosymbiotic Virus *L. Parmentier*, A. Cusini, N. Müller, H. Zangger, M.-A. Hartley, C. Desponds, P. Castiglioni, P. Dubach, C. Ronet, S. M. Beverley and N. Fasel. *Am J Trop Med Hyg* doi: 10.4269/ajtmh.15-0803 (2016)

4. Caspase-mediated cleavage of raptor participates in the inactivation of mTORC1 during cell death. R. Martin, C. Desponds, R. O. Eren, M. Quadroni, M. Thome and N. Fasel. *Cell Death and Discovery* 2, 16024; doi:10.1038/cddiscovery.2016.24 (2016)
5. Raptor hunted by caspases. R. Martin, M. Thome, F. Martinon and N. Fasel. *Cell Death and Diseases* doi:10.1038/cddis.2016.153 (2016)
6. A functional BH3 domain in an aquaporin from *Leishmania infantum*. C. M. Genes, H. de Lucio, V. M. Gonzalez, P. Sanchez-Murcia, E. Rico, F. Gago, N. Fasel and A. Jimenez-Ruiz. *Cell Death and Discovery* 2, 16043 doi:10.1038/cddiscovery.2016.43 (2016)
7. Unveiling the Role of The Integrated Endoplasmic Reticulum Stress Response in *Leishmania* infection. K.L. Dias-Teixeira, R.M. Pereira, J.S. Silva, N. Fasel N, B.H. Aktas and U.G. Lopes. *Front. Immunol.* doi: 10.3389/fimmu.2016.00283 (2016)
8. *Leishmania* RNA virus dependent metastatic leishmaniasis is mediated by IL-17A in the absence of IFN- α . M.-A. Hartley, E. Bourreau, M. Rossi, P. Castiglioni, R. O. Eren, F. Prevel, P. Couppié, S. M. Hickerson, P. Launois, S. M. Beverley, C. Ronet and N. Fasel. *PLoS Pathog* 12(9): e1005852. doi:10.1371/journal.ppat.1005852 (2016)
9. Antiviral response promotes *Leishmania* parasite persistence by increasing macrophage survival. R. O. Eren, M. Reverte, M. Rossi, M.-A. Hartley, P. Castiglioni, F. Prevel, R. Martin, C. Desponds, L.-F. Lye, S. K. Drexler, W. Reith, S.M. Beverley, C. Ronet and N. Fasel. *Cell Host and Microbes* (20(3) pp. 318-328)(2016)
10. Tilting the balance between RNA interference and replication eradicates *Leishmania* RNA virus 1 and mitigates the inflammatory response. E. A. Brettmann, J.S. Shaik, H. Zangger, L.F. Lye, F.M. Kuhlmann, N.S. Akopyants, D.M. Oschwald, K.L. Owens, S.M. Hickerson, C. Ronet, N. Fasel and S.M. Beverley, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113(43) pp. 11998-12005 (2016)



Epigenetic analysis of synovial fibroblasts

Synovial fibroblasts play a key role in the destructive and inflammatory processes in RA. The advancements in techniques to interrogate epigenetic modifications and chromatin interactions allowed us to widen our analysis of epigenetic modifications in synovial fibroblasts. We generated a large dataset from synovial fibroblasts isolated from different joints of patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis and patients with joint pain. We performed DNA genotyping, RNA sequencing of long and short RNA and built genome-wide maps of six different histone marks based on chromatin immunoprecipitation DNA sequencing and DNA methylation data. Our histone Chip-Seq includes H3K27ac, H3K4me3, H3K4me1, H3K27me3, H3K36me3 and H3K9me3. This data set will be complemented with ATAC-seq analyses to capture open chromatin sites and chromosome conformation capture analyses (capture HiC), which will generate maps of physical interactions between regulatory DNA elements, e.g. enhancers and promoters. Integration of all this different data sets is done in collaboration with the UK Center of Genetics and Genomics at the University of Manchester and will provide deep insight into genome-wide chromatin landscapes of synovial fibroblasts from different joints. This comprehensive data set will also enable us to identify causal RA risk variants that are effective in synovial fibroblasts and map them to specific joint regions and to explore the functional impact of identified joint specific risk variants on synovial fibroblast biology.



