

AG Sander**Emmy Noether Nachwuchsgruppe****Arbeitsgruppenleiter**

Dr. med. Leif Erik Sander
Medizinische Klinik m. S.
Infektiologie und Pneumologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1 / Südring 2
13353 Berlin
030-450-653034
leif-erik.sander@charite.de
<http://www.charite-inflab.de/index.php?id=170>

Genutzte Räume

Hessische Str. 3-4, 10115 Berlin
Raum 01 011ff
Südring 2-3, CVK, 13353 Berlin

Mitarbeiter

Elisa Helbig
Matteo Ugolini
Jenny Gerhard
Roland Bell

Forschungsthemen:*Wirt-Pathogen Interaktion*

Wir untersuchen die Verarbeitung mikrobieller Informationen vom angeborenen Immunsystem und deren Einfluss auf die Ausbildung von protektiver Immunität. Wir haben kürzlich die These formuliert, dass das Immunsystem seine Antworten an das Ausmaß der infektiösen Gefahr (*infectious threat*) anpasst, die von einem mikrobiellen Stimulus ausgeht (1). Dies ist notwendig um den Organismus effektiv vor invasiven Infektionen zu schützen, bei gleichzeitiger Vermeidung von unnötigen entzündlichen Gewebsschäden und Autoimmunität. So lösen z.B. pathogene Mikroorganismen häufig stärkere Immunreaktionen aus als harmlose kommensale Mikroben oder attenuierte Stämme. Es gibt zudem zahlreiche Beobachtungen, dass Lebendimpfungen oder durchgemachte Infektionen Totimpfstoffen häufig deutlich überlegen sind, v.a. im Hinblick auf die Ausbildung einer langlebigen robusten Immunität. Wir konnten kürzlich zeigen, dass das Immunsystem in der Lage ist lebende von toten Bakterien zu unterscheiden, unabhängig von deren Virulenz (2). Wir konnten eine neue Klasse von *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs) identifizieren, welche ausschließlich in lebenden Bakterien vorkommen. Als erstes Mitglied dieser neuen PAMP-Klasse, welche wir *viability associated PAMPs* (vita-PAMPs) nennen, beschrieben wir prokaryotische mRNA. Die Detektion von bakterieller mRNA signalisiert dem Immunsystem die Lebendigkeit, und somit die potentielle Infektiosität von Bakterien. Zwar löst sowohl die Erkennung von lebenden als auch toten Bakterien eine deutliche Produktion klassischer proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF α aus, jedoch führen nur lebende Bakterien zur Aktivierung des NLRP3-inflammasoms mit konsekutiver Spaltung und Freisetzung von IL-1 β , sowie zu einer gesteigerten Produktion von IFN β (2). Zugabe von aufgereinigter bakterieller mRNA zu toten Bakterien führt hingegen zur vollständigen Wiederherstellung dieser Antworten. In Impfstudien führte der adjuvante Einsatz von bakterieller RNA, zu einer deutlich verbesserten humoralen Immunantwort (2). Dies ist

nur ein Beispiel für die Fähigkeit des Immunsystems infektiöse Gefahren genau zu messen, um die resultierenden Immunantworten bedarfsgenau anzupassen. Wir haben deshalb kürzlich ein Konzept von fünf *immune checkpoints* vorgeschlagen, welche dem Immunsystem zur Risikoevaluation dienen (1).

In unserer Arbeitsgruppe wollen wir die molekularen Mechanismen einiger dieser *checkpoints* aufklären, u.v.a. ihre Relevanz für die Ausbildung schützender Immunität untersuchen. Konkret werden derzeit die folgenden Aspekte untersucht:

- Was sind die molekularen und zellulären Mechanismen der verbesserten humoralen Immunität nach Detektion von lebenden Bakterien bzw. vita-PAMPs? (Wir untersuchen insbesondere die Rolle von TRIF und NLRP3 in B Zellen und DC)
- Welcher Rezeptor erkennt bakterielle mRNA in murinen Phagozyten?
- Wie wird bakterielle Viabilität vom humanen Immunsystem erkannt? (Hier gibt es Hinweise, dass zusätzliche Signalwege und Liganden eine prominente Rolle spielen)
- Welchen Einfluss hat die Erkennung bakterieller Viabilität auf Erreger-spezifische CD4 T Zell Antworten?
- Gibt es neben bakterieller mRNA weitere vita-PAMPs, oder andere Mechanismen über die lebende von toten Bakterien unterschieden werden?
- Welchen Einfluss hat die Erkennung von bakterieller Viabilität auf protektive Immunantworten in der Lunge?
- Welchen Einfluss hat Phagozytose auf PRR signaling?

Pulmonale Immunität

Ferner sind wir an translationalen Fragestellungen zur pulmonalen Immunität gegen bakterielle Infektionen interessiert. Es gibt einen dringenden Bedarf an alternativen Behandlungs- und Impfstrategien gegen bakterielle Pneumonien. Seit 70 Jahren zeigt diese Erkrankung eine beinahe unverändert hohe Mortalität, hinzu kommt das zunehmende Auftreten multiresistenter Erreger. In mehreren Ansätzen, sowohl an humanem Lungenwebe als auch in Mausmodellen wollen wir die Mechanismen, die zur Ausbildung von protektiver pulmonaler Immunität führen charakterisieren, und diese gezielt therapeutisch aktivieren, bzw. hemmende Kaskaden inhibieren. Aktuell untersuchen wir:

- Den Einfluss von myeloiden Suppressorzellen (MDSC) auf die Erhöhte Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Pneumonien nach Influenza-Virus Infektion
- Den Einfluss von mechanischer Beatmung auf die Antigen-unabhängige Aktivierung von CD8 T Zellen und deren Wirkung auf die alveolare Barriere

Referenzen:

1. J. M. Blander, **L. E. Sander**, *Nat Rev Immunol* **12**, 215 (Mar, 2012).
2. **L. E. Sander et al.**, *Nature* **474**, 385 (Jun 16, 2011).

Drittmittelprojekte:

1. Emmy Noether Nachwuchsgruppe (SA1940-2/1) 2012-2018
2. Else Kröner-Fresenius-Stiftung Projektförderung (2012_A56) 2012-2015
3. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Research grant 2012-2014