

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Molekular-Immunologische Abteilung

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535913
Fax: +49 9131 8539343
www.molim.med.fau.de

Leiter

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
Tel.: +49 9131 8535912
Fax: +49 9131 8539343
hans-martin.jaeck@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Rolle von miRNA bei der B-Zellreifung und der Pathogenese des multiplen Myeloms
- Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA surveillance)
- molekulare Kontrolle der frühen B-Zelldifferenzierung
- molekulare Kontrolle der peripheren B-Zellreifung und Plasmazelldifferenzierung
- Selektion von B-Zellen
- metabolische Kontrolle von B-Zellen

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 17
• Wissenschaftler: 6
(davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 8

Forschung

Die Forschung der Molekular-Immunologischen Abteilung konzentriert sich auf die Mechanismen der Etablierung der adaptiven humoralen Immunität mit Fokus auf B-Zell- und Plasmazelldifferenzierung sowie der Produktion menschlicher monoklonaler Antikörper zur Tumortherapie.

Rolle von miRNA bei der B-Zellreifung und der Pathogenese des multiplen Myeloms

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann
MiRNA (microRNA), kleine, nicht-kodierende RNA (Ribonukleinsäure), kontrollieren die Expression von spezifischen Zielgenen post-transkriptionell über die Bindung an den 3'-untranslatierten Bereich von mRNA (messenger RNA), was entweder die Translation verhindert oder zum Abbau der jeweiligen mRNA führt. Gegenwärtig wird die Beteiligung von miRNA an der

Entwicklung normaler und entarteter B-Zellen sowie an der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten untersucht. Dazu wurden bereits Expressionsprofile von miRNA in verschiedenen B-Zellreifestadien sowie in Myelom- und Lymphomzellen über Hochdurchsatzsequenzierung von miRNA-Bibliotheken erstellt. Diese dienen nun als Grundlage für weitere funktionelle Analysen von spezifischen, eventuell kausal an der Entstehung des multiplen Myeloms oder von B-Zell-Lymphomen beteiligten miRNA.

Nonsense-Codon vermittelter Abbau (NMD) von nicht-funktioneller mRNA (mRNA surveillance)

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann
Nonsense-mRNA entstehen während der B-Zellreifung u.a. als Folge einer fehlerhaften VDJ-Umlagerung. Da diese fehlerhaften mRNA zu potentiell toxischen Proteinen umgeschrieben werden können, ist die Aufklärung der Kontrollmechanismen des NMD solcher mRNA und der daran beteiligten Faktoren von besonderem Interesse. Die Beteiligung des NMD an der Lymphozytenreifung wird anhand einer Maus untersucht, in der ein von uns identifizierter NMD-Faktor konditionell in B-Lymphozyten deletiert werden kann. Parallel dazu werden durch Immunpräzipitationen und anschließende massenspektroskopische Analyse neue Interaktionspartner identifiziert, und deren Rolle innerhalb des Abbaus von fehlerhaften mRNA und der frühen B-Zellentwicklung wird analysiert.

Molekulare Kontrolle der frühen B-Zelldifferenzierung

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. W. Schuh
Dieses Projekt konzentriert sich auf die Aufklärung von Kontrollmechanismen der frühen B-Zellreifung und im Speziellen auf die Signaltransduktion des prä-B-Zell-Rezeptors (prä-BZR). Durch Transkriptom- und Proteomanalysen konnten wir bereits zahlreiche zelluläre Komponenten der prä-BZR-Signalkaskade identifizieren, u. a. den Transkriptionsfaktor Krüppel-like Factor 2 (KLF2) und einige kleine, nicht kodierende miRNAs. In zukünftigen Studien sollen weitere Zielgene des Transkriptionsfaktors KLF2 und deren Funktion während der prä-B-Zelldifferenzierung untersucht werden.

