

Forschergruppe 832: Regulatoren der humoralen Immunantwort

Sprecher

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Winkler (Naturwissenschaftliche Fakultät)

Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck (Medizinische Fakultät)

Anschrift

Nikolaus-Fiebiger-Zentrum

Glückstraße 6

91054 Erlangen

Tel.: +49 9131 8535913

Fax: +49 9131 8539343

twinkler@molmed.uni-erlangen.de

www.for832.uni-erlangen.de

Aufgaben und Struktur

Die DFG fördert seit 2008 eine fakultätenübergreifende Forschergruppe mit dem Themenschwerpunkt „Regulatoren der humoralen Immunantwort“ mit einem Gesamtvolumen von zwei Millionen EUR. An der Forschergruppe beteiligen sich sieben Wissenschaftler aus dem Institut für Biologie (Naturwissenschaftliche Fakultät, drei Projekte) und dem UK Erlangen (Medizinische Fakultät, vier Projekte). Fünf der sieben beteiligten Projektleiter, sowohl Naturwissenschaftler als auch Mediziner, sind am NFZ angesiedelt. Die sieben Projekte erforschen in enger Kooperation die molekularen Schaltkreise, die an der Kontrolle und Regulation der Antikörper-produzierenden B-Lymphozyten beteiligt sind unter der Verwendung von Zellkultur- und Mausmodellen. Regelmäßige Treffen (z. B. im monatlichen B-Zell-Club), ein gemeinsames Konzept der Promovierendenausbildung analog dem Programm des ausgelaufenen GK 592 („Lymphozyten: Differenzierung, Aktivierung und Deviation“), die Mitarbeit an Betreuungskommissionen für Promovierende sowie wissenschaftliche Kolloquien (B-Zell-Retreat) fördern zusätzlich das gemeinsame wissenschaftliche Ziel.

Forschung

Im Zentrum der Forschergruppe steht die B-Zelle. Während ihrer Reifung im Knochenmark werden die Gene für Antikörpermoleküle durch Umlagerung von DNA-Abschnitten zusammengebaut. Dabei entstehen Millionen von B-Zellen, die alle einen anderen Typ von Antikörper produzieren. Dieses Molekül ist entweder auf einen bestimmten Krankheitserreger oder auf eine molekulare Struktur ausgerichtet, die generell einen Angriff signalisiert. Die reife B-Zelle trägt ihren Antikörper zuerst auf der Zelloberfläche

und kann damit ein passendes Signal auffangen. In diesem Fall wird die B-Zelle in peripheren lymphatischen Organen aktiviert und gibt lösliche protektive Antikörper in großen Mengen ins Blut ab. Die Forschergruppe konzentriert ihre Arbeiten auf diese komplexen Regulationen während der Reifung und Aktivierung von B-Zellen.

Angeborene und erworbene Störungen dieses vielschichtigen Differenzierungsschemas können einerseits zur Immunschwäche – das heißt zur besonderen Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten bis hin zu lebensbedrohlichen Immundefekten führen. Aber auch überschießende und fehlgeleitete Immunantworten, wie zum Beispiel bei Allergien und Autoimmunerkrankungen, werden durch Störungen in der Regulation der Immunantwort verursacht. In autoimmunen Patienten bildet das Immunsystem oftmals Antikörper aus, die auf Strukturen des eigenen Körpers statt auf Pathogene ansprechen. Die Forschergruppe legt einen Fokus ihrer Arbeit auf die Aufklärung solcher Fehlentwicklungen. Der Ansatz der Forschergruppe liegt hier zunächst in der Grundlagenforschung, denn nur durch ein besseres Verständnis der an der Antikörper-vermittelten Immunabwehr beteiligten molekularen Schaltkreise und komplexen Zell-Zell-Wechselwirkungen wird es möglich sein, neue Therapieformen zu entwickeln. Eine effiziente humorale Immunantwort kann derzeit „im Reagenzglas“ nicht adäquat nachgestellt werden. Die hohe Komplexität und die Vielzahl an zellulären und molekularen Interaktionen zwischen B-Zellen und anderen Zellen des Immunsystems erfordern Untersuchungen am lebenden Organismus, an Gewebeschnitten sowie an Zellen, die aus geeigneten Tiermodellen durch entsprechende Zellsortiermethoden isoliert werden. Ein experimenteller Schwerpunkt der Forschergruppe ist daher die Verwendung der Maus als Tiermodell für die humorale Immunantwort. Die Forschung der vergangenen Jahre hat klar gezeigt, dass die Prozesse der Antikörperbildung in Maus und Mensch in sehr ähnlicher Weise ablaufen. Die Möglichkeit, „genetisch maßgeschneiderte“ Mausmodelle zu verwenden und auch hier in Erlangen zu etablieren, wird die Forschergruppe dazu nutzen, solche molekularen und zellulären Vorgänge während der humoralen Immunantwort besser zu verstehen.

