



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2022

Experimentelle Pädiatrie und Neonatologie

EXPERIMENTELLE PÄDIATRIE UND NEONATOLOGIE

1. FORSCHUNGSPROFIL

- COVID19 und LongCOVID (BMBF-geförderte Studien)
- Frühkindliches, adaptives Immunsystem (DFG Förderung)
- Chronische Entzündungen, Infektabwehr (EFRE-Projekt)
- Allergieprävention (DFG Förderung)
- Immuntherapien
- Molekulare Mechanismen der T-Zelldifferenzierung
- Mucoviszidose

2. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Lothar Jänsch; Prof. Dr. Marc Hütt, Jacobs University Bremen; Prof. Dr. Hans-Gert Heuft, Otto-von-Guericke Universität; Prof. Dr. Dunja Bruder
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.11.2019 - 31.10.2023

Antifungal T-cell responses of neonates, infants, and children

Die T-Zell-Immunität schützt den Organismus effizient vor Krankheitserregern, einschließlich Bakterien und Pilzen, birgt aber auch das Risiko von Kollateralschäden und Immunpathologie. Daher ist eine strenge Kontrolle der T-Zellen, den zentralen Kontrollpunkten der adaptiven Immunantwort, notwendig. Die Herausforderung, den Schutz vor Krankheitserregern auszubalancieren, ohne den Körper selbst zu schädigen, ist für Neugeborene und Säuglinge besonders wichtig, denn Neugeborene und Säuglinge, insbesondere Frühgeborene, haben ein deutlich höheres Risiko an schweren Infektionen zu erkranken als Erwachsene. Derzeit ist zu wenig über die altersbedingte Differenzierung menschlicher T-Zellen während der Kindheit und deren Fähigkeit zur Abwehr von Krankheitserregern bekannt.

Im vorliegenden Projekt wollen wir Besonderheiten der pilzspezifischen Immunantwort bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern detailliert erfassen, um sie besser zu verstehen.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 30.06.2022

CTLA-4-(CD152)-induced signalling pathways as regulators of CD8⁺ T lymphocytes (SFB854 B14)

CD8⁺ T cells play a crucial role in immunity to viral infection and cancer. We had previously shown that CD8⁺ T cell differentiation is regulated by CTLA-4. In order to specify proximal signal transduction pathways, which are under the control of CTLA-4 such as IFN- production, a phosphoproteome analysis using iTRAQ mass spectrometry and PepChip was performed. These approaches revealed distinct changes in post-translational modifications, pointing out novel regulatory mechanisms. Specifically, in the 2nd funding period we demonstrated that CTLA-4 activates FoxO1, which initiated the expression of the translational inhibitor **PDCD4** and the transcription factor **TCF-1**, acting downstream of the canonical Wnt pathway that is involved in the formation of effector and memory CD8⁺ T cells. Indeed, the CTLA-4-mediated inhibition of IFN- production of CD8⁺ T cells was mediated by PDCD4. In addition, PDCD4 connects CTLA-4 with the restriction of the metabolic process of glutaminolysis, in particular by regulating the rate-limiting enzyme glutaminase. Furthermore, iTRAQ analysis led to the identification of a CTLA-4-dependent phosphorylation of the junctional adhesion molecule family protein **JAM-L** (AMICA1), a surface receptor localized at the immunological synapse (IS). In addition, identification of reduced **pSTAT1** and enhanced **pSTAT3** accumulation in CTLA-4-deficient CD8⁺ T cells demonstrated that CTLA-4 is indeed able to modulate the 3rd signal of T cell stimulation, namely cytokine signaling.

In the 3rd funding period, we will mainly focus on the role of the **CTLA-4-FoxO1-PDCD4** axis in controlling the metabolic capacity of CD8⁺ T cells regarding the glutamine catabolism involved in regulation of T cell functions. Additionally, we will characterize the identified FoxO1-PDCD4-pathway as a central signaling hub of inhibitory surface receptors by monitoring temporal changes during protein synthesis in response to ligation of the inhibitory surface molecule PD-1 by using tagged amino acid incorporation (BONCAT). As a further aim, we will determine the role of **CTLA-4-FoxO1-TCF-1** signaling in the effector and memory responses of CD8⁺ T cells using a *Listeria* infection model and aDEC-OVA-immunization with aCD40 treatment. Regarding the CTLA-4-regulated surface receptor **JAM-L**, we will analyze its function as a costimulatory molecule of CD8⁺ T cells by generating JAM-L-mutants and performing cytotoxic assays *in vitro* and *in vivo*. To confirm relevance of CTLA-4-regulation of **STATs** *in vivo*, we will follow Tc17 cells of OT-I-STAT1^{-/-} and STAT1^{+/+} mice with/without CTLA-4 blockade using specific antibodies in the *Listeria* infection model, for fate tracking combined with *ex vivo* pSTAT3/5-analysis. Together, these experiments will give us a comprehensive picture of CTLA-4-modulated signaling pathways in CD8⁺ T cells.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Dr. Christian Freund, FU Berlin
Förderer: Bund - 01.06.2020 - 30.06.2022

