

AG Kardiale Infektionsbiologie und Immunologie

Arbeitsgruppenleiterin:

Prof. Dr. Antje Voigt

Charité - Universitätsmedizin Berlin

CC 2 für Grundlagenmedizin

Charité Campus Mitte

Institut für Biochemie

Charitéplatz 1 10117 Berlin

Intern: Virchowweg 6

t: +49 30 450 528 187

f: +49 30 450 528 921

antje.voigt@charite.de



Mitarbeiter:

Postdocs: Dr. rer. nat. Martin Voß, Dr. rer. nat. Nadine Althof

PhD/MD-students: Meike Kespohl (MSc), Martin Zickler (MSc), Carl-Christoph Goetzke (cand.-med.), Dorota Respondek (MSc), Anna Possehl (cand.-med.), Eva-Margarete Spur (cand.-med.)

Technicians: Anika Lindner, Karolin Voß

Homepage:

http://biochemie.charite.de/forschung/kardiale_infektionsbiologie_und_immunologie/

Forschungsgebiet:**Kardiale Infektionsbiologie und Immunologie**

Die übergeordnete Zielstellung unserer Forschungsaktivitäten beinhaltet die Untersuchung zellulärer Prozesse, die für die kontrollierte Regulation einer Entzündung bei Herzmuskelerkrankungen verantwortlich sind. Unsere Arbeitsgruppe interessiert sich für die Bedeutung der Herzmuskelzelle als zentraler Angriffspunkt einer Immunabwehr beispielsweise während einer Infektion mit Pathogenen. Wir untersuchen die Bedeutung der Regulation des zellulären Protein-Gleichgewichts durch das Ubiquitin-Proteasom System und durch ein Ubiquitin-ähnliches Modifikationssystem, das ISG15 System bei verschiedenen pathologischen Bedingungen im Herzmuskel. Diese regulatorischen Prinzipien werden insbesondere an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität auf ihre Relevanz für translationale Fragestellungen untersucht.

Bedeutung des Forschungsschwerpunkts

Für eine kontrollierte Immunantwort, die auch als Immunhomöostase bezeichnet wird, ist eine Adaptation des zellulären Proteinabbaus durch das Ubiquitin-Proteasom System von zentraler Bedeutung. In diesem Konzert des kontrollierten Proteinabbaus bei einer Entzündung sind neben der Bindung von Proteinen an Ubiquitin auch andere Proteinmodifikationsprozesse wie die ISGylierung – eine Modifikation von Proteinen mit dem Ubiquitin-ähnlichen Protein ISG15 – wichtig. Beide Proteinmodifikationssysteme – die Ubiquitylierung und die ISGylierung – befinden sich in einem wechselseitigen Dialog. Meine Arbeitsgruppe konnte die zentrale Bedeutung dieser zellulären Systeme während einer viralen Herzmuskelentzündung (Myokarditis) herausarbeiten.

Unsere Erkenntnisse über diese Systeme bei der Myokarditis / Inflammatorischen Kardiomyopathie sind für die klinische Praxis höchst relevant. Gerade bei diesem Krankheitsbild besteht ein hohes Innovationsbedürfnis. Es fehlen spezifische Therapieprinzipien, die einerseits zielgenau die Herzmuskelzelle ansteuern und auf spezifische Pathogene abzielen sowie andererseits die Immunantwort zugunsten des Wirts steuern. Auf Grund des innovativen wissenschaftlichen Stellenwerts dieses Forschungsgebiets für das grundlegende Verständnis der Pathogenese entzündlicher Herzmuskelerkrankungen und der sozioökonomischen Relevanz dieser Erkrankungen können unsere Forschungsarbeiten wesentlich an der Identifizierung kausaler Therapieverfahren mitwirken.