Molekulare Kontrolle der peripheren B-Aktivierung und Plasmazelldifferenzierung

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. W. Schuh
Eine adäquate Immunantwort basiert darauf, dass Immunzellen zur richtigen Zeit am richti-

gen Ort im Körper lokalisiert sind. Der als Zielgen des Prä-BZR identifizierte Transkriptionsfaktor KLF2 spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung, Aktivierung und richtigen Positionierung von B-Zellen in der Peripherie. Untersuchungen eines Mausmodells mit einer B-zell-spezifischen Deletion von KLF2 zeigten, dass KLF2 unter anderem essentiell wichtig ist für die Migration von Plasmazellen zu ihren Überlebensnischen im Knochenmark. Derzeit werden die zu Grunde liegenden Mechanismen für dieses Phänomen mit Hilfe der Identifizierung und Verifizierung neuer und bereits bekannter Zielgene von KLF2 untersucht. Dazu werden vergleichende Transkriptom- sowie Single Cell Sequencing-Analysen von „normalen“ Plasmazellen und KLF2-defizienten Plasmazellen durchgeführt. Weiterhin soll die Funktion von KLF2 in der B-Zell-Aktivierung und der Plasmazell-Homöostase in den Darm-assoziierten lymphatischen Geweben und im Rahmen einer IgA-Immunantwort untersucht werden.

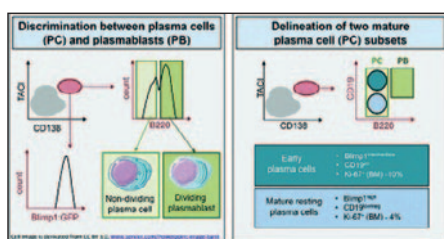
Selektion von B-Zellen

PI: Prof. Dr. D. Mielenz
Das Alleinstellungsmerkmal jeder einzelnen B-Zelle ist der B-Zellrezeptor (BZR), der spezifisch ein fremdes Antigen erkennt und somit einerseits die effektive und spezifische Immunantwort ermöglicht, aber gleichzeitig potenziell gefährliche Interaktionen von B-Zellen mit körpereigenen Substanzen verhindert. Neu entstandene B-Zellen müssen daher positiv auf die Anwesenheit des BZR selektioniert werden. Gleichzeitig ist eine negative Selektion erforderlich, bei der selbstreaktive B-Zellen aussortiert werden. Zudem muss der BZR in der Lage sein, fremde Substanzen (= Antigene) jeglicher Struktur zu erkennen, ohne dass das humorale Immunsystem darauf mit Hypersensitivitätsreaktionen, wie IgE vermittelte Typ I Allergie, reagiert. In spezialisierten Strukturen, sogenannten Keimzentren, wird das B-Zellgedächtnis generiert, das zur Etablierung einer langlebigen, hochspezifischen Immunität benötigt wird. Die verschiedenen Anforderungen, die im Zuge der Entstehung, Entwicklung und Selektion an den BZR gestellt werden, erfordern daher eine fein abgestimmte intrazelluläre Signalübertragungsmaschinerie und eine flexible Anpassung des Metabolismus. Viele dieser Elemente sind bislang noch nicht vollständig charakterisiert. Das Hauptziel dieses Projektes ist, die BZR Selektion während der B-Zellentwicklung und der Keimzentrumreaktion zu verstehen. Besonderes Augenmerk wird dabei auf das B-Zellzytoskelett, den Metabolismus und intrazelluläre Transportstrukturen gelegt.

Metabolische Kontrolle von B-Zellen

PI: Prof. Dr. D. Mielenz

B-Zellen reprogrammieren ihren Metabolismus nach BZR Aktivierung, aber auch nach Aktivierung über TLR4, CD40 und den Interleukin-4 Rezeptor im Zuge der Plasmazelldifferenzierung. Die Reprogrammierung des Metabolismus spielt zudem auch insbesondere beim Prä-BZR Kontrollpunkt eine wichtige Rolle. In diesem Projekt untersuchen wir, wie die mitochondriale Atmungskette den Prä-BZR Kontrollpunkt und die Plasmazelldifferenzierung beeinflussen. Zudem arbeiten wir an einem mitochondrialen, Ca²⁺ bindenden Protein, Swiprosin-2/EFhd1, das die mitochondriale Ca²⁺ Konzentration nach ROS Induktion und Cxcr4 Aktivierung in Pro-B-Zellen reguliert und dadurch möglicherweise die mitochondriale Atmungskette. Unsere bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die mitochondriale Atmungskette essenziell für die Entwicklung von B-Zellen im Knochenmark am Prä-BZR Kontrollpunkt sowie für die Entwicklung von Plasmazellen ist. Im Fokus steht nun die mitochondriale Kontrolle von Transkriptionsfaktoren, wie Bach-2 und Blimp-1. Basierend auf diesen Arbeiten könnten tieferegehende Analysen zur gezielten Manipulation des B-Zellstoffwechsels während der Plasmazelldifferenzierung und damit zur selektiven Depletion unerwünschter Plasmazellen führen.



