

Mikrobiologisches Institut – Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Infektionsbiologische Abteilung

Adresse

Wasserturmstraße 3-5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8532735
Fax: +49 9131 8532733
www.infektionsbiologie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. rer. nat. David Vöhringer

Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch
Tel.: +49 9131 8522571
Fax: +49 9131 8522573
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunantworten gegen Wurmparasiten und Allergene
- Rolle von dendritischen Zellen zur Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz
- Identifizierung STAT6 regulierter Gene und Proteine in B Zellen
- Regulation protektiver Immunität gegen Helminthen über STAT6 in gastrointestinalen Epithelzellen

Struktur der Abteilung

- Professur: 1
Beschäftigte: 13
- Wissenschaftler: 2
(davon drittmittelfinanziert: 2)
 - Promovierende: 9

Forschung

Die Forschung an der Infektionsbiologischen Abteilung beschäftigt sich mit Fragestellungen zur Regulation der Immunantwort gegen Wurmparasiten und Viren. Außerdem werden Mechanismen der immunologischen Toleranz untersucht. Durch Verwendung verschiedener Infektionsmodelle und genetisch veränderter Mausstämmen werden grundlegende Zusammenhänge im Kontext einer protektiven Immunantwort aufgeklärt.

Immunantworten gegen

Wurmparasiten und Allergene

Zentrales Thema ist die Charakterisierung sogenannter Typ 2 Immunantworten, welche besonders durch parasitische Würmer (Helminthen) und Allergene ausgelöst werden. In beiden Fällen kommt es zu einer Zunahme von Th2-Zellen, Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie stark erhöhten IgE-Spiegeln. Durch Infektion von genetisch modifizierten Mäusen mit gastrointestinalen Helminthen können grund-

legende Prinzipien der komplexen Interaktion verschiedener Zelltypen, die bei Typ 2 Immunantworten beteiligt sind, aufgeklärt werden. Beschäftigte der Infektionsbiologischen Abteilung konnten zeigen, dass die Sekretion der Zytokine IL-4 und IL-13 von basophilen Granulozyten eine wichtige Funktion beim Schutz gegen Infektion mit verschiedenen gastrointestinalen Helminthen haben. Diese Erkenntnis beruht auf Experimenten mit gemischten Knochenmarkschimären. Es zeigte sich, dass basophile Granulozyten besonders bei Zweitinfektion mit Helminthen eine wichtige Schutzfunktion ausüben. Basophile Granulozyten werden unter anderem über Fc Rezeptoren aktiviert, an die Helminth-spezifische Antikörper binden, welche während der Primärinfektion gebildet wurden. Es konnte gezeigt werden, dass basophile Granulozyten über IgE-Antikörper aktiviert werden müssen, um ihre schützende Funktion auszuüben. Vermutlich existieren nach der Primärinfektion langlebige Antikörper-sezierende Plasmazellen, die ständig basophile Granulozyten sensitivieren können und damit ein immunologisches Gedächtnis darstellen.

Rolle von dendritischen Zellen zur Aufrechterhaltung der immunologischen Toleranz