Ausgewählte Publikationen:

Paeschke A*, Possehl A,*, Klingel K, Voss M, Voss K, Kesphol M, Sauter M, Overkleeft HS, Althof N, Garlanda C, **Voigt A**. The availability of the cardio-protective pattern recognition molecule Pentraxin3 is controlled by the immunoproteasome. **European Journal of Immunology** 2015, doi: 10.1002/eji.201545892 (IF 4.6)

Rahnefeld A, Klingel K, Schuermann A, Diny NL, Althof N, Lindner A, Bleienheuft P, Savvatis K, Respondek D, Opitz E, Ketscher L, Sauter M, Seifert U, Tschöpe C, Poller W, Knobloch KP, **Voigt A**. Ubiquitin-like protein ISG15 in host defense against heart failure in a mouse model of virus-induced cardiomyopathy. **Circulation** 2014; 130:1589-1600. (IF 15.3)

Ebstein F*, **Voigt A***, Lange N, Warnatsch A, Schröter F, Prozorovski T, Kuckelkorn U, Aktas O, Seifert U, Kloetzel PM, Krüger E. Immunoproteasomes Are Important for Proteostasis in Immune Responses. **Cell** 2013; 152:935-937. *equal contribution (IF 35.0)

Opitz E, Koch A, Klingel K, Schmidt F, Prokop S, Rahnefeld A, Sauter M, Heppner F, Völker U, Kandolf R, Kuckelkorn U, Stangl K, Krüger E, Kloetzel PM, **Voigt A**. Impairment of immunoproteasome function by beta5i/LMP7 subunit deficiency results in severe enterovirus myocarditis. **PLoS Pathogens** 2011; 7(9):e1002233. (IF 9.6)

Rahnefeld A, Ebstein F, Albrecht N, Opitz E, Kuckelkorn U, Stangl K, Rehm A, Kloetzel PM, **Voigt A**. Antigen Presentation Capacity of Dendritic Cells is Impaired in Ongoing Enterovirus-Myocarditis. **European Journal of Immunology** 2011; 41:2774-2781. (IF 4.9)

Voigt A, Bartel K, Egerer K, Trimpert C, Feist E, Gericke C, Kandolf R, Klingel K, Kuckelkorn U, Stangl K, Felix SB, Baumann G, Kloetzel PM, Staudt A. Humoral anti-proteasomal autoimmunity in dilated cardiomyopathy. **Basic Research in Cardiology** 2010; 105:9-18. (IF 6.2)

Jäkel S, Kuckelkorn U, Szalay G, Plötz M, Textoris-Taube K, Opitz E, Klingel K, Stevanovic S, Kandolf R, Kotsch K, Stangl K, Kloetzel PM, **Voigt A**. Differential interferon responses enhance viral epitope generation by myocardial immunoproteasomes in murine enterovirus myocarditis. **American Journal of Pathology** 2009; 175:510-518. (IF 6.0)

Szalay G*, Meiners S*, **Voigt A***, Lauber J, Spieth C, Speer N, Sauter M, Kuckelkorn U, Zell A, Klingel K, Stangl K, Kandolf R. Ongoing coxsackievirus myocarditis is associated with increased formation and activity of myocardial immunoproteasomes. **American Journal of Pathology** 2006; 168:1542-1552. * equal participation (IF 6.0)

Aktuelle Drittmittelförderung:

[Stiftung Experimentelle Biomedizin](#)

Peter Hans Hofschneider-Stiftungsprofessur für Molekulare Medizin

DFG

- DFG VO 1602/2-1: Rolle des Hybridproteasoms während der Entzündung.
- DFG VO 1602/5-1: ISG15 gegen virale Herzmuskelerkrankungen.
- DFG VO 1602/4-1: Immunmodulation durch das Proteasom bei Inflammatorischer Kardiomyopathie.

Deutsches Zentrum für Herz und Kreislaufforschung

- Standort Heidelberg/Mannheim mit Prof. Dr. Ziya Kaya: Bedeutung von Proteasomregulatoren bei der Inflammatorischen Kardiomyopathie.
- Standort Rhein-Main mit Prof. Dr. Wolfram Ruf: Bedeutung von PAR2 Rezeptoren bei der Virusmyokarditis.
- Standort Heidelberg/Mannheim mit Dr. Florian Leuschner: Modulation von M-CSF bei viraler Myokarditis durch Nanopartikel-tragende siRNA.

[Klaus-Georg-und-Sigrid-Hengstberger-Forschungsstipendium](#) ausgelobt von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

- Therapeutische Relevanz von ISG15 inflammatorischer Kardiomyopathie.

Berlin Institut of Health

- Bedeutung von Proteasominhibitoren bei Enterovirusinfektion.