

# Anästhesiologische Klinik

## Molekular-Pneumologische Abteilung

### Adresse

Hartmannstraße 14  
91052 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8542454  
Fax: +49 9131 8535977  
www.molekulare-pneumologie.uk-erlangen.de

### Leiterin

Prof. Dr. rer. nat. Susetta Finotto, PhD

### Ansprechpartnerin

Prof. Dr. rer. nat. Susetta Finotto, PhD  
Tel.: +49 9131 8542454  
Fax: +49 9131 8535977  
susetta.finotto@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- Immunpathogenese bei Lungentumoren
- Immunpathogenese bei allergischem Asthma

### Struktur der Abteilung

- Professur: 1  
Beschäftigte: 13
- Wissenschaftler: 9  
(davon drittmittelfinanziert: 3)
  - Promovierende: 8

### Forschung

Die Molekular-Pneumologische Abteilung erforscht allgemein die Grundlagen der Immunantworten bei allergischem Asthma und bei Tumoren der Lunge.

### Immunpathogenese bei Lungentumoren

Weltweit sterben über eine Million Menschen pro Jahr an Lungenkrebs. Damit gehört Lungenkrebs zu den Krebsarten mit der höchsten Mortalitätsrate. Rauchen, Geschlecht oder spezifische genetische Merkmale spielen eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Lungenkrebs. Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählten die operative Entfernung des Tumors sowie Chemo- und Strahlentherapie, die einen geringen Behandlungserfolg aufweisen und in einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 15% resultieren. Aktuelle Studien konzentrieren sich auf Immuntherapien als neue bahnbrechende Behandlungsmöglichkeit in der Onkologie. Effektor- und zytotoxische T-Zellen spielen hierbei eine unverzichtbare Rolle, um eine erfolgreiche anti-tumorale Immunantwort zu gewährleisten. Unsere Gruppe konzentrierte sich in den letzten Jahren auf die Analyse von T-Zellen, die im Tumormikromilieu vorhanden sind und die Entstehung und Entwicklung von Lungenkarzinomen

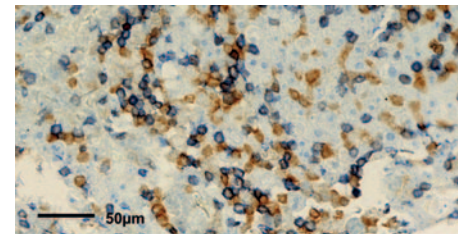
beeinflussen. Dabei liegt der Fokus auf verschiedenen Genen, die eine Rolle bei der sogenannten T cell exhaustion spielen. T cell exhaustion beschreibt den anergen Zustand einer T-Zelle, welche durch eine Desensibilisierung des T-Zell Rezeptors funktionell beeinträchtigt ist. In den meisten Tumoren sind die Effektorfunktionen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) durch verschiedene Faktoren, wie die Akkumulation von immun-supprimierenden Zellen oder die erhöhte Expression von inhibitorischen Rezeptoren, wie programmed cell death protein 1 (PD-1), inhibiert. PD-1 trägt zur funktionellen Beeinträchtigung der T-Zell Aktivierung und Unterstützung der T cell exhaustion bei. Weiterhin werden inhibitorische Rezeptoren von Tumorzellen verwendet, um eine Immunantwort zu umgehen. Aus diesem Grund wurden Immuntherapien entwickelt, um exhausted TILs durch die Blockade von sogenannten checkpoint Rezeptoren oder anderen immunregulatorischen Zellen zu reaktivieren.

In Zusammenarbeit mit der Thoraxchirurgischen Abteilung konnte unser Labor bis zum jetzigen Zeitpunkt Proben von mehr als 100 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) analysieren. Die Gewebeproben stammen aus drei verschiedenen Bereichen der Lunge: dem tumoralen Bereich, dem peri-tumoralen Bereich, der den Tumor im Abstand von 2 cm umgibt, sowie aus einem Kontroll-Bereich, der frei von Tumorzellen ist. Von diesen Geweben werden histologische Schnitte generiert, RNA und Proteine extrahiert sowie TIL isoliert. Diese Vorgänge sind notwendig, um spezifische Tumormerkmale zu verstehen und neue therapeutische Strategien entwickeln zu können.

