

# Hautklinik

## Immunmodulatorische Abteilung

### Adresse

Hartmannstraße 14  
91052 Erlangen  
Tel.: +49 9131 8536725  
Fax: +49 9131 8535799  
www.immunmodulation.uk-erlangen.de

### Leiter

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer, PhD

### Ansprechpartner

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer, PhD  
Tel.: +49 9131 8536725  
Fax: +49 9131 8535799  
alexander.steinkasserer@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- CD83 induzierte immun-regenerative Prozesse und Entzündungsauflösung
- Immunmodulation bei Autoimmunität und Transplantation
- Transkriptionelles *in vivo* Targeting von Dendritischen Zellen (DZ)
- Zell-spezifische biologische Funktion von CD83 exprimierenden Immunzellen
- Interaktion zwischen DZ und Viren

### Struktur der Abteilung

Professur: 1

Beschäftigte: 18

- Wissenschaftler/-innen: 10  
(davon drittmittelfinanziert: 8)
- Promovierende: 5

### Forschung

Im Mittelpunkt unserer langfristigen Forschungsaktivitäten steht die Weiterentwicklung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in neue angewandte Therapieverfahren, die sogenannte *translationale Forschung*. Schwerpunkt stellt hierbei die Immunmodulation bei Autoimmunerkrankungen und Transplantation sowie die Entwicklung neuer Vakzinierungsstrategien bei Tumor- und Infektionskrankheiten dar. Als neuen Ansatzpunkt forschen wir an der immun-medierten Regeneration bei Wundheilungsprozessen sowie der Entzündungsauflösung.

### CD83 induzierte immun-regenerative Prozesse und Entzündungsauflösung

PI: Dr. D. Royzman, Prof. Dr. A. Steinkasserer  
Die zeitlich und räumlich koordinierte Auflösung von Entzündungsprozessen sowie die darauf anschließende immun-medierte Regeneration von Zellen und Geweben sind absolut essentiell, um chronische Langzeitschäden zu verhindern. Dies gilt sowohl für entzündliche Gelenks- und Darmerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA) und Colitis, als auch für Wundheilungsprozesse. Nachdem das rekombinant hergestellte lösliche CD83 Molekül (sCD83) Antigen-spezifische Immuntoleranz sowie die Auflösung von Entzündungsprozessen induziert, wurde dieses Molekül im Rahmen von

präklinischen RA Studien eingesetzt. Dabei zeigten sCD83-behandelte Mäuse einen signifikant mildereren Krankheitsverlauf, ein stark reduziertes Entzündungsmilieu, sowie eine beschleunigte Auflösung der Entzündung. Bemerkenswerterweise, und ohne weitere sCD83-Applikation, waren die behandelten Mäuse auch vor einer zweiten Krankheitsinduktion geschützt. Zusätzlich konnten wir erstmals den inhibierenden Effekt von sCD83 auf die Bildung von knochenresorbierenden Zellen, den Osteoklasten, nachweisen. In weiteren Untersuchungen sollen nun die murinen Erkenntnisse in das humane System übertagen werden, um langfristig neue therapeutische Strategien für RA Patienten zu entwickeln.

Ein weiterer Fokus dieser Arbeitsgruppe liegt in der Analyse der pro-regenerativen Eigenschaften von sCD83 bei der Wundheilung. Grundlage hierfür war die Beobachtung, dass sowohl die systemische, als auch die lokale sCD83 Applikation, zu einem signifikant verbesserten Wundverschluss führte. Dies äußerte sich durch eine stärkere Gefäßbildung im Wundareal und beschleunigte regenerative Heilungsprozesse. Derzeit arbeitet die Arbeitsgruppe an der Erforschung der molekularen und zellulären Prozesse, die während der Wundheilung durch sCD83 induziert werden. Darüber hinaus soll mit Hilfe geeigneter Modelle untersucht werden, ob sCD83 in Zukunft evtl. für die Versorgung von chronischen Wunden bei älteren Patienten und Patienten mit Wundheilungsstörungen, geeignet ist.

