

Institut für Immunologie

■ Direktor: Prof. Dr. Reinhold Förster

Tel.: 0511/532-9721 • E-Mail: Foerster.Reinhold@mh-hannover.de • www.mh-hannover.de/immunologie.html

- Keywords: Funktionen von Immunzellen; Entwicklung lymphoider Organe; Differenzierung von Immunzellen; Migration von Immunzellen; Spezielle immunologische Kompartimente; Adaptive und angeborene Immunantwort; Zwei-Photonen-Mikroskopie

Forschungsprofil

Das Immunsystem ist ein den gesamten Organismus durchziehendes Netzwerk, das kontinuierlich Informationen über die momentane Präsenz eigener und fremder, harmloser und pathogener Bestandteile im Körper sammelt, bewertet und entsprechend darauf reagiert. Meistens veranlasst dies Toleranzinduktion und nur im Falle pathogener Belastung wird eine angeborene und je nach Umständen adaptive Immunantwort in die Wege geleitet. Diese Aufgabe wird durch immunkompetente Zellen und Gewebe erfüllt, wobei der notwendige Informationsfluss und die Konsequenzen daraus durch gesteuerte Migration/Zirkulation bzw. Kommunikation der daran beteiligten Zellen gewährleistet wird. Derartige Prozesse sind auch maßgeblich an der Entstehung der lymphatischen Strukturen/Organe selbst beteiligt. Im Fokus unserer Forschung stehen dabei das Chemokin/Rezeptorsystem, aber auch andere molekulare Komponenten, die die Prozesse der Adhäsion/Kommunikation, Migration, zellulären Differenzierung sowie Aktivierung/Suppression, steuern. Das Institut für Immunologie verfolgt mit seinen Projekten das Ziel, diese molekularbiologischen Vorgänge auf zellulärer Ebene *in vitro* und *in vivo*, vor allem aber *in vivo* an Mausmodellen zu studieren, um ihre Funktion als solche sowie ihre Bedeutung für die immunologische Kompetenz des Gesamtorganismus besser zu verstehen. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die funktionelle Analyse sogenannter lokaler Immunsysteme wie dem „mucosa associated lymphoid tissue“ (MALT), die spezifisch an die vor Ort gegebenen Herausforderungen angepasst sind. Die gewonnenen Erkenntnisse werden am Institut auch mit Hinblick auf ihre praktische Bedeutung verwertet, da sie Wege aufzeigen sollen, wie zum Beispiel Abstoßungsreaktionen transplantierten Gewebes gezielt vermieden werden könnten. In 2009 wurde eine dem Institut angegliederte Professur Mukosale Immunologie eingerichtet, die mittlerweile Prof. Immo Prinz innehat. Seit November 2014 hat Prof. Dr. Andreas Krueger die Professur für Regenerative Immunologie inne. Seine seit 2007 am Institut für Immunologie tätige Arbeitsgruppe befasst sich mit der Entschlüsselung der Mechanismen, die T-Zellentwicklung aus Stammzellen determinieren. Prof. Dr. Krueger hat 2015 einen Ruf an die Goethe-Universität Frankfurt angenommen.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Interleukin-17 produzierende gamma-delta T-Zellen benutzen genetisch vorprogrammierte Antigen-Rezeptoren.

Das Immunsystem verfügt über ein scheinbar unbegrenztes Repertoire an T-Zellen, die verschiedenartigste Fremdantigene erkennen und von körpereigenen Eiweißen unterscheiden können. Im Prinzip setzt jede einzelne T-Zelle im Laufe ihrer Reifung ihren eigenen einzigartigen T-Zellrezeptor aus einer Vielzahl von Gen-Bausteinen zusammen. So entsteht insgesamt ein sehr diverses und reaktionsfähiges zelluläres Immunsystem. Nur solche T-Lymphozyten, die auf ein dem Körper unbekanntes Fremdantigen treffen, werden über ihren individuellen T-Zellrezeptor aktiviert, teilen und vermehren sich und bekämpfen effizient die Quelle der Fremdantigene. Nach einer erfolgreich überstandenen Infektion bleiben solche Erreger-spezifischen T-Zellen vermehrt im Körper vorhanden und bilden ein immunologisches Gedächtnis. Dieses so genannte „erworbene Immunsystem“ entsteht erst nach Kontakt mit Pathogenen, insbesondere

in den ersten Lebensmonaten und Lebensjahren lernt es, auf Krankheitserreger zu reagieren.