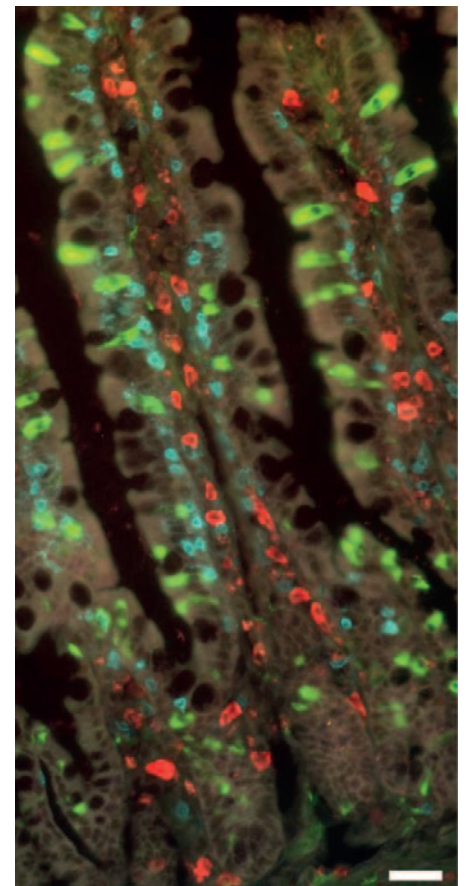
Dendritische Zellen (DC) spielen eine wichtige Rolle als Antigen-präsentierende Zellen für die Aktivierung naiver T-Zellen. Außerdem können sie immunologische Toleranz durch Deletion autoreaktiver T-Zellen im Thymus oder Inhibition der T-Zellaktivierung in peripheren lymphatischen Organen vermitteln. Wir haben Mäuse hergestellt, die keine DC bilden können, und festgestellt, dass diese Mäuse eine systemische autoimmune Erkrankung entwickeln. Diese äußert sich durch Zunahme aktivierter CD4+ T-Zellen, hohe Immunglobulin-Werte im Blut, Bildung von Autoantikörpern, Gewichtsverlust und Infiltration von Leukozyten in verschiedene Organe. Wir arbeiten zurzeit an der Fragestellung, ob regulatorische T-Zellen in diesen Mäusen funktionell beeinträchtigt sind, ob Autoantikörper für die Erkrankung ursächlich sind und ob eine defekte negative Selektion autoreaktiver T-Zellen im Thymus vorliegt.

Identifizierung STAT6 regulierter Gene und Proteine in B Zellen

Wir haben vor einiger Zeit festgestellt, dass der Transkriptionsfaktor STAT6 in B-Zellen eine wichtige Rolle für die Keimzentrumsreaktion spielt. Im Folgenden haben wir nun vergleichende Transkriptom- und Proteomanalysen von wild-typ und STAT6-defizienten B-Zellen durchgeführt. Dabei konnten wir feststellen, dass über 200 mRNAs STAT6-abhängig über dreifach stärker ex-

primiert werden, während 149 mRNAs über dreifach geringer exprimiert werden. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. B. Warscheid (Universität Freiburg) konnten wir zeigen, dass die meisten STAT6-induzierten Proteine auf transkriptioneller Ebene reguliert werden. Wir arbeiten aktuell an der funktionellen Charakterisierung einiger Gene aus diesem Screening.

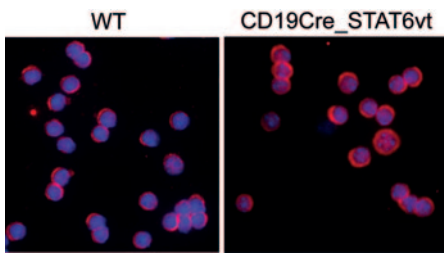
Außerdem haben wir transgene Mäuse hergestellt, die eine konstitutiv aktive Form von STAT6 in B-Zellen exprimiert. Diese CD19Cre_STAT6^{vt} Mäuse werden zurzeit charakterisiert, um die Rolle von STAT6 in B Zellen besser zu verstehen. Dabei zeigte sich, dass B Zellen aus CD19Cre_STAT6^{vt} Mäusen eine größere Dichte von CD23 (niedrig-affiner IgE Rezeptor) auf der Oberfläche exprimieren. Außerdem sind mehr Keimzentrums-B-Zellen mit einem B-Zellrezeptor vom IgG1 Typ vorhanden. Diese Mäuse werden nun nach Infektion mit Lymphozytärem Choriomeningitis Virus (LCMV) daraufhin untersucht, ob konstitutiv aktives STAT6 den Immunglobulin Klassenwechsel nach Virusinfektion zugunsten von IgG1 und IgE beeinflusst.