### Immunmodulation bei Autoimmunität und Transplantation

PI: PD Dr. E. Zinser

In dieser Projektgruppe ist der Fokus auf das lösliche CD83 Molekül gerichtet. Mit Hilfe des sCD83 Moleküls konnten Entzündungen und krankheitsassoziierte Symptome in verschiedenen Tiermodellen für Autoimmunerkrankungen signifikant reduziert werden. Auch bei Transplantationsstudien war die Modulation des Immunsystems mittels sCD83 sehr effizient, da die Abstoßung von Transplantaten erfolgreich reduziert bzw. verhindert werden konnte. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass sCD83 regulatorische T-Zellen (Tregs) induziert und, dass hierbei die Indoleamin 2,3-Dioxygenase eine entscheidende Rolle spielt.

Mit Hilfe von transgenen Mäusen, bei denen die CD83 Expression spezifisch in CX3CR1<sup>+</sup> Makrophagen (MΦ) ausgeknockt wurde, wird erstmals die Funktion von CD83 für die Biologie von MΦ untersucht. MΦ sind Fresszellen, welche Krankheitsreger sowie körpereigene Zellen oder Zellbestandteile phagozytieren. Zusätzlich sind sie an der Auflösung von Entzündungsprozessen beteiligt. Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren, immunologischer Methoden und Proteomik-Analysen werden die unterschiedlichen MΦ-Populationen detailliert charakterisiert. Zudem erforscht die Arbeitsgruppe im murinen

Modell der allogenen Hornhauttransplantation die Funktionsweise der sCD83-vermittelten, antigen spezifischen Immuntoleranz. Hierbei wird untersucht, ob die Vorbehandlung der Spenderhornhaut mit sCD83, die Immunzellen des Transplantats so moduliert, dass beim Empfänger eine Immuntoleranz induziert wird. Die Erkenntnisse aus diesen Arbeiten stellen die Basis für die Entwicklung neuartiger immunmodulatorischer Behandlungsstrategien im Rahmen von Transplantationen dar.

### Transkriptionelles *in vivo* Targeting von Dendritischen Zellen (DZ)

PI: Dr. I. Knippertz

Die Arbeitsgruppe hat zwei Schwerpunktthemen: (1) das transkriptionelle *in vivo* Targeting von Dendritischen Zellen (DZs) zur Entwicklung neuer Vakzinierungsstrategien und (2) die Aktivierung des Aryl Hydrocarbon Rezeptors (AhR) zur Induktion tolerogener DZ.

Im ersten Forschungsschwerpunkt steht die Entwicklung neuartiger Vakzinierungsstrategien zur Behandlung von Krebserkrankungen sowie chronisch viraler Infektionen (u.a. HIV) im Vordergrund. Hierzu werden neue therapeutische, adenovirale Vektoren bzw. Nanopartikel generiert, die nach Applikation in den Patienten, zielgerichtet DZ infizieren bzw. ansteuern. Ziel ist es dann, mit Hilfe des sogenannten „transkriptionellen Targetings“, tumor- bzw. virus-spezifische Antigene, unter der Kontrolle des humanen CD83 Promotor, nur in reifen DZ zu exprimieren. Hierdurch soll eine potente antigen-spezifische Immunantwort direkt im Patienten induziert werden.

Im zweiten Projektschwerpunkt steht der Ligand-aktivierte Transkriptionsfaktor AhR im Mittelpunkt. Konkret werden die Einflüsse von spezifischen endogenen (Metabolite) und exogenen (Nahrungsbestandteile) Liganden untersucht, welche die Aktivierung von AhR in DZs bewirken. In diesem Kontext konnten wir zeigen, dass DZ, welche mit dem AhR Liganden Quercetin, einem natürlich vorkommenden Flavonoid, inkubiert wurden, einen tolerogenen Phänotyp entwickeln. Aktuell werden die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen nach AhR Aktivierung durch verschiedene endogene Liganden analysiert. Diese Erkenntnisse sollen zukünftig helfen, neue tolerogene Therapieansätze für Patienten, welche unter Autoimmunerkrankungen leiden, zu entwickeln.