Etablierung eines Vierfarb-Fluoreszenz-Durchflußzytometrieprotokolls, das lebensfähige teilende Plasmablasten von sich nicht teilenden Plasmazellen unterscheidet und anhand der CD19-Oberflächenfülle zwei reife Plasmazellpopulationen in der Milz und im Knochenmark von Mäusen identifiziert (nach Pracht K et al, Eur. J. Immunol. 2017)

Lehre

Die Molekular-Immunologische Abteilung beteiligt sich mit Praktika, Vorlesungen und Seminaren im Fach Immunologie an den Bachelor- und Masterstudiengängen in Molekulare Medizin, Biologie, Zell- und Molekularbiologie, Integrated Life Sciences (ILS) und Life Science Engineering (LSE). Sie bietet die Möglichkeit an, Bachelor- und Masterarbeiten, eingebettet in die aktuelle For-

schung in der Abteilung, anzufertigen. Die Promovierendenausbildung erfolgt im Rahmen des GK 1660 (s. eigener Bericht). Das integrierte GK im Transregio 130 (s. eigener Bericht) beinhaltet zahlreiche Literaturseminare und Workshops, wie z. B. die Anleitung zum Verfassen wissenschaftlicher Manuskripte in Englisch und Kurse zum Erlernen von Präsentations- und Vortragstechniken. Außerdem erhalten die Promovierenden die Gelegenheit, sich an der Organisation des internationalen Erlanger-Graduiertenkolleg-Symposiums zu beteiligen.

Ausgewählte Publikationen

Stein M, Dütting S, Mougialakos D, Bösl M, Fritsch K, Reimer D, Urbanczyk S, Steinmetz T, Schuh W, Bozec A, Winkler TH, Jäck HM, Mielenz D. A defined metabolic state in pre B cells governs B-cell development and is counterbalanced by Swiprosin-2/EFhd1, Cell Death Differ. 2017, 24(7): 1239-1252

Pracht K, Meinzing J, Daum P, Schulz SR, Reimer D, Hauke M, Roth E, Mielenz D, Berek C, Côte-Real J, Jäck HM, Schuh W. A new staining protocol for detection of murine antibody-secreting plasma cell subsets by flow cytometry, Eur J Immunol. 2017, 47(8): 1389-1392

Lang SC, Harre U, Purohit P, Dietel K, Kienhöfer D, Hahn J, Baum W, Herrmann M, Schett G, Mielenz D. Neurodegeneration Enhances the Development of Arthritis. J. Immunol. 2017, 198, 2394-2402

Urbanczyk S, Stein M, Schuh W, Jäck HM, Mougialakos D, Mielenz D. Regulation of energy metabolism during early B lymphocyte development. Int J Mol Sci. 2018 Jul 27;19(8). pii: E2192

Haberland K, Ackermann JA, Ipseiz N, Culemann S, Pracht K, Englbrecht M, Jäck HM, Schett G, Schuh W, Krönke G. Eosinophils are not essential for maintenance of murine plasma cells in the bone marrow, Eur J Immunol. 2018, 48(5): 822-828

Meinzing J, Jäck HM, Pracht K. miRNA meets plasma cells „How tiny RNAs control antibody responses“, Clin Immunol. 2018 Jan;186:3-8

Internationale Zusammenarbeit

Prof. A. Cunningham, University of Birmingham: Großbritannien

Dr. O. Baris, CNRS Angers: Frankreich

Dr. E. Greotti, University of Padova: Italien

Department of Medicine 3 – Rheumatology and Immunology

Division of Molecular Immunology

Address

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8535913
Fax: +49 9131 8539343
www.molim.med.fau.de

Head of Division

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck

Contact

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
Phone: +49 9131 8535912
Fax: +49 9131 8539343
hans-martin.jaeck@fau.de

Research focus

- The role of miRNA in B cell maturation and pathogenesis of multiple myeloma
- Nonsense-codon mediated decay of nonfunctional mRNA
- Molecular control of early B cell differentiation
- Molecular control of peripheral B cell and plasma cell differentiation
- Selection of B cells
- Metabolic control of B cells

Structure of the Division

Professorship: 1

Personnel: 17

- Scientists: 6 (thereof funded externally: 3)
- Graduate students: 8

Research

The Division of Molecular Immunology concentrates on the development of mature B cells and their differentiation in effector cells. In addition, we develop human monoclonal antibodies against tumors of the B cell lineage.