Identification of active promoter regions by mapping of histone marks (H3K4me3 in grey, H3K27ac in green, H3K4me1 in blue, H3K27me3 in red). Overlap with RA associated risk single nucleotide polymorphisms (SNPs) showed a specific SNP (red circle) in the promoter region, which points towards direct functional effects of this SNP in synovial fibroblasts.

Publication:

Epigenetically-driven anatomical diversity of synovial fibroblasts guides joint-specific fibroblast functions. Frank-Bertoncelj M, Trenkmann M, Klein K, Karouzakis E, Rehrauer H, Bratus A, Kolling C, Armaka M, Filer A, Michel BA, Gay RE, Buckley CD, Kollias G, Gay S, Ospelt C. Nat Commun. 2017 Mar 23;8:14852. doi: 10.1038/ncomms14852.

We have also continued our work on mechanisms of DNA de- and re-methylation in synovial fibroblasts. DNA is globally hypomethylated in synovial fibroblasts of patients with RA, which contributes to their invasive behavior. Previously, we showed that these cells could be remethylated by supplementation with methyl donors such as betaine. Now we could show that alterations in the expression of microRNAs, in particular the upregulation of miR-29, which targets DNMT3A, might limit the efficiency of betaine if it is used as DNA remethylating agent.

Publication:

MicroRNAs interfere with DNA methylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. Gaur N, Karouzakis E, Glück S, Bagdonas E, Jüngel A, Michel BA, Gay RE, Gay S, Frank-Bertoncelj M, Neidhart M. RMD Open. 2016 Oct 14;2(2):e000299. eCollection 2016.

**Epigenetic analysis of macrophages**

Activation of macrophages and overexpression of TNF α is associated with RA pathogenesis. However, the mechanism of TNF α overexpression is still unknown. 5-methylcytosine (5-mC) is an epigenetic modification that is associated with silenced genes. Recent studies showed that it is converted to 5-hydroxymethylcytosine (5-hmC) and reactivates gene expression through the action of the family of Ten-Eleven-Translocation (TET1-3) enzymes. In our study, we show that levels of 5-hmC were increased globally and specifically in the TNF α promoter during monocyte to macrophage differentiation. Furthermore, the levels of 5-hmC were increased during LPS stimulation of macrophages. Inhibition of TET1 decreased the levels of 5-hmC and TNF α expression respectively. In conclusion, we showed that TET1 contributes to the activation of macrophages through the regulation of 5-hydroxymethylation in the promoter of TNF α . Thus, the TET1 enzyme is promising therapeutic target to inhibit the persistent inflammation caused by macrophages in RA.

Publication:

Characterization of a DNA demethylation pathway during inflammation in macrophages. Sun F, Gay RE, Michel BA, Ye S, Gay S, Neidhart M, Karouzakis E. Ann Rheum Dis 74(S2):169, 2015