Die Immuntherapie gegen immun-supprimierende Marker auf TILs ist ein vielversprechender Ansatz in klinischen Studien. Es wurde gezeigt, dass der Prozess der T cell exhaustion rückgängig gemacht und die anti-tumorale Immunität in verschiedenen Krebsarten, einschließlich Lungenkrebs, verstärkt werden kann. Die Ansprechraten variieren jedoch sehr stark, und nicht jeder Patient reagiert auf die bisher verwendeten Antikörper. Aus diesem Grund wollen wir neue TIL-Marker identifizieren, welche mit bereits bekannten Immuntherapeutika kombiniert werden können. Durch die Verwendung von Gen-defizienten Mäusen in einem murinen Modell für Lungenkarzinom konnten wir verschiedene unbekannte Marker identifizieren, welche eine Rolle in der Regulation der Immunantwort auf Lungenkrebs spielen könnten. Diese Marker scheinen ebenfalls an der Reaktivierung von ex-

hausted TILs beteiligt zu sein. Derzeit werden u. a. folgende Projekte bearbeitet:

- Rolle von NFATc1 in der T-Zell-spezifischen Immunantwort während der Entwicklung von NSCLC
- Rolle von STAT1 bei angeborenen und adaptiven Immunreaktionen während der Entwicklung von NSCLC
- Rolle von Foxp3 und Tbet co-exprimierenden regulatorischen T-Zellen während der Entwicklung von NSCLC



Kokalisation von NFATc1 (braun) und CD3 (blau) in der tumoralen Region von Patienten mit NSCLC im Frühstadium

### Immunpathogenese bei allergischem Asthma

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Lunge, bei der die Patienten an Atemwegshyperreagibilität (AHR) und einer variablen Obstruktion der Atemwege leiden. Die immunologischen Mechanismen, die der Erkrankung zugrunde liegen, sind vielschichtig und komplex. Beim allergischen Asthma spielen vor allem T-Helferzellen des Typs 2 (Th2) sowie Th9 und Th17 Zellen eine wichtige Rolle, während den Th1 und den regulatorischen T-Zellen (Treg) eine eher protektive Rolle zugeschrieben wird. Die aus B-Zellen frei gesetzten IgE Antikörper können mit ihrem konstanten Teil an den zugehörigen Rezeptor binden, welcher vor allem auf Mastzellen vorhanden ist. Werden Antikörper dann bei erneutem Kontakt mit dem Antigen vernetzt, werden Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin, freigesetzt. Im Rahmen der europaweiten Asthmastudie PreDicta (Post-infectious immune reprogramming and its association with persistence and chronicity of respiratory allergic diseases) wurden seit 2011 wichtige Erkenntnisse für die Entstehung von Asthma allgemein und speziell für den Zusammenhang mit Virusinfektionen erlangt. Im Laufe der Studie wurden jeweils über 20 Kinder mit und ohne Asthma im Vorschulalter (4 bis 6 Jahre) rekrutiert. Beim Erstbesuch wurde den Kindern Blut für die Isolation von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) und die Bestimmung wichtiger immunologischer Parameter, z. B. C-reaktives Protein, abge-