Charakterisierung und therapeutische Expansion der protektiven Effektor- und Gedächtnis-T-Zell-Antworten gegen SARS-CoV-2

Die Pathologie COVID-19 wird durch das neuartige Coronavirus SARS-CoV-2 verursacht und hat bereits Tausende von Todesfällen verursacht.

Eine schnelle, effektive adaptive Immunantwort ist eine Voraussetzung für die Heilung einer Virusinfektion. T-Zellen spielen bei der antiviralen Antwort eine zentrale Rolle, indem sie gegen virale Komponenten reagieren, die von Antigen-präsentierenden Zellen prozessiert und auf MHC-Molekülen präsentiert werden. Die Komplexität dieses Vorgangs besteht darin, dass es sowohl viele mögliche Viruspeptide gibt, als auch viele MHC-Allotypen existieren. Insgesamt sind die zugrundeliegenden Mechanismen der Abwehrreaktion von T-Zellen gegen SARS-CoV-2 kaum verstanden. Ziel dieses Projektes ist es, die T-Zell-Antwort gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 zu entschlüsseln, welche die antivirale Immunantwort antreibt und einen dauerhaften Schutz etabliert.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. Dr. Thomas Hachenberg, Otto-von-Guericke Universität; Prof. Dr. Christian Freund, FU Berlin; Prof. Burkart Schraven, Institut für Immunologie, Universitätsklinikum, OVGU, Magdeburg; Prof. Dr. Hans-Gert Heuft, Otto-von-Guericke Universität; Christian Freund, Free University Berlin
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.10.2022 - 31.10.2024

Genderaspekte und neue Wege zur Eindämmung von Impf- und Genesenendurchbrüchen bei SARS-CoV-2 Infektionen

Für die durch das SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) verursachte Pandemie ist ein Ende der Infektionsketten nicht absehbar. Trotz Impfung und Genesenenstatus breitet sich das Virus kontinuierlich mit neuen Varianten aus. Immer mehr Geimpfte und Genesene müssen aufgrund schwerer Impf- bzw. Genesenendurchbrüche intensivmedizinisch behandelt werden. Während sich Frauen in der Pflege 4x häufiger als Männer infizieren, benötigen doppelt so viele Männer als Frauen eine intensivmedizinische Behandlung. Auch leichte Infektionen können zu LongCOVID führen. Um die Risiken von SARS-CoV-2 Infektionen kalkulieren und minimieren zu können, ist es unabdingbar geimpfte bzw. genesene Individuen mit ungenügender Immunabwehr abzusichern. Welche Faktoren und Indikatoren, z.B. des T-Zell-Gedächtnisses, bestimmen, ob eine Booster-Impfung benötigt wird oder Schutz gegen Virus-Varianten besteht? Benötigen Männer und Frauen unterschiedliche Indikatoren? Durch die Klärung dieser Frage würde die Pandemie-Resilienz der Bevölkerung, am Beispiel einer Kohorte von Sachsen-Anhalt, mit ihren besonderen Charakteristika, gezielt gestärkt werden können.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl, apl. Prof. Dr. habil. Ulrich Vorwerk
Förderer: Haushalt - 01.08.2021 - 31.08.2023

Ermittlung der Rolle von T-Zellen bei der Coronavirus-Sars-CoV-2 Immunantwort bei Kindern mittels klinischer und immunologischer Parameter

Im Rahmen einer Studie soll die Rolle von T-Zellen bei Corona-Virus Sars-CoV-2 Immunantworten bei Kindern mittels klinischer und immunologischer Parameter bestimmt werden. Dazu wird entnommenes tonsilläres Gewebe als primärer Kontaktort untersucht. Untersucht werden soll außerdem, ob es Unterschiede in der immunologischen Zusammensetzung dieses Gewebes gibt, die in Abhängigkeit zu bekannten Vorerkrankungen steht. Die kindliche Immunantwort gegen das neuartige Corona-Virus Sars-CoV-2 bei Kindern wird dazu mit der von Erwachsenen verglichen. Die gleichen immunologischen Parameter sollen außerdem im Blut untersucht werden.