The role of miRNA in B cell maturation and pathogenesis of multiple myeloma

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann

One research focus is on the role of microRNA (miRNA) during central and peripheral development of B cells, the antigen-induced differentiation of mature B cells, as well as the pathogenesis of diseases, such as multiple myeloma or Epstein-Barr virus infection. miRNAs are small, 22-nt long, non-coding RNA (ribonucleic acid) that control the expression of specific target genes at the post-transcriptional level. miRNAs bind to the 3'-untranslated region of mRNA (messenger RNA) which results either in a block of translation or an acceleration of the degradation of the target mRNA. miRNAs play a signifi-

cant role in the regulation of cell fate and cell differentiation processes in animals and plants. Dysregulation of miRNA expression was detected in various tumors. Therefore, we are investigating the function of miRNA during development of normal B cells as well as the pathogenesis of multiple myeloma and B cell autoimmune diseases. Currently, we are analyzing miRNA expression profiles in different B cell stages and myeloma as well as lymphoma cells by high-throughput-sequencing of miRNA libraries which will serve as a platform for further functional analysis of specific miRNAs involved in the B cell maturation and the generation of multiple myeloma or B cell lymphoma.

Nonsense-codon mediated decay of non-functional mRNA

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. J. Wittmann

Another research focus is the molecular control of recognition and decay of non-functional immunoglobulin (Ig)-mRNA, a pathway that is termed nonsense-codon mediated decay (NMD) of nonfunctional mRNA (mRNA surveillance). Nonsense Ig mRNA is encoded from non-productively rearranged Ig genes during B cell development because of a defective VDJ recombination. As faulty mRNA can be translated into potentially toxic proteins, the elucidation of control mechanisms and factors involved in mRNA decay is of interest for B and T cell maturation. The role of NMD in central B cell maturation is analyzed in a mouse line in which a specific NMD factor which was discovered in our laboratory can be conditionally deleted in developing B cell progenitors. In parallel, immunoprecipitation analyses followed by mass spectrometry analyses are carried out to identify novel interaction partners and their role in the degradation of faulty mRNAs and early B cell maturation.

Molecular control of early B cell differentiation

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. W. Schuh

One major focus is the analysis of mechanisms that control early B cell development and signaling of the pre-B cell receptor. For example, the interaction of the pre-BCR with structures and ligands in the bone marrow microenvironment and its impact on survival and proliferation of progenitor B cells is studied using different mouse models. Using transcriptome and proteome analyses, we identified various cellular components of the pre-BCR signaling cascade, for example the transcription factor Krüppel-like factor 2 (KLF2) and several small noncoding miRNAs. In future studies, we will analyze fur-

ther potential target genes of KLF2 and their role in pre-B cell differentiation.

Molecular control of peripheral B cell activation and plasma cell differentiation

PI: Prof. Dr. H.-M. Jäck, Dr. W. Schuh

Immune responses are strictly dependent on proper positioning of effector cells in the body. KLF2, a target gene of the pre-BCR, plays a crucial role in differentiation, activation, and proper positioning of B cells in peripheral compartments. Furthermore, analyses of a B cell-specific KLF2 deletion showed that KLF2 is essential for the migration of plasma cells to their survival niches in the bone marrow. We are currently dissecting the underlying mechanisms by identifying new target genes of KLF2 using comparative transcriptome and single cell sequencing analyses of normal plasma cells and KLF2-deficient plasma cells. In addition, we want to analyze the role of KLF2 in B cell activation and plasma cell homeostasis in gut-associated lymphoid tissues (GALT) and in the context of IgA immune responses.

Selection of B cells

PI: Prof. Dr. D. Mielenz

The hallmark of every B cell is the B cell receptor (BCR), which specifically recognizes a foreign antigen and thus mediates on the one hand the effective and specific immune response, but at the same time prevents potentially dangerous interactions of B cells with endogenous substances. Newly formed B cells must therefore be selected positively for the presence of BCR. At the same time, a negative selection is required in which self-reactive B cells are sorted out. In addition, the BCR must be able to recognize foreign substances (= antigens) of any structure without the humoral immune system reacting with hypersensitivity reactions, such as IgE-mediated type I allergy. In specialized structures, so-called germinal centers, the B cell memory is generated, which is needed to establish a long-lasting, highly specific immunity. The various demands imposed on the BCR in the course of development and selection therefore require a finely tuned intracellular signal transmission machinery and a flexible adaptation of the metabolism. Many of these elements are not fully characterized yet. The main goal of this project is to understand BCR selection during B cell development and germinal center reaction. Particular attention is paid to the B cell cytoskeleton, metabolism, and intracellular transport structures.