Doch auch schon vor der Geburt, und damit in der Regel vor dem ersten Kontakt mit mikrobiellen Antigenen, schützt das sogenannte angeborene Immunsystem den Körper. Wie wir in früheren Arbeiten zeigen konnten, gehören bestimmte T-Lymphozyten eher zum angeborenen als zum erworbenen Immunsystem und wissen quasi instinktiv, wie sie auf etwaige Erreger reagieren sollen. Insbesondere gamma-delta T-Zellen, eine bisher wenig verstandene Form von T-Zellen, entwickelt sich bereits im Thymus, dem Ort ihrer Entstehung, zu aktivierten und dadurch „bewaffneten“ Effektor-T-Zellen. Diese vorab-aktivierten Zellen sind schon ohne vorherige Erkennung von spezifischem Antigen in der Lage, sehr schnell entzündungsfördernde Zytokine wie Interleukin-17 herzustellen und in ihre Umgebung auszuschütten.

In einem in 2015 publizierten Projekt untersuchten wir nun die Diversität des Antigenrezeptor-Repertoires von gamma-delta T-Zellen in einer bisher unerreichten Genauigkeit.

In Kooperation mit Prof. Dr. Sebastian Suerbaum aus dem Institut für Mikrobiologie, und mithilfe der allen Arbeitsgruppen des Sonderforschungsbereichs 900 „Chronische Infektion“ zugänglichen Technologie-Plattform für Hochdurchsatzsequenzierung, sequenzierten wir im Mausmodell hunderttausende solcher in jeder T-Zelle individuell umgelagerten T-Zellrezeptor-Gene. Dabei zeigte sich, dass bestimmte gamma-delta-T-Zellen für ihren T-Zellrezeptor immer die gleichen Gen-Segmente in immer gleicher Reihenfolge kombinierten. Wir fanden in allen Proben von allen untersuchten Mäusen immer ein hochkonserviertes T-Zellrezeptor-Motiv bestehend aus den Segmenten V δ 5, D δ 2 und J δ . Wir fanden diese invariablen V δ 5D δ 2J δ 1-Sequenzen exklusiv in solchen gamma-delta-T-Zellen, die den Botenstoff Interleukin-17 ausschütten und damit Haut und Schleimhaut verteidigen können (Abbildung 1). In Kooperation mit Dr. Siegfried Weiß vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig konnten wir weiterhin zeigen, dass sich diese vorprogrammierten gamma-delta-T-Zellen bereits vor der Geburt entwickeln.

Zusammenfassend konnten wir durch die Hochdurchsatzsequenzierung von gamma-delta T-Zellrezeptoren also unsere Hypothese bestätigen, dass viele Interleukin-17 produzierende gamma-delta T-Zellen ihren T-Zellrezeptor nicht zufällig, sondern nach einem genetisch vorprogrammierten Bauplan zusammenbauen. Diese und zukünftige Erkenntnisse werden helfen, die Ausbildung und Regulation des zellulären Immunsystems von Neugeborenen besser zu verstehen. Noch offen bleibt bisher, welche Antigene solche gamma-delta T-Zellen genau erkennen. Dieser Frage werden wir in den kommenden Jahren verstärkt nachgehen.

Diese Ergebnisse der hier präsentierten Studie wurden in der Fachzeitschrift *Nature Communications* veröffentlicht. Erstautorin ist Dr. Elham Kashani, die mit dieser Studie im Juli 2014 erfolgreich ihre Doktorarbeit im Graduiertenprogramm „Infektionsbiologie“ im Zentrum für Infektionsbiologie (ZIB) abgeschlossen hat. Projektleitung: PD Dr. Immo Prinz. Förderung: DFG-Einzelantrag PR727-4-1 und SFB 900/B8. Weitere Details in: Kashani et al., *Nature Communications* 2012, 37: 48

