

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
- Entwicklung und Funktion von eosinophilen und basophilen Granulozyten
- Plastizität von ILC2 und alternativ aktivierten Makrophagen
- IgE Antwort und Keimzentrumsreaktion

Struktur der Abteilung

Professuren: 1
Beschäftigte: 9

- Wissenschaftler: 2
(davon drittmittelfinanziert: 2)
- Promovierende: 5

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, Typ 2 innate lymphoid cells (ILC2), alternativ aktivierten Makrophagen (AAM), Mastzellen, eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie stark erhöhten IgE-Spiegeln. Durch Infektion von genetisch modifizierten Mäusen mit gastrointestinalen Helminthen können grundlegende 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-seziernde Plasmazellen, die ständig basophile Granulozyten sensitivieren können und damit ein immunologisches Gedächtnis darstellen.

Rolle des ITT-Motivs im zytoplasmatischen Teil des IgE B-Zellrezeptors für die Regulation der IgE Antwort

In einem Teilprojekt des Transregio SFB TRR130 haben wir in Kollaboration mit Niklas Engels und Jürgen Wienands (Uni Göttingen) die Rolle des ITT-Motivs im zytoplasmatischen Teil des IgE-B-Zellrezeptors (BZR) untersucht. Dazu verglichen wir die primäre und sekundäre Immunantwort gegen den Wurmparasiten *Nippostrongylus brasiliensis* in Wildtypmäuse und Mäusen, bei denen der zytoplasmatische Teil des IgE-BZR deletiert war bzw. das ITT-Motiv darin inaktiviert worden war. Es zeigte sich, dass das ITT-Motiv sowohl für die effiziente Expression des IgE-BZR auf der Zelloberfläche von Plasmazellen als auch für die Zunahme IgE-produzierender Plasmazellen nach Infektion wichtig ist. Künftig wollen wir die Funktion des IgE-BZR auf Plasmazellen weiter charakterisieren.

Identifikation 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 3-fach stärker exprimiert werden, während 149 mRNAs über 3-fach geringer exprimiert werden. In Zusammenarbeit mit Prof. Warscheid (Uni Freiburg) konnten wir zeigen, dass die meisten STAT6-induzierten Protein 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.

Regulation der durch den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* ausgelösten allergischen Lungenentzündung

In Kollaboration mit Sven Krappmann (FAU Erlangen-Nürnberg) haben wir die Rolle von Th2-Zellen und eosinophilen Granulozyten im Mausmodell der allergischen Lungenentzündung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die wiederholte intranasale Applikation geringer Mengen an Pilzsporen zu einer massiven Infiltration von eosinophilen Granulozyten in die Lunge führt. Dieser Effekt ist abhängig von der IL-4/IL-13 Sekretion von Th2 Zellen. Andererseits konnten wir zeigen, dass eosinophile Granulozyten die Anzahl von Th2 Zellen im Lungenparenchym steigern. In einem DFG finanzierten Projekt untersuchen wir nun die direkte Interaktion von *A. fumigatus* mit eosinophilen Granulozyten

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 Zunahmen 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 VillinCre_STAT6^{vt} 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.

Identifikation und Depletion alternativ aktivierter Makrophagen

Wir haben eine Mauslinie hergestellt, mit der wir RELM α -exprimierende Zellen durch Expression eines fluoreszenten Proteins im Gewebe sichtbar machen können. Da RELM α vor allem in alternativ aktivierten Makrophagen (AAM) exprimiert wird, können wir AAM in verschiedenen Organen durch Histologie und Durchflusszytometrie nachweisen. Dabei zeigte sich, dass AAM im unbehandelten Tier vor allem im Fettgewebe, Bauchhöhle und Darmgewebe lokalisiert sind. Durch Verpaarung mit einer konditionellen Diphtherietoxin exprimierenden Linie konnten wir AAM gezielt während einer Infektion mit *N. brasiliensis* depletieren. So konnten wir feststellen, dass AAM nicht nur für die protektive Immunität nach Zweitinfektion wichtig sind, sondern auch einen

schweren Verlauf der Infektion verhindern, indem sie den induzierten Lungenschaden begrenzen.

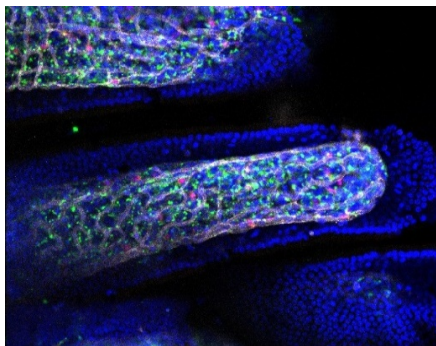


Abb. 1: Immunfluoreszenzfärbung des Dünndarms von naiven RELM α Reporter-mäusen. Grau: Endothelzellen (anti-CD31), grün: Makrophagen (anti-CD68), rot: RELM α _tdTomato, blau: DAPI.

Lehre

Die Infektionsbiologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Humanmedizin und Molekularen Medizin sowie verschiedenen Lehrveranstaltungen der naturwissenschaftlichen Fakultät. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Schubart C, Krljanac B, Otte M, Symowski C, Martini E, Günther C, Becker C, Daniel, C, and Voehringer D. 2019. Selective expression of constitutively activated STAT6 in intestinal epithelial cells promotes differentiation of secretory cells and protection against helminths. *Mucosal Immunol* 12:413-424

Eberle JU*, Radtke D*, Nimmerjahn F, and Voehringer D. 2019. Eosinophils Mediate Basophil-Dependent Allergic Skin Inflammation in Mice. *J Invest Dermatol* 139:1957-1965.

Krljanac B, Schubart C, Naumann R, Wirtz S, Culemann S, Krönke G, and Voehringer D. 2019. RELM α expressing macrophages protect from fatal lung damage and reduce parasite burdens during helminth infection. *Sci Immunol* May 24;4(35).

Symowski C and Voehringer D. 2019. Th2 cell-derived IL-4/IL-13 promote ILC2 accumulation in the lung by ILC2-intrinsic STAT6 signaling. *Eur. J. Immunol.* 49:1421-1432.

Schmitt MER, Lutz J, Haase P, Bösl M, Wienands J, Engels N, Voehringer D. 2020. The B cell antigen receptor of IgE-switched plasma cells regulates memory IgE responses. *J Allergy Clin Immunol* 146:642-651.

Dietschmann A, Schrufer S, Krappmann S, and Voehringer D. 2020. Th2 cells promote eosinophil-independent pathology in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur. J. Immunol.* 50:1044-1056.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. Benjamin Dewals, University of Liège, Liège, Belgien

Dr. Jessica Strid, Imperial College London, London, UK

Dr. J. Kitaura, Universität Tokio, Tokio, Japan

Dr. Andrew McKenzie, MRC Cambridge, Cambridge, UK

Dr. Padraic Fallon, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland