

AG Angeborene Immunität in der Lunge

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. Bastian Opitz
Med. Klinik m.S. Infektiologie und Pneumologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: ++49 (0)30 450 553501
Fax: ++49 (0)30 450 553992
E-mail: bastian.opitz@charite.de

Mitarbeiter:

Postdoc: Dr. Catherine Chaput
PhD-Studenten: Jan Naujoks, Anne Rabes, Elena Kostadinova, Oliver Robak, Juan Ruiz
MD-Studenten: Phillip Sasu

Homepage:

<http://www.charite-inflab.de/index.php?id=172&L=0>

Forschungsgebiet:

Infektionen des Respirationstraktes stellen die dritthäufigste Todesursache weltweit dar. Während ambulant erworbene Pneumonien v.a. durch *Streptococcus pneumoniae* aber auch durch atypische Erreger, wie z.B. *Legionella pneumophila*, verursacht werden, werden bei den nosokomialen Pneumonien andere bakterielle Krankheitserreger nachgewiesen. Insbesondere gramnegative, multiresistente Bakterien (z.B. Carbapenemasebildner) stellen hier ein großes und weiter zunehmendes Problem in der Behandlung dar, da häufig keine der wichtigsten Antibiotikaklassen mehr wirksam ist. Eine angemessene antimikrobielle Immunantwort ist unersetzlich für die Aufrechterhaltung der Organfunktion (Gasaustausch). Auf der anderen Seite kann eine unkontrollierte Immunantwort sowie inadäquate Reparaturvorgänge zu Gewebs-/ Organschäden (akutem Lungenversagen bzw. ARDS) führen, welche mit hoher Letalität assoziiert sind. Der erste und kritische Schritt in der Initiierung einer Immunantwort ist die Erkennung der Mikroorganismen durch extra- und intrazellulären Rezeptormoleküle des angeborenen Immunsystems. Hierzu zählen die Toll-like Rezeptoren, NOD-like Rezeptoren (NLRs), RIG-I-like Rezeptoren (RLRs) sowie die zytosolischen DNA-Sensoren. Reparaturvorgänge in der Lunge hingegen werden möglicherweise durch Erkennung von endogenen „Gefahr-assoziierten“ Molekülen (DAMPs) durch andere Rezeptoren initiiert.

Untersuchungen der vergangenen Jahre konnten zeigen, dass Mitglieder der NLRs, wie z.B. NOD1, NOD2, NAIP, IPAF und NLRP3 bakterielle Pneumonieerreger erkennen und zur antibakteriellen Immunantwort beitragen. So werden beispielsweise *S. pneumoniae* und *C. pneumoniae* durch NOD2 bzw. NOD1/NOD2 erkannt. Wir konnten ferner aufzeigen, dass NOD2 abhängig von β -Pix und Rac1 an die Zellmembran transloziert und dort mit dem negativen Regulator Erbin interagiert. NLRP3 bildet zusammen mit ASC und Caspase-1 ein Inflammasom, welches das Pneumokokkentoxin Pneumolysin erkennt und nachfolgend zur protektiven Immunantwort in der Lunge sowie zum Schutz der epithelial-kapillären Barriere beiträgt. Interessanterweise konnten wir außerdem aufzeigen, dass bestimmte Pneumokokkenserotypen/-sequenztypen Pneumolysinvarianten exprimieren, welche der Erkennung durch NLRP3-Inflammasome entgehen.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt umfasst die Mechanismen der Produktion von Typ I IFNs sowie deren Bedeutung in bakteriellen Infektionen der Lunge. Wir konnten zeigen, dass

die Infektion von Makrophagen mit *L. pneumophila* und *S. pneumoniae* eine Typ I IFN-Antwort hervorruft. Diese Typ I IFN-Produktion ist abhängig von der Phagozytose der Bakterien, der aktiven oder passiven Translokation von bakteriellen DNAs in Wirtszellzytosol (abhängig vom Typ IV Sekretionsapparat bzw. Pneumolysin), der Erkennung der DNA im Wirtszellzytosol, dem Adaptermolekül STING sowie dem Transkriptionsfaktor IRF3. Typ I IFNs, welche von infizierten Alveolarmakrophagen gebildet werden, regulieren die Immunantwort (z.B. Chemokinproduktion) in benachbarten alveolären Epithelzellen. In der Legionelleninfektion aktivieren Typ I IFN einen zellautonomen Abwehrmechanismus gegen die intrazellulären Bakterien in Makrophagen. Dieser Typ I IFN-abhängige Abwehrmechanismus wirkt zusammen mit einer Typ II IFN-abhängigen Abwehr in der bakteriellen Clearance während der Pneumonie in der Maus.

Diese und andere Projekte verfolgen wir mit dem Ziel, ist ein besseres Verständnis des angeborenen Immunsystems in der Lunge zu erlangen. Dieses Verständnis soll mittelfristig genutzt werden, um neue Therapiestrategien zur Behandlung von Infektionen der Lunge im Allgemeinen und durch multiresistente Erreger im Speziellen zu entwickeln.