Histologischer Schnitt vom Dünndarm einer *N. brasiliensis*-infizierten Maus zur Detektion von Tuftzellen (grün), ILC2s (rot) und CD4 T-Zellen (blau)

Regulation protektiver Immunität gegen Helminthen über STAT6 in gastrointestinalen Epithelzellen

Die Rolle von intestinalen Epithelzellen bei der Abwehr von Helminthen ist bisher wenig untersucht worden. Nach Infektion von Mäusen mit dem Helminthen *Nippostrongylus brasiliensis* findet eine STAT6-abhängige starke Zunahme von Becherzellen, Tuftzellen und Panethzellen im Dünndarm statt. Um zu untersuchen, ob aktiviertes STAT6 in intestinalen Epithelzellen für eine Abwehr der Würmer ausreichend ist, haben wir transgene Mäuse hergestellt, bei denen eine konstitutiv aktive Form von STAT6 in intestinalen Epithelzellen exprimiert wird. Diese Villin-Cre_{STAT6} Mäuse zeigen eine besonders effiziente Immunantwort, die selbst in Abwesenheit von T-Zellen sehr gut funktioniert. Im Folgenden wollen wir die STAT6-regulierten Gene in intestinalen Epithelzellen identifizieren und charakterisieren.



Nachweis von STAT6 im Zellkern von B-Zellen aus CD19Cre_{STAT6}vt Mäusen

B Zellen aus der Milz von wild-typ Mäusen (WT) und CD19Cre_{STAT6}vt Mäusen wurden mit anti-STAT6 Antikörpern (rot) und DAPI (blau) gefärbt. Es zeigt sich, dass sich STAT6 im Zellkern (blau) von CD19Cre_{STAT6}vt Mäusen stärker anreichert als im Zellkern von WT Mäusen.

Lehre

Die Infektionsbiologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Molekularen Medizin sowie verschiedenen Lehrveranstaltungen der naturwissenschaftlichen Fakultät.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Lehmann B, Biburger M, Brückner C, Ipsen-Escobedo A, Gordan A, Lehmann C, Voehringer D, Winkler T, Schaft N, Dudziak D, Sirbu H, Weber GF, Nimmerjahn F. Tumor location determines tissue-specific recruitment of tumor-associated macrophages and antibody-dependent immunotherapy response. *Sci Immunol* 2017, Jan 6;2(7). pii: eaah6413

Symowski C, Voehringer D. Interactions between Innate Lymphoid Cells and Cells of the Innate and Adaptive Immune System. *Front. Immunol.* 2017, 8:1422

Mokada-Gopal L, Boeser A, Lehmann CHK, Drepper F, Dudziak D, Warscheid B, Voehringer D. Identification of novel STAT6-regulated proteins in mouse B cells by comparative transcriptome and proteome analysis. *J Immunol* 2017, 198:3737-3745

Uderhardt S et al. Enzymatic lipid oxidation by eosinophils propagates coagulation, hemostasis and thrombotic disease. *J Exp Med.* 2017, 214:2121-2138

Reitz M, Brunn ML, Rodewald HR, Feyerabend TB, Roers A, Dudeck A, Voehringer D, Jönsson F, Kühl AA, Breloer M. Mucosal mast cells are indispensable for the timely termination of *Strongyloides ratti* infection. *Mucosal Immunol.* 2017 Mar;10(2):481-492

Willebrand R, Dietschmann A, Nitschke L, Krappmann S, Voehringer D. Murine eosinophil development and allergic lung eosinophilia are largely dependent on the signaling adaptor GRB2. *Eur J Immunol.* 2018, 48:1786-1795

Internationale Zusammenarbeit

Dr. J.S. Silvestre, Paris Cardiovascular Research Center, INSERM UMR-S 970, Paris: Frankreich

Prof. Dr. D. Finke, University of Basel, Basel: Schweiz

Dr. J. Kitaura, The University of Tokyo, Tokio: Japan

Dr. S. Bedoui, The University of Melbourne at the Peter Doherty Institute for Infection and Immunity, Melbourne: Australien