

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.jaack@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 peripheren B-Zellreifung und Plasmazelldifferenzierung
- Selektion von B-Zellen
- metabolische Kontrolle von B-Zellen

Struktur der Abteilung

Professur: 1

Beschäftigte: 18

- Wissenschaftler: 4
(davon drittmittelfinanziert: 1)
- Promovierende: 6

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 Tumorthherapie.

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

PI: H.-M. Jäck, J. Wittmann
MiRNA (microRNA), kleine, nicht-kodierende RNA (Ribonukleinsäure), kontrollieren die Expression von spezifischen Zielgenen posttranskriptionell 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 Autoimmunerkrankheiten 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: H.-M. Jäck, 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 peripheren B-Aktivierung und Plasmazelldifferenzierung

PI: H.-M. Jäck, W. Schuh
Eine adäquate Immunantwort basiert darauf, dass Immunzellen zur richtigen Zeit am richtigen Ort im Körper lokalisiert sind. Der Transkriptionsfaktor Krüppel-like factor 2 (KLF2) spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung, Aktivierung und der richtigen Positionierung von B-Zellen in den lymphatischen Organen. Untersuchungen eines Mausmodells mit einer B-zellspezifischen Deletion von KLF2 zeigten, dass KLF2 unter anderem essentiell wichtig für die Migration von Plasmazellen zu ihren Überlebensnischen im Knochenmark ist. Derzeit werden die molekularen Mechanismen der Plasmazell-Wanderung und des Plasmazell-Überlebens durch die Identifizierung und Verifizierung neuer sowie bereits bekannter Zielgene von KLF2 untersucht. Dazu werden vergleichende Transkriptom- sowie *Single Cell Sequencing*-Analysen von „normalen“ Plasmazellen und KLF2-defizienten Plasmazellen aus verschiedenen Geweben durchgeführt. Weiterhin soll die Funktion von KLF2 in der B-Zell-Aktivierung und der Plasmazell-Homöostase in den Darm-assoziierten lymphatischen Geweben (GALT) und im Rahmen einer IgA-Immunantwort untersucht werden.

Selektion und Differenzierung von B-Zellen im Keimzentrum

PI: D. Mielenz
In spezialisierten Strukturen, sogenannten Keimzentren, werden das B-Zell-Gedächtnis und Plasmazellen, die hochaffine Antikörper sezernieren, gebildet. Beides ist notwendig, um eine lang anhaltende, hochspezifische Immunität zu etablieren. Die Keimzentrums-

reaktion erfordert eine fein abgestimmte intrazelluläre Signalübertragungsmaschinerie und eine flexible Anpassung des Stoffwechsels, da Signale von mehreren Rezeptoren integriert werden sollen. Viele dieser Elemente sind noch nicht charakterisiert. Das Hauptziel dieses Projektes ist es, die B-Zellselektion in der Keimzentrumsreaktion zu verstehen. Besonderes Augenmerk wird auf das Zytoskelett der B-Zelle, den Stoffwechsel und die intrazellulären Transportstrukturen gelegt. Wir haben gezeigt, dass die B-Zell-Geschwindigkeit im Keimzentrum die Plasmazellbildung unterstützt. Dies hängt von Kontakten der B-Zellen des Keimzentrums mit folliculären dendritischen Zellen ab und wird durch ein Zytoskelettprotein, EFhd2 (EF hand containing 2), vermittelt. EFhd2 scheint auch den B-Zell-Metabolismus über mTOR zu regulieren.