### Zell-spezifische biologische Funktion von CD83 exprimierenden Immunzellen

PI: Dr. A. Wild

Im Rahmen dieses Forschungsschwerpunkts wird, mittels konditioneller CD83 KO-Linien (cKO), die Funktion des CD83-Moleküls auf DZs, Tregs und Mikroglia untersucht. Wir konnten bereits zeigen, dass CD83 auf DZs eine wichtige Entzündungs-auflösende Rolle spielt, da Entzündungen in CD83 cKO Mäusen massiv verstärkt waren. Dies führt einerseits zu einer massiven Verschlechterung von Autoimmunreaktionen, andererseits aber zu einer

verbesserten Abwehr von bakteriellen Infektionen. Auf zellulärer Ebene liegen diesen Beobachtungen ein überaktiver entzündlicher Phänotyp in den CD83-defizienten DZs zugrunde. Dieser zeichnet sich durch die Störung von regulatorischen sowie tolerogenen Mechanismen aus. In Studien mit Tregs haben wir festgestellt, dass CD83 essenziell für die Differenzierung und Stabilität dieses Zelltyps ist und nun beschäftigen wir uns mit den zugrundeliegenden Mechanismen. Des Weiteren nutzen wir cKO-Linien, bei denen CD83 spezifisch in Mikroglia-Zellen des Zentralnervensystems (ZNS) deletiert wurde. Hierbei untersuchen wir den Einfluss der CD83-Expression auf die autoimmune Neuroinflammation. Es hat sich herausgestellt, dass die mikroglia-spezifische CD83 Expression sowohl mit einem homöostatischen als auch einem reparativen Phänotyp assoziiert ist und, dass die CD83 Deletion in diesen Zellen zu einer verstärkten Neuroinflammation führt. Daten welche im Rahmen dieses Grundlagenprojekts generiert werden, bilden die Basis für die zukünftige Entwicklung neuer Behandlungsmethoden autoimmuner Erkrankungen des ZNS.

#### **Interaktion zwischen DZ und Viren**

PI: Dr. A. Birzer

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Interaktion zwischen DZ und spezifischen Viren, u.a. Herpes simplex Virus Typ-1 (HSV-1) und HSV-2 und HCMV. Um eine Immunantwort gegen Pathogene wie Viren, zu induzieren, spielen DZ eine entscheidende Rolle. Daher ist es nicht verwunderlich, dass viele Viren Strategien entwickelt haben um die biologische Funktion von DZ zu beeinträchtigen. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Untersuchung von solchen virus-spezifischen Immun-Escape-Mechanismen. Diesbezüglich konnten wir kürzlich zeigen, dass sowohl die Adhäsion, als auch die Migration von humanen DZ durch HSV-1 und HSV-2, stark moduliert wird. Funktionell führte die virusinduziert verstärkte Adhäsion von DZ dazu, dass die Migration in den Lymphknoten verhindert, und somit die Induktion einer antiviralen T Zell Antwort blockiert wird.

Darüber hinaus haben wir kürzlich herausgefunden, dass HSV-1 den IL-6 Signalweg in humanen DZ moduliert, indem es spezifisch die IL-6 Rezeptor Oberflächenexpression auf reifen DZ inhibiert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass nicht nur direkt infizierte DZs sondern auch nicht infizierte, Bystander DZs in ihrer IL-6R Expression beeinträchtigt waren. Hierfür sind sogenannte, nicht-infektiöse leichte Partikel (L-Partikel), welche im Unterschied zu infektiösen schweren (H-) Partikeln, kein Kapsid und somit kein virales Genom besitzen, verantwortlich. Sie beinhalten eine Vielzahl von viralen Proteinen und können so die IL-6R Expression auf Bystander DZs modulieren. Um die genaue Proteinkomposition von nicht-infektiösen L-Partikeln zu analysieren, wurden massenspektrometrische Analysen durchgeführt und mit infektiösen H-Partikeln verglichen.