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Suerbaum, Sebastian (Prof. Dr.), Institut für Mikrobiologie der MHH; Weiß, Siegfried (Dr. rer. nat.), Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig; Förderung: DFG-Einzelverfahren, SFB900

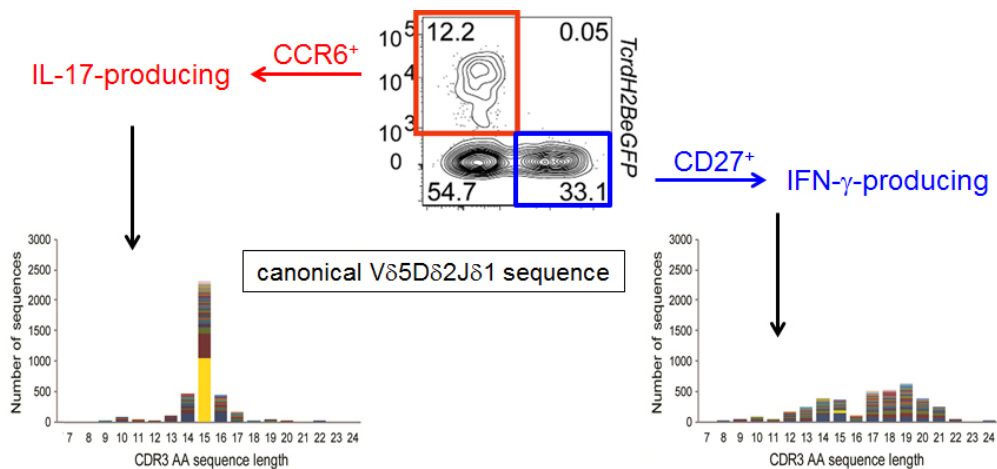


Abb. 1: Konservierte invariablen Vdelta5Ddelta2Jdelta1-Sequenzen sind nur expandiert in Interleukin-17 produzierenden gamma-delta T-Zellen. Oben: Schema der Zellsortierung zur getrennten Sequenzierung CCR6+CD27- gamma-delta T-Zellen von (linke Seite, produzieren bevorzugt Interleukin-17) und CCR6-CD27+ gamma-delta T-Zellen von (rechte Seite, produzieren bevorzugt Interferon-gamma). Unten: In den Bar-Graphen sind nach 454-Hochdurchsatzsequenzierung alle produktiven Tcrd-Sequenzen nach Anzahl der Aminosäuren der CDR3-Region angeordnet. Individuelle Klone sind jeweils in einer Farbe dargestellt, die invariable Vdelta5Ddelta2Jdelta1-Sequenz in Gelb.

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2015)

Function and spatio-temporal distribution of tolerance-inducing cells during chronic organ rejection

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB738-B5

Visualisierung von Herpesvirus-Infektionen und der Immunantwort und Immunmodulation

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Messerle, Martin (Prof. Dr.); Förderung: DFG SFB900-B1

Die Bedeutung folliculärer T-Helfer-(TFH) und T-Helfer-17-Zellen (TH17) bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der rheumatoiden Arthritis

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG KFO250-TP5

Lymph node homing of immune cells via afferent lymphatics - mechanisms and immune response

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: EU ERC

Dynamics and function of regulatory macrophages

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Die angeborene Immunität gegen Virusinfektionen des Nervensystems

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Förderung: N-RENNT

Implantatassoziierte Infektionen und Immunreaktionen

■ Projektleitung: Förster, Reinhold (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Windhagen, Henning (Prof. Dr.), MHH; Stiesch, Meike (Prof. Dr.), MHH; Förderung: BioFabrication/NIFE

Functional analysis of the adhesion receptor CD155 and its ligands

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Untersuchungen follikulärer T-Zellen der Maus sowie die Bedeutung der antagonistischen CD155-Liganden CD226 und TIGIT für ihre Differenzierung und Funktion

■ Projektleitung: Bernhardt, Günter (Dr. rer. nat.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Untersuchung der Bedeutung enthesialer gammadelta T-Zellen für den Interleukin-23 - Interleukin-17 vermittelten Gewebsumbau in der Spondyloarthropathie