Metabolische Kontrolle von B-Zellen durch Mitochondrien und Autophagie

PI: D. Mielenz

B-Zellen reprogrammieren ihren Stoffwechsel nach (prä-)BZR-Aktivierung, aber auch nach Aktivierung über TLR4, CD40 und den Interleukin-4-Rezeptor im Zuge der Plasmazelldifferenzierung. In diesem Projekt untersuchen wir, wie die mitochondriale Atmungskette die B-Zellentwicklung und Plasmazelldifferenzierung beeinflusst. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die mitochondriale Atmungskette sowohl für die Entwicklung von B-Zellen im Knochenmark am Prä-BZR-Checkpoint als auch für die Entwicklung von Plasmazellen essentiell ist. Mechanistisch zeigen wir, dass die mitochondriale Atmung den Fluss des Krebs-Zyklus kontrolliert. Dies ermöglicht die Synthese von Phosphatidylsäure, die den für die Plasmazelldifferenzierung erforderlichen mTOR-Weg antreibt. Wir haben darüber hinaus einen Signalweg identifiziert, der die Homöostase des endoplasmatischen Retikulums und den Fluss der Autophagie in aktivierten B-Zellen sicherstellt. Dieser Weg, der durch TFG (Trk-fused gene) vermittelt wird, ist essentiell für die Plasmazell-Homöostase.

Glukosestoffwechsel in Plasmazellen

PI: H.-M. Jäck, K. Pracht

Während der Differenzierung reifer B-Zellen in Antikörper-sezernierende Plasmazellen steigt ihre Glukoseaufnahme ständig an. Glukose ist ein wesentlicher Baustein für die Bildung und Sekretion korrekt glykosylierter und damit funktioneller Antikörper. Dieses Kohlenhydrat scheint ebenso ein wichtiger Bestandteil des Stoffwechsels langlebiger Plasmazellen zu sein, die für einen langfristigen Immunschutz unerlässlich sind, da sie auch nach der Beseitigung des Erregers weiterhin schützende Antikörper sezernieren. Wir verwenden Mauslinien mit einem B-Zell-spezifischen Defekt in der Glukoseaufnahme, um zu untersuchen, ob

Nährstoffmangel die Etablierung und Aufrechterhaltung einer schützenden humoralen Immunantwort beeinflusst. Darüber hinaus analysieren wir, ob differenzierende B-Zellen und Antikörper-sezernierende Zellen in der Lage sind ihre Stoffwechselprozesse in Abwesenheit von Glucose anzupassen. Unser langfristiges Ziel ist es zu verstehen, wie das B-Zell-vermittelte Immungedächtnis aufgebaut und aufrechterhalten wird und wie eine Änderung der Ernährung diese Prozesse beeinflussen kann.

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), sowie am Studium der Human-Medizin.

Sie bietet die Möglichkeit an, Bachelor- und Masterarbeiten, sowie medizinische Doktorarbeiten, eingebettet in die aktuelle Forschung 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

Cvetkovic, L., Perisic, S., Titze, J., Jack, H.-M., and Schuh, W. (2019). The Impact of Hyperosmolality on Activation and Differentiation of B Lymphoid Cells. *Front Immunol* 10, 828.

Reimer, D., Meyer-Hermann, M., Rakhymzhan, A., Steinmetz, T., Tripal, P., Thomas, J., Boettcher, M., Mougialakos, D., Schulz, S.R., Urbanczyk, S., Niesner, R., Mielenz, D. (2020). B Cell Speed and B-FDC Contacts in Germinal Centers Determine Plasma Cell Output via Swiprosin-1/EFhd2. *Cell Rep* 32, 108030.

Schuh, W., Mielenz, D., and Jack, H.-M. (2020). Unraveling the mysteries of plasma cells. *Adv Immunol* 146, 57-107.

Steinmetz, T.D., Schlotzer-Schrehardt, U., Hearne, A., Schuh, W., Wittner, J., Schulz, S.R., Winkler, T.H., Jack, H.-M., and Mielenz, D. (2020). TFG is required for autophagy flux and to prevent endoplasmic reticulum stress in CH12 B lymphoma cells. *Autophagy*, 1-19.

Pracht, K., Meininger, J., Schulz, S.R., Daum, P., Corte-Real, J., Hauke, M., Roth, E., Kindermann, D., Mielenz, D., Schuh, W., et al. (2020). miR-148a controls metabolic programming and survival of mature CD19-negative plasma cells in mice. *Eur J Immunol*.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. R.E.M. Toes, Leiden University Medical Center, Rheumatology, Leiden, Niederlande,

Prof. Dr. Adam Cunningham, University of Birmingham, Birmingham, UK,

Prof. Dr. Marco Herold, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australien,

Dr. Rafael Arguello, CNRS, INSERM, and Aix-Marseille University, Marseille, Frankreich