

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

Lungenkrebs gehört weltweit zu den Krebsarten mit der höchsten Mortalitätsrate. Als Faktoren zur Entwicklung gelten neben dem Rauchen auch spezifische genetische Merkmale. Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen 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 beschäftigte sich in den letzten Jahren mit der Analyse von T-Zellen, die im Tumor-Mikromilieu vorhanden sind und die Entstehung und Entwicklung von Lungenkarzinomen beeinflussen. In den meisten Tumoren sind Effektorfunktionen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) durch verschiedene Faktoren, wie die Akkumulation von immunsupprimierenden 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 bei. Weiterhin werden inhibitorische Rezeptoren von Tumorzellen verwendet, um eine Immunantwort zu umgehen. Aus diesem Grund wurden Immuntherapien entwickelt, die durch Blockade von

sogenannten checkpoint Rezeptoren auf immunregulatorischen Zellen, Effektor-Immunezellen reaktivieren sollen. Um mögliche Ziele einer Immuntherapie identifizieren zu können, wird in unserer Gruppe der Einfluss von verschiedenen Genen und Signalwegen auf die Tumor-Entstehung und Entwicklung untersucht.

Hierzu analysieren wir in Zusammenarbeit mit der Thoraxchirurgie aktuell Proben von mehr als 150 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Dabei wurden Gewebeprobe aus drei verschiedenen Bereichen der Lunge entnommen: der Tumor-Region, der peri-tumoralen Region, welche den Tumor im Abstand von 2 cm umgibt, sowie aus einem Kontroll-Bereich, der frei von Tumorzellen ist. Von diesen Gewebeprobe werden histologische Schnitte generiert, RNA und Proteine extrahiert sowie diverse Zelltypen isoliert. Weitere Untersuchungen werden an mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) durchgeführt. Diese Vorgänge sind notwendig, um spezifische Tumormerkmale zu verstehen und neue therapeutische Strategien entwickeln zu können.

Weiterhin wollen wir durch Verwendung muriner Modelle für Lungenkarzinom mittels Deletion verschiedener Gene in bestimmten Zelltypen untersuchen, welche Rolle diese in der Regulation der Immunantwort auf Lungenkrebs spielen könnten. Derzeit werden u. a. folgende Projekte bearbeitet:

- Rolle von STAT5 NSCLC
- Rolle von PU.1 in NSCLC
- Rolle von Glucose bei der Entstehung und Entwicklung von NSCLC
- Rolle von Blimp-1 in NSCLC

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, abgenommen. Außerdem

wurden eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt, ein Nasenabstrich zur Bestimmung der Besiedelung des Nasenrachenraumes 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 zu einem Baseline- und einem Symptomatikbesuch 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. Seit 2020 führen wir nun auch eine Humanstudie mit Gesunden und Asthmatikern im Erwachsenenalter durch. In der AZCRA Studie werden diese analog zu AGENDAS zu einem Baseline- und einem Symptomatikbesuch eingeladen. Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf verschiedenen Chemokinen und ihrer Rezeptoren, sowie bestimmte Zytokine die im Immungeschehen wichtig sind. In einer dritten Gruppe wird der Einfluss der Ernährung auf die Immunantwort erforscht. Hier werden Asthmatiker in Kooperation mit dem Hector Center für 12 Wochen auf eine gesunde Diät umgestellt. Die aus den humanen Studien erhaltenen Ergebnisse werden außerdem durch den Einsatz von Mausmodellen unterstützt. So wird u. a. durch die Analyse von einzelne Transkriptionsfaktoren, Zytokine oder Zytokinrezeptoren defizienten Mausstämmen, z.B. IL3-, NFATc1 (welches konditional in CD4+ T-Zellen deletiert ist) oder CCR3-defizienten Mäusen der Einfluss dieser Mediatoren auf die Entstehung von Asthma untersucht. Als Modellantigen wird in diesen Versuchen Ovalbumin oder das humanrelevante Allergen der Hausstaubmilbe verwendet. Diese Studien sollen dazu beitragen, neue Therapiemöglichkeiten und Präventionsstrategien für Asthma zu entwickeln. Derzeit werden u. a. folgende Projekte bearbeitet:

- Rolle des Transkriptionsfaktors NFAT in allergischem Asthma
- Rolle des Chemokins Rantes und seiner Rezeptoren in allergischem Asthma
- Interferon Typ I und Typ III Immunantworten in Bezug auf Rhinovirusinfektionen bei Asthma
- Rolle von Vitamin D3 bei allergischem Asthma

Lehre

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie

medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Sopel N, Kölle J, Dumendiak S, Koch S, Reichel M, Rhein C, Kornhuber J, Finotto S. Immunoregulatory role of acid sphingomyelinase in allergic asthma. *Immunology*. 2019 Apr;156(4):373-383

Kölle J, Haag P, Vuorinen T, Alexander K, Rauh M, Zimmermann T, Papadopoulos NG, Finotto S. Respiratory infections regulated blood cells IFN- β -PD-L1 pathway in pediatric asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Sep;8(3):310-319

Krug J, Kiefer A, Koelle J, Vuorinen T, Xepapadaki P, Stanic B, Chiriac M, Akdis M, Zimmermann T, Papadopoulos NG, Finotto S. TLR 7/8 regulates Type I and Type III Interferon Signalling in RV1b induced Allergic Asthma. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10:2001562

Jakobi M, Kiefer A, Mirzakhani H, Rauh M, Zimmermann T, Xepapadaki P, Stanic B, Akdis M, Papadopoulos NG, Raby BA, Weiss ST, Finotto S. Role of nuclear factor of activated T cells 2 (NFATc2) in allergic asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec;8(4):704-712

Koch S, Knipfer L, Kölle J, Mirzakhani H, Graser A, Zimmermann T, Kiefer A, Melichar VO, Rascher W, Papadopoulos NG, Rieker RJ, Raby BA, Weiss ST, Wirtz S, Finotto S. Targeted deletion of NFAT-Interacting-Protein-(NIP) 45 resolves experimental asthma by inhibiting Innate Lymphoid Cells group 2 (ILC2). *Sci Rep*. 2019 Oct 30;9(1):15695

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