nommen. Außerdem wurden eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt, ein Nasenabstrich zur Bestimmung der Besiedelung des Nasenraumes mit Bakterien und Viren genommen sowie ein Fragebogen beantwortet. Die Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet und kamen in regelmäßigen Abständen sowie bei einem akuten Atemwegsinfekt zur Untersuchung in die Klinik. Seit 2016 läuft nun eine lokale Folgestudie AGENDAS (Genetic, age, gender, and environmental factors that modify immuno-responses and the development of allergic asthma during the school age in childhood) mit gesunden und an Asthma erkrankten Schulkindern (6 bis 10 Jahre), die während des sogenannten symptomatischen oder convalescent visit rekrutiert werden. Die Ergebnisse aus der PreDicta-Studie sollen mit Hilfe der AGENDAS Studie bestätigt und erweitert werden. Besonders der Zusammenhang zwischen Rhinovirusinfektionen und Interferon Typ I und Typ III Antworten steht im Fokus unserer Aufmerksamkeit, jedoch werden auch T- und B-Zellantworten sowie lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (ILC) untersucht. Hier stehen vor allem Zytokinmuster der verschiedenen Zellpopulationen, z. B. die Sekretion von IL-4 aus Th2 Zellen und die Expression von typischen Transkriptionsfaktoren, wie T-bet in Th1 Zellen oder Foxp3 in Tregs, im Vordergrund. Die aus den humanen Studien erhaltenen Ergebnisse werden außerdem durch den Einsatz von Mausmodellen unterstützt. So wird u. a. durch die Analyse von für einzelne Transkriptionsfaktoren, Zytokine oder Zytokinrezeptoren defizienten Mausstämmen, z. B. BATF-, NFATc1 (welches konditional in CD4+ T-Zellen deletiert ist) oder NIP45-defizienten Mäusen der Einfluss dieser Mediatoren auf die Entstehung von Asthma untersucht. Als Modellantigen wird Ovalbumin verwendet, wobei derzeit auch ein Modell mit dem humanrelevanten Allergen der Hausstaubmilbe etabliert wird. Diese Studien sollen dazu beitragen, neue Therapiemöglichkeiten und Präventionsstrategien für Asthma zu entwickeln.

Derzeit werden u. a. folgende Projekte bearbeitet:

- Rolle des Transkriptionsfaktors NFAT und BATF in allergischem Asthma
- Rolle des Transkriptionsfaktors NIP45 in allergischem Asthma
- Interferon Typ I und Typ III Immunantworten in Bezug auf Rhinovirusinfektionen bei Asthma
- Rolle von ILC2s (innate lymphoid cells type 2) bei allergischem Asthma
- Rolle von Vitamin D3 bei allergischem Asthma

## Lehre

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

## Ausgewählte Publikationen

Vahl JM, Friedrich J, Mittler S, Trump S, Heim L, Kachler K, Balabko L, Fuhrich N, Geppert CI, Trufa DI, Soppel N, Rieker R, Sirbu H, Finotto S. Interleukin-10-regulated tumour tolerance in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2017 Nov 21;117(11):1644-1655

Kachler K, Bailer M, Heim L, Schumacher F, Reichel M, Holzinger CD, Trump S, Mittler S, Monti J, Trufa DI, Rieker RJ, Hartmann A, Sirbu H, Kleuser B, Kornhuber J, Finotto S. Enhanced Acid Sphingomyelinase Activity Drives Immune Evasion and Tumor Growth in Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Cancer Res*. 2017 Nov 1;77(21):5963-5976

Bergauer A et al. IFN- $\alpha$ /IFN- $\gamma$  responses to respiratory viruses in paediatric asthma. *Eur Respir J*. 2017 Mar 29;49(3). pii: 1700006

Hentschke I, Graser A, Melichar VO, Kiefer A, Zimmermann T, Kroß B, Haag P, Xepapadaki P, Papadopoulos NG, Bogdan C, Finotto S. IL-33/ST2 immune responses to respiratory bacteria in pediatric asthma. *Sci Rep*. 2017 Mar 6;7:43426

Bielor C et al. Role of TGF- $\beta$  in anti-rhinovirus immune responses in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jul;140(1):283-286

Heim L, Friedrich J, Engelhardt M, Trufa DI, Geppert CI, Rieker RJ, Sirbu H, Finotto S. NFATc1 Promotes Antitumoral Effector Functions and Memory CD8+ T-cell Differentiation during Non-Small Cell Lung Cancer Development. *Cancer Res*. 2018 Jul 1;78(13):3619-3633

## Internationale Zusammenarbeit

T. Vuorinen, Department of Virology, University of Turku, Turku: Finnland

Prof. S.T. Weiss, Translational Genomics Core, Partners HealthCare, Cambridge, MA: USA

Prof. Dr. M.L. Kowalski, Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Łódź, Łódź: Polen

Prof. T. Jartti, Department of Pediatrics' and Adolescent Medicine, Turku University Hospital, Turku: Finnland

Prof. N.G. Papadopoulos, Allergy and Clinical Immunology Unit, National and Kapodistrian University of Athens, Athen: Griechenland