Weiterhin befasst sich die Gruppe mit der Charakterisierung der HSV-1 Replikation in unreifen und reifen DZs. Dabei stellte sich heraus, dass in unreifen DZ infektiöse H-Partikel generiert werden, während in reifen DZ lediglich nicht-infektiöse L-Partikel gebildet werden. In diesem Zusammenhang konnten wir erstmals zeigen, dass die viralen Kapside im Kern reifer DZ zurückgehalten werden, wohingegen unreife DZ

eine vollständige, autophagie-abhängige Replikation von HSV-1 gewährleisten. Dies stellt einen völlig neuen Mechanismus zur Blockade der HSV-1 Replikation in reifen DZ dar.

#### **Lehre**

Wir unterrichten Studierende der Studiengänge „Molekulare Medizin“ und „Biologie“, auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Immunologie. Die Ausbildung findet in Form von Vorlesungen, Seminaren und Laborpraktika statt. Darüber hinaus betreuen wir Studenten bei ihren Bachelor-, Master- sowie Doktorarbeiten.

#### **Ausgewählte Publikationen**

Birzer A, Krawczyk A, Draßner C, Kuhnt C, Mühl-Zürbes P, Heilingloh CS, Steinkasserer A, Popella L. HSV-1 Modulates IL-6 Receptor Expression on Human Dendritic Cells. *Front Immunol.* 2020 Aug 26;11:1970. doi: 10.3389/fimmu.2020.01970. PMID: 32983130; PMCID: PMC7479228.

Royzman D, Andreev D, Stich L, Rauh M, Bäuerle T, Ellmann S, Boon L, Kindermann M, Peckert K, Bozec A, Schett G, Steinkasserer A, Zinser E. Soluble CD83 Triggers Resolution of Arthritis and Sustained Inflammation Control in IDO Dependent Manner. *Front Immunol.* 2019 Apr 2;10:633.

Turan A, Grosche L, Krawczyk A, Mühl-Zürbes P, Drassner C, Dühorn A, Kummer M, Hasenberg M, Voortmann S, Jastrow H, Dörrie J, Schaft N, Kraner M, Döhner K, Sodeik B, Steinkasserer A, Heilingloh CS. Autophagic degradation of lamins facilitates the nuclear egress of herpes simplex virus type 1. *J Cell Biol.* 2019 Feb 4;218(2):508-523.

Wild AB, Krzyzak L, Peckert K, Stich L, Kuhnt C, Butterhof A, Seitz C, Mattner J, Grüner N, Gänsbauer M, Purtak M, Soulat D, Winkler TH, Nitschke L, Zinser E, Steinkasserer A. CD83 orchestrates immunity toward self and non-self in dendritic cells. *JCI Insight.* 2019 Oct 17;4(20):e126246.

Zinser E, Naumann R, Wild AB, Michalski J, Deinzer A, Stich L, Kuhnt C, Steinkasserer A, Knippertz I. Endogenous Expression of the Human CD83 Attenuates EAE Symptoms in Humanized Transgenic Mice and Increases the Activity of Regulatory T Cells. *Front Immunol.* 2019 Jun 25; 10:1442. doi: 10.3389/fimmu.2019.01442.

#### **Internationale Zusammenarbeit**

Prof. Dr. M. Berezovski, Department of Chemistry and Biomolecular Sciences: Canada

Prof. Dr. R.D. Everett, MRC-Center for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow: GB

Prof. Dr. C.C. Figdor, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Nijmegen: The Netherlands

Prof. Dr. U. Grohmann, University of Perugia, Perugia: Italy

Prof. Dr. M. G. Manz, University of Zurich, Zurich: Switzerland