Metabolic control of B cells

PI: Prof. Dr. Dr. D. Mielenz

B cells reprogram their metabolism after BCR activation, but also after activation via TLR4, CD40, and the interleukin-4 receptor in the course of plasma cell differentiation. The reprogramming of the metabolism also plays an important role in particular in the case of the pre-BCR checkpoint. In this project we investigate how the mitochondrial respiratory chain and the mitochondrial Ca²⁺ concentration influence the pre-BCR control point and plasma cell differentiation. We also work on a mitochondrial, Ca²⁺ binding protein, Swiprosin-2/EFhd1, which influences the mitochondrial Ca²⁺ concentration after ROS induction and Cxcr4 activation in pro-B cells and thereby possibly regulates the mitochondrial respiratory chain. Our results to date suggest that the mitochondrial respiratory chain is essential for the development of B cells in the bone marrow at the pre-BCR checkpoint as well as for the development of plasma cells. The focus is now on the mitochondrial control of transcription factors such as Bach-2 and Blimp-1. Based on this work, in-depth analyses could lead to targeted manipulation of B cell metabolism during plasma cell differentiation and selective depletion of unwanted plasma cells.

dents from GK 1660 (compare own report) by offering numerous workshops and seminars, like journal clubs or scientific writing and presentation workshops.

Selected publications

Stein M, Dütting S, Mougialakos D, Bösl M, Fritsch K, Reimer D, Urbanczyk S, Steinmetz T, Schuh W, Bozec A, Winkler TH, Jäck HM, Mielenz D. A defined metabolic state in pre B cells governs B-cell development and is counterbalanced by Swiprosin-2/EFhd1, Cell Death Differ. 2017, 24(7): 1239-1252

Pracht K, Meininger J, Daum P, Schulz SR, Reimer D, Hauke M, Roth E, Mielenz D, Berek C, Cörte-Real J, Jäck HM, Schuh W. A new staining protocol for detection of murine antibody-secreting plasma cell subsets by flow cytometry, Eur J Immunol. 2017, 47(8): 1389-1392

Lang SC, Harre U, Purohit P, Dietel K, Kienhöfer D, Hahn J, Baum W, Herrmann M, Schett G, Mielenz D. Neurodegeneration Enhances the Development of Arthritis. J. Immunol. 2017, 198, 2394-2402

Urbanczyk S, Stein M, Schuh W, Jäck HM, Mougialakos D, Mielenz D. Regulation of energy metabolism during early B lymphocyte development. Int J Mol Sci. 2018 Jul 27;19(8). pii: E2192

Haberland K, Ackermann JA, Ipseiz N, Culemann S, Pracht K, Englbrecht M, Jäck HM, Schett G, Schuh W, Krönke G. Eosinophils are not essential for maintenance of murine plasma cells in the bone marrow, Eur J Immunol. 2018, 48(5): 822-828

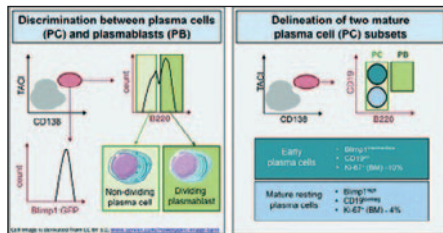
Meininger J, Jäck HM, Pracht K. miRNA meets plasma cells „How tiny RNAs control antibody responses“, Clin Immunol. 2018 Jan;186:3-8

International cooperations

Prof. A. Cunningham, University of Birmingham: UK

Dr. O. Baris, CNRS Angers: France

Dr. E. Greotti, University of Padova: Italy



Establishment of a four-color fluorescence-based flow cytometry protocol that distinguishes viable dividing plasmablasts from nondividing plasma cells and, based on CD19 surface abundance, identifies two mature plasma cell populations in the spleen and the bone marrow of mice

(according to Pracht K et al., Eur. J. Immunol. 2017)

Teaching

The Division of Molecular Immunology participates in undergraduate and graduate education within the bachelor and master degree programs in biology, life science engineering, and Molecular Medicine.

Students can work on their Bachelor's and Master's theses embedded in the research focus of the Division of Molecular Immunology. Furthermore, the Division of Molecular Immunology engages in educating and training doctoral stu-