Further Publications relevant to iAR work

- Whitaker JW, Boyle DL, Bartok B, Ball ST, Gay S, Wang W, Firestein GS. Integrative omics analysis of rheumatoid arthritis identifies non-obvious therapeutic targets. *PLoS One*. 22;10(4):e0124254. 2015
- Aradi B, Kato M, Filkova M, Karouzakis E, Klein K, Scharl M, Kolling C, Michel BA, Gay RE, Buzas EI, Gay S, Jüngel A. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 (PTPN2), an important regulator of IL-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheumatol*. 2015
- Messemaker TC, Frank-Bertoncelj M, Marques RB, Adriaans A, Bakker AM, Daha N, Gay S, Huizinga TW, Toes RE, Mikkers HM, Kurreeman F. A novel long non-coding RNA in the rheumatoid arthritis risk locus TRAF1-C5 influences C5 mRNA levels. *Genes Immun* 2015
- Klein K, Gay S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. Jan;27(1):76-82 2015
- Gay S. Micro-RNA in der Pathogenese rheumatischer Erkrankungen. *Drug Res (Stuttg)*. 65 (Suppl 1):18, 2015.
- Engler A, Tange C, Frank-Bertoncelj M, Gay RE, Gay S, Ospelt C. Regulation and function of SIRT1 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Mol Med (Berl)*, 2016
- Meulenbelt IM, Bhutani N, den Hollander W, Gay S, Oppermann U, Reynard LN, Skelton AJ, Young DA, Beier F, Loughlin J. The first international workshop on the epigenetics of osteoarthritis. *Connect Tissue Res* 30:1-12, 2016
- Kato M, Ospelt C, Kolling C, Shimizu T, Kono M, Yasuda S, Michel B, Gay R, Gay S, Klein K, Atsumi T. AAA-ATPase p97 suppresses apoptotic and autophagy-associated cell death in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Oncotarget*. 7(39):64221-64232. doi: 10.18632/oncotarget.11890. 2016
- Garn H, Bahn S, Baune BT, Binder EB, Bisgaard H, Chatila TA, Chavakis T, Culmsee C, Dannlowski U, Gay S, Gern J, Haahtela T, Kircher T, Müller-Ladner U, Neurath MF, Preissner KT, Reinhardt C, Rook G, Russell S, Schmeck B, Stappenbeck T, Steinhoff U, van Os J, Weiss S, Zemlin M, Renz H. Current concepts in chronic inflammatory diseases: interactions between microbes, cellular metabolism and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 138:47-56, 2016
- Klein K, Gay RE, Gay S. Synoviale Fibroblasten - Hauptakteure in der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol*, Volume 75, Issue 6, pp 560–564, 2016
- Gaur N, Karouzakis E, Glück S, Bagdonas E, Jüngel A, Michel BA, Gay RE, Gay S, Frank-Bertoncelj M, Neidhart M. MicroRNAs interfere with DNA methylation in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *RMD Open*. 14; 2(2): e000299, 2016
- Pleštilová L, Neidhart M, Russo G, Frank-Bertoncelj M, Ospelt C, Ciurea A, Kolling Ch, Gay R, Michel B, Vencovský J, Gay S, Jüngel A. Expression and Regulation of PIWIL-Proteins and PIWI-Interacting RNAs in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 11(11): e0166920. doi: 10.1371, 2016
- Klein K, Kabala PA, Grabiec AM, Gay RE, Kolling C, Lin LL, Gay S, Tak PP, Prinjha RK, Ospelt C, Reedquist KA. The bromodomain protein inhibitor I-BET151 suppresses expression of inflammatory genes and matrix degrading enzymes in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Ann Rheum Dis*. 75:422-9, 2016
- Angiolilli C, Grabiec AM, Ferguson BS, Ospelt C, Malvar Fernandez B, van Es IE, van Baarsen LG, Gay S, McKinsey TA, Tak PP, Baeten DL, Reedquist KA. Inflammatory cytokines epigenetically regulate rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte activation by suppressing HDAC5 expression. *Ann Rheum Dis* 75(2):430-8, 2016
- Iwamoto N, Vettori S, Maurer B, Brock M, Pachera E, Jüngel A, Calcagni M, Gay RE, Whitfield ML, Distler JH, Gay S, Distler O. Downregulation of miR-193b in systemic sclerosis regulates the proliferative vasculopathy by urokinase-type plasminogen activator expression. *Ann Rheum Dis* 75(1):303-10, 2016

IMPRESSUM

Texte: Cem Gabay, Monique Gannagé, Nicolas Fasel, Martin Kuendig, Caroline Ospelt, Judith Safford

Übersetzungen/Traduction : Martin Kuendig, Nicolas Fasel, Judith Safford

Photos: Thomas Wommelsdorf (Titre/Titelseite), Judith Safford, (pp. 2,4,5,6,17,19,27)



KONTAKTPERSONEN / CONTACTS

WISSENSCHAFTLICHE KOORDINATION
COORDINATION SCIENTIFIQUE

Prof. Cem Gabay
Hopitaux Universitaire de Genève
Head, Division of Rheumatology
Avenue Beau-Séjour 26
1211 Geneva
+41 22 372 35 00
cem.gabay@hcuge.ch
www.iar-suisse.ch

KOMMUNIKATION UND FUNDRAISING
COMMUNICATION ET FINANCEMENT

Dr. Judith Safford
c/o Lienhard AG
Bleicherweg 45
8027 Zurich

+41 78 635 27 28
judith.safford@iar-suisse.ch
www.iar-suisse.ch