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Die Bedeutung des gammadelta T-Zell-Rezeptors für die Selektion und für die periphere Diversität von gammadelta T-Zellen

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Förderung: DFG-Einzelverfahren

Optimierung der Spezifität und Funktion regulatorischer T-Zellen zur Verhinderung der Graft-versus-Host Erkrankung

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Könecke, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DJCLS R 12/29

Untersuchungen zur adoptiven T-Zell-Therapie mittels CMV-spezifischer gammadelta T-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation

■ Projektleitung: Prinz, Immo (Prof. Dr.); Könecke, Christian (PD Dr. med.); Förderung: DFG SFB 900-B8

Prevention of acute Graft-versus-Host Disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by molecular targeting of anti-apoptotic proteins in activated donor T cells

■ Projektleitung: Könecke, Christian (PD Dr. med.); Kooperationspartner: Eder, Matthias (Prof. Dr.), MHH; Förderung: DFG SFB738-A8

Characterization of mast cell anatomy and function in primate airways - interaction with the nervous system

■ Projektleitung: Braun, Armin (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Kaup, Fran-Joseph (Prof. Dr.), DPZ, Göttingen; Förderung: DFG SPP1394

microRNA-Transkriptionsfaktor-Netzwerke in der T-Zellrekonstitution nach Knochenmarktransplantation

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Naumann, Roland (Prof. Dr.), Transgenic Core Facility, MPI Dresden; Bohne, Jens (Dr. rer. nat.), Institut für Virologie der MHH; Förderung: DFG SFB738-A7

Mapping the early thymic progenitor niche

■ Projektleitung: Krueger, Andreas (Prof. Dr.); Kooperationspartner: Schambach, Axel (Prof. Dr.), Experimentelle Hämatologie der MHH; Förderung: DFG-Einzelverfahren

Originalpublikationen

Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, Wu CF, Gereke M, von Köckritz-Blickwede M, Schilling B, Brandau S, Weiss S, Jablonska J. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human. *Int J Cancer* 2016;138(8):1982-1993

Elhai M, Chiochia G, Marchiol C, Lager F, Renault G, Colonna M, Bernhardt G, Allanore Y, Avouac J. Targeting CD226/DNAX accessory molecule-1 (DNAM-1) in collagen-induced arthritis mouse models. *J Inflamm (Lond)* 2015;12:9

Fransen F, Zagato E, Mazzini E, Fosso B, Manzari C, El Aidy S, Chiavelli A, D'Erchia AM, Sethi MK, Pabst O, Marzano M, Moretti

S, Romani L, Penna G, Pesole G, Rescigno M. BALB/c and C57BL/6 Mice Differ in Polyreactive IgA Abundance, which Impacts the Generation of Antigen-Specific IgA and Microbiota Diversity. *Immunity* 2015;43(3):527-540

Georgiev H, Ravens I, Shibuya A, Förster R, Bernhardt G. CD155/CD226-interaction impacts on the generation of innate CD8 thymocytes by regulating iNKT-cell differentiation. *Eur J Immunol* 2015;DOI: 10.1002/eji.201546073

Hatzikirou H, Alfonso JC, Mühle S, Stern C, Weiss S, Meyer-Hermann M. Cancer therapeutic potential of combinatorial im-

muno- and vasomodulatory interventions. *J R Soc Interface* 2015;12(112):DOI: 10.1098/rsif.2015.0439

Holst K, Guseva D, Schindler S, Sixt M, Braun A, Chopra H, Pabst O, Ponimaskin E. The serotonin receptor 5-HT(7)R regulates the morphology and migratory properties of dendritic cells. *J Cell Sci* 2015;128(15):2866-2880

Kashani E, Fohse L, Raha S, Sandrock I, Oberdorfer L, Koenecke C, Suerbaum S, Weiss S, Prinz I. A clonotypic Vgamma4Jgamma1/Vdelta5Ddelta2Jdelta1 innate gammadelta T-cell population restricted to the CCR6(+)CD27(-) subset. *Nat Commun* 2015;6:6477