Spezialtechniken:

Verschiedene Pneumonie-Mausmodelle (*Pseudomonas aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Klebsiella pneumoniae*), Isolierung und Kultur verschiedener primärer Zellen aus der Lunge

Publikationen:

Eitel J, Meixenberger K, van Laak C, Orlovski C, Hocke A, Schmeck B, Hippenstiel S, N'Guessan PD, Suttorp N, Opitz B. Rac1 regulates the NLRP3 inflammasome which mediates IL-1 β production in *C. pneumoniae* infected human PBMCs. *PLoS One*. 2012;7:e30379

Koppe U, Högner K, Bauer S, Witzenrath M, Hammerschmidt S, Lohmeyer J, Suttorp N, Herold S, Opitz B. *Streptococcus pneumoniae* infection of macrophages stimulates a STING- and IRF3-dependent type I interferon production, which regulates RANTES production by the infected macrophages and by co-cultured alveolar epithelial cells. *J Immunol*. 2012;188:811-17

Lippmann J, Müller H, Naujoks J, Eitel J, Witzenrath M, Shin S, Hellwig K, Kirschning CJ, Taylor GA, Bauer S, Suttorp N, Roy CR, Opitz B. Dissection of a type I interferon pathway in controlling bacterial intracellular infection in mice. *Cell Microbiol*. 2011;13:1668-82.

Witzenrath M, Pache F, Lorenz D, Koppe U, Schönrock S, Meixenberger K, Dorhoi A, Ma J, Holmes A, Trendelenburg G, Heimesaat MM, Bereswill S, van der Linden M, Tschopp J, Mitchell TJ, Suttorp N, Opitz B. The NLRP3 Inflammasome is Differentially Activated by Pneumolysin Variants and Contributes to Host Defense in Pneumococcal Pneumonia. *J Immunol*. 2011;187:434-440.

Meixenberger K, Pache F, Eitel J, Schmeck B, Hippenstiel S, Slevogt H, N'Guessan PD, Witzenrath M, Netea M, Chakraborty T, Suttorp N, Opitz B. *Listeria monocytogenes*-infected human PBMCs produced IL-1 β depending on listeriolysin O and NLRP3. *J Immunol*. 2010;184:922-30.

Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N. Innate immune recognition in infectious and non-infectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1294-309.

Netea M, Nold C, Nold M, Joosten L, Opitz B, Jonathan HM, van der Meer, Ferwerda G, Devesa I, Funk J, Mason RJ, Kullberg J, Rubartelli A, van der Meer JW, Dinarello CA. Monocytes are not Macrophages: One-Hit Versus Two-Hit Stimulation for LPS-Driven Activation of the Human Inflammasome for IL-1 β . *Blood*. 2009;113:2324-35.

Slevogt H, Zabel S, Opitz B, Hocke A, Eitel J, N'Guessan PD, Lucka L, Zimmermann W, Zweigner J, Temmesfeld-Wollbrueck B, Suttorp N, Singer BB. CEACAM1 inhibits Toll-like receptor-2-triggered antibacterial responses of human pulmonary epithelial cells. *Nat Immunol*. 2008;9:1270-8.

Eitel J, Krüll M, Hocke AC, N'Guessan PD, Zahlten J, Schmeck B, Slevogt H, Hippenstiel S, Suttorp N, Opitz B. beta-PIX and Rac1 GTPase mediate trafficking and negative regulation of NOD2-dependent signalling. *J Immunol*. 2008;181:2664-71.

Lippmann J, Rothenburg S, Deigendesch N, Eitel J, Meixenberger K, Slevogt H, N'Guessan PD, Hippenstiel S, Chakraborty T, Flieger A, Suttorp N, Opitz B. Intracellular bacteria and cytosolic DNA activate IFN β responses in human cells without requiring ZBP1 (DLM-1/DAI). *Cell Microbiol.* 2008;10:2579-88..

Drittmittelprojekte:

DFG	OP 86/7-2	Bedeutung der Inflammasome für die Immunantwort und Gewebeintegrität in der Pneumokokkenpneumonie	Opitz/Witzenrath
DFG	GRK1673/B5	Impact of bacterial virulence factor variations and host molecule polymorphisms on activation of the host innate immune system in pneumococcal pneumonia	Opitz/Witzenrath
DFG	SFB-TR84/A1	Role of innate immune receptors in preventing hyper-inflammation and promoting repair during bacterial pneumonia	Bauer/Opitz
DFG	SFB-TR84/A5	Cross-talk of antimicrobial therapy, microbiota and innate immunity in pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria	Opitz/Chaput/Heimesaat
DFG	SPP1580	IFN-dependent macrophage-intrinsic innate resistance to Legionella pneumophila	Opitz