Lehre

Die Projektleiter sind als Mitglieder von Promotionsbetreuungskommissionen direkt in die Be-

treuung der jeweiligen Promovierenden eingebunden. Alle Mitglieder beteiligen sich auch aktiv an der Öffentlichkeitsarbeit des Kollegs (z. B. Lange Nacht der Wissenschaften und Betreuung von Seminararbeiten in der gymnasialen Oberstufe).

Research Unit 832: Regulators of Humoral Immunity

Speakers

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Winkler
(Faculty of Natural Sciences)
Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck
(Faculty of Medicine)

Address

Nikolaus-Fiebiger-Center
Glückstraße 6
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8535913
Fax: +49 9131 85 39343
twinkler@molmed.uni-erlangen.de
www.for832.uni-erlangen.de

Aims and Structure

Since 2008, the DFG has been sponsoring a new interdepartmental research unit (FOR) with the main topic of “Regulators of the Humoral Immune Response” and granting a total volume of two million EUR for it. Seven scientists from the Institute for Biology (Faculty of Sciences, three projects) and the UK Erlangen (Faculty of Medicine, four projects) are participating in the research unit. Five of the eight participating project leaders which include both, biologists and clinicians, are residing at the NFZ. In close cooperation, the seven projects research the molecular circuits that are involved in the control and regulation of antibody-producing B-lymphocytes. Cell-culture and mouse models are employed. Meetings on a regular basis (such as at the monthly B cell Club), a mutual concept for the education of doctoral students analogous to the program of the expired GK 592 (“Lymphocytes: Differentiation, Activation, and Deviation”), the participation in supervisory commissions for doctoral students, as well as scientific colloquia (B cell retreat) additionally promote the mutual scientific objective.

Research

The B cell is at the center of attention of FOR 832. During its maturation in the bone marrow, the genes for the antibody molecules are assembled by rearranging the corresponding DNA segments. This process creates millions of B cells, all of which produce a different type of antibody. This molecule is either directed at a specific pathogen or at a molecular structure that generally signals an attack. The mature B cell initially carries its antibody to the cell surface, thus allowing detecting an appropriate signal. In this case, the B cell is activated in the peripheral lymphatic organs and releases large amounts of soluble protective antibodies into

the blood. FOR 832 concentrates on these complex regulatory processes during the maturation and activation of B cells.

On the one hand, congenital disorders of the complex differentiation schema can lead to immune deficiencies – which means to a special susceptibility to conditions ranging from infectious diseases to life-threatening immune defects. However, excessive and misdirected immune responses, such as those of allergies and autoimmune diseases, are caused by disorders in the regulation of the immune response. In autoimmune patients, the immune system frequently develops antibodies that react to structures of their own body instead of pathogens. The research unit directs the focus of its work towards the clarification of such undesirable developments. The approach of the research unit is initially focused on fundamental research because it will only be possible to develop new types of therapy through a better understanding of the molecular circuits and complex cell-cell interactions in the immune defense that is imparted by the antibody.

At the present time, an efficient humoral immune response cannot be adequately reconstructed “in the test tube”. The high degree of complexity and the multitude of cellular and molecular interactions between B cells and other cells of the immune system require studies on the living organism, on both tissue sections and cells that have been isolated from the suitable animal models through appropriate cell-sorting methods. Consequently, one experimental focus of FOR 832 is the use of the mouse as an animal model for the humoral immune response. The research of the previous years has clearly demonstrated that the processes of antibody formation occur in a very similar manner in mice and humans. The possibility of using and also establishing “genetically tailored” mouse models here in Erlangen will be employed by the research unit, for better understanding molecular and cellular processes during the humoral immune response that cannot be specifically investigated in either the cell cultures or the human being.

Teaching

All project leaders are actively integrated into the supervision of the respective doctoral students as members of the doctoral supervisory commissions. All members of the research unit are also actively involved in public relation (such as the Long Night of the Sciences and supervision of seminar theses for high school students).