Kiermaier E, Moussion C, Veldkamp CT, Gerardy-Schahn R, de Vries I, Williams LG, Chaffee GR, Phillips AJ, Freiberger F, Imre R, Taleski D, Payne RJ, Braun A, Förster R, Mechtler K, Mühlhoff M, Volkman BF, Sixt M. Polysialylation controls dendritic cell trafficking by regulating chemokine recognition. *Science* 2016;351(6269):186-190

Klemann C, Schröder A, Dreier A, Möhn N, Dippel S, Winterberg T, Wilde A, Yu Y, Thorenz A, Gueler F, Jorns A, Tolosa E, Leonhardt J, Haas JD, Prinz I, Vieten G, Petersen C, Kuebler JF. Interleukin 17, Produced by gammadelta T Cells, Contributes to Hepatic Inflammation in a Mouse Model of Biliary Atresia and Is Increased in Livers of Patients. *Gastroenterology* 2016;150(1):229-241.e5

Le DD, Funck U, Wronski S, Heck S, Tschernig T, Bischoff M, Sester M, Herr C, Bals R, Welte T, Braun A, Dinh QT. Steroid Treatment Reduces Allergic Airway Inflammation and Does Not Alter the Increased Numbers of Dendritic Cells and Calcitonin Gene-Related Peptide-Expressing Neurons in Airway Sensory Ganglia. *Neuroimmunomodulation* 2015;DOI: 10.1159/000440622

Lindner C, Thomsen I, Wahl B, Ugur M, Sethi MK, Friedrichsen M, Smoczek A, Ott S, Baumann U, Suerbaum S, Schreiber S, Bleich A, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N, Hazanov H, Mehr R, Boysen P, Rosenstiel P, Pabst O. Diversification of memory B cells drives the continuous adaptation of secretory antibodies to gut microbiota. *Nat Immunol* 2015;16(8):880-888

Motrich R, Bresler M, Sanchez L, Godoy G, Prinz I, Rivero V. IL-17 is Not Essential for Inflammation and Chronic Pelvic Pain Development in an Experimental Model of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Pain* 2016;157(3):585-597

Prinz I, Sandrock I. gammadelta T cells come to stay: Innate skin memory in the Aldara model. *Eur J Immunol* 2015;45(11):2994-2997

Regelin M, Blume J, Pommerenke J, Vakilzadeh R, Witzlau K, Łyszkiwicz M, Zietara N, Saran N, Schambach A, Krueger A. Responsiveness of Developing T Cells to IL-7 Signals Is Sustained by miR-17 approximately 92. *J Immunol* 2015;195(10):4832-4840

Sandrock I, Zietara N, Łyszkiwicz M, Oberdörfer L, Witzlau K, Krueger A, Prinz I. MicroRNA-181a/b-1 Is Not Required for Innate gammadelta NKT Effector Cell Development. *PLoS One* 2015;10(12):e0145010

Schreder A, Moschovakis GL, Halle S, Schlue J, Lee CW, Schippers A, David S, Bernhardt G, Ganser A, Pabst O, Förster R, Koenecke C.

Differential Effects of Gut-Homing Molecules CC Chemokine Receptor 9 and Integrin-beta7 during Acute Graft-versus-Host Disease of the Liver. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(12):2069-2078

Schwinge D, Carambia A, Quaas A, Krech T, Wegscheid C, Tiegs G, Prinz I, Lohse AW, Herkel J, Schramm C. Testosterone suppresses hepatic inflammation by the downregulation of IL-17, CXCL-9, and CXCL-10 in a mouse model of experimental acute cholangitis. *J Immunol* 2015;194(6):2522-2530

Torow N, Yu K, Hassani K, Freitag J, Schulz O, Basic M, Brennecke A, Sparwasser T, Wagner N, Bleich A, Lochner M, Weiss S, Förster R, Pabst O, Hornef MW. Active suppression of intestinal CD4(+) TCRalpha beta(+) T-lymphocyte maturation during the postnatal period. *Nat Commun* 2015;6:7725

Turqueti-Neves A, Otte M, Schwartz C, Schmitt ME, Lindner C, Pabst O, Yu P, Voehringer D. The Extracellular Domains of IgG1 and T Cell-Derived IL-4/IL-13 Are Critical for the Polyclonal Memory IgE Response In Vivo. *PLoS Biol* 2015;13(11):e1002290

Yamashita-Kanemaru Y, Takahashi Y, Wang Y, Tahara-Hanaoka S, Honda S, Bernhardt G, Shibuya A, Shibuya K. CD155 (PVR/Nect5) mediates a costimulatory signal in CD4+ T cells and regulates allergic inflammation. *J Immunol* 2015;194(12):5644-5653

Yang BH, Hagemann S, Mamareli P, Lauer U, Hoffmann U, Beckstette M, Föhse L, Prinz I, Pezoldt J, Suerbaum S, Sparwasser T, Hamann A, Floess S, Huehn J, Lochner M. Foxp3 T cells expressing RORgamma t represent a stable regulatory T-cell effector lineage with enhanced suppressive capacity during intestinal inflammation. *Mucosal Immunol* 2015;DOI: 10.1038/mi.2015.74

Zietara N, Łyszkiwicz M, Puchalka J, Witzlau K, Reinhardt A, Förster R, Pabst O, Prinz I, Krueger A. Multicongenetic fate mapping quantification of dynamics of thymus colonization. *J Exp Med* 2015;212(10):1589-1601

Abstracts

2015 wurden 25 Abstracts publiziert.

Promotionen

Blume, Jonas Per (Dr. rer. nat. M.Sc.): Biochemie Physiological and pathophysiological mechanisms of lymphocyte differentiation the role of microRNA and development of a novel humanized mouse model.

Regelin, Malte (Dr. rer. nat. Dipl.-Biochem.): miRNA / Transcription Factor Networks in Hematopoiesis.

Sandrock, Inga (Dr. rer. nat.): A new mouse model to investigate $\gamma \delta$ T cell development and function.

Schreder, Alina (Dr. rer. nat. M.Sc.): Lack of donor-derived IL-17A and IL-17F accelerates graft-versus-host disease by alteration of recipient's intestinal barrier.

Zheng, Xiang (Dr. med.): Low mitochondrial priming in combination with T cell exhaustion allows cardiomyocyte survival in heart transplantation.

Master

Meier, Sascha Pascal (M. Sc.): Differential cellular sources of interleukin-17 in experimental colitis Masterarbeit 2014 Wilharm, Anneke M. Sc. Analysis and characterization of rare tissue specific gammadelta T cells.

Bachelor

Mueller, Marvin (B.Sc.): Analysis of gammadelta T cell subsets in TcrdCreERS x Rosa26tdRFP mice.

Wissenschaftspreise

Schreder, Alina: Ernest McCulloch and James Till Award for the best Basic science article by a Young investigator 2015.

Sandrock, Inga: ZIB-Promotionpreis sponsored by NICON.

Auszeichnungen

Prinz, Immo (Prof. Dr.): Honorary Member of the Georgian Association of Allergology & Clinical Immunology.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Förster, Reinhold (Prof. Dr.): Mitglied im Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie; Mitglied im DFG-Fachkollegium 204; Programmbeauftragter des internationalen PhD-Studienganges „Infection Biology“; Gutachter der DFG und des BMBF, der Leib-

nizgesellschaft, des Austrian ScienceFunds und der German-Israeli Foundation; Gutachter für zahlreiche Zeitschriften z.B. der Nature-Group, Immunity, Journal of Experimental Medicine und andere.

Krueger, Andreas (Prof. Dr.): Gutachter für die DFG, Gutachter für diverse Zeitschriften.

Braun, Armin (Prof. Dr.): Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) und des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL); Gutachter für das BMBF und die Boehringer-Ingelheim-Stiftung; Gutachter für die Zeitschriften American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Journal of Allergy and Clinical Immunology und andere.

Könecke, Christian (PD Dr. med.): Mitglied der European Society of Blood and Marrow Transplantation (EBMT), der "Chronic Malignancies Working Party", der der DAG-KBT. Gutachter für Fachzeitschriften wie Haematologica, European Journal of Immunology, American Journal of Transplantation und andere.

Prinz, Immo (PD Dr. rer. nat.): Mitglied der DGfI; Gutachter für die DFG sowie nationaler und internationaler Forschungseinrichtungen; Gutachter für diverse internationale Zeitschriften.