Projektleitung: Prof. Dr. med. D Vilser, Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: PD Dr Daniel Vilser, Universitätskinderklinik Jena; Prof. Dr. Dirk Reinhold, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg; Prof. Dr. Marion Baldus, Hochschule Mannheim; Prof. Dr. Dietmar Link, Technische Universität Ilmenau; Dr. Sascha Klee, Technische Universität Ilmenau; Dr. Lars Choritz, Universitätsaugenklinik, Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Förderer: Bund - 01.01.2022 - 31.07.2023

Long COVID bei Kindern - Teilprojekt Magdeburg

Die SARS-(Severe Acute Respiratory Syndrome)-CoV-2-Virusinfektion mit den daraus folgenden COVID-19 Erkrankungen haben durch ihren pandemischen Verlauf sowie den notwendigen Maßnahmen zur Begrenzung der Infektionen die Lebensumstände der Menschen in Deutschland in einem bisher nicht bekannten Ausmaß bestimmt. Insgesamt wurde bei mehr als 3,7 Mio. Menschen in Deutschland (Stand 1.7.2021) mittels PCR-Testungen SARS-CoV-2 Infektionen registriert, 550.000 davon sind jünger als 20 Jahre; die Höhe der Dunkelziffer ist unbekannt. Während initial das Krankheitsbild als akute Lungenentzündung verstanden wurde, zeigte sich, dass ein großer Teil der Infizierten nach Überwindung der akuten Erkrankungen ein sogenanntes Long COVID-19 oder Post-COVID-19 Syndrom entwickelt, welches über viele Monate anhalten kann.

Mit dem beantragten Forschungsvorhaben soll eine detaillierte phänotypische Charakterisierung und klinische Verlaufsuntersuchung bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt werden. Aufbauend auf der nach unserem Wissen bisher größten Kohorte in Deutschland werden verschiedene Theorien durch die Forschergruppen geprüft, um Hinweise auf die Pathogenese der Erkrankung zu erhalten. Durch die Förderung sollen insbesondere Forschungsvorhaben zur funktionellen Bildgebung, Kreislauffehlregulation und mikrovaskuläre Dysfunktion, Neuroinflammation sowie immunologische Veränderungen realisiert werden. Dazu kann der Verbund auf die Daten und Bioproben der Long COVID-19 Ambulanz Jena zugreifen, welche bisher 70 Kinder mit Beschwerden nach COVID-19 Erkrankung betreut und jeden Monat ca. 20 neue Patienten*innen aufnimmt.

Außerdem wird um die Krankheitslast und Prävalenz besser einschätzen zu können eine systematische Erhebung stattfinden, welche die die Kinder nach SARS COV2 Infektion mit Kindern und Jugendlichen vergleicht, die zeitgleich eine andere Infektion zum Kinderarzt führte.

Die Mitglieder des Verbundes sind eng mit dem NUM (Netzwerk universitäre Medizin) verbunden. Es ist erklärtes Ziel, die gewonnenen Erkenntnisse in die NUM Strukturen zu überführen.

Projektleitung: Prof. Myra Spiliopoulou, Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl
Kooperationen: Prof. SPILIOPOULOU, Myra, FIN, OVGU
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.03.2018 - 31.12.2022

Entwicklung eines Test zur Diagnostik von Immunkompetenz bei SeniorInnen mit Hilfe von Data-mining Methoden (ImmunLearning)

Während das Altern ein unabwendbarer Prozess aller Menschen ist, gibt es in der Geschwindigkeit der damit einhergehenden funktionellen Veränderungen enorme Unterschiede. Auch das Immunsystem ist dem Alterungsprozess unterworfen. Die Evolution hat das Immunsystem generiert, um eine schnelle und spezifische Abwehr von Pathogenen abzusichern. Mit dem Alter sinkt diese Schlagkraft und insbesondere der Verlauf einer Infektion ist dramatischer bei vielen Senioren, oft mit tödlichem Ausgang. Beispiele sind die Infektion durch *Staphylococcus aureus* oder die Lungenentzündung - eine häufige und oft tödliche Folge von kurzzeitiger Bettlägerigkeit. Auslöser sind in den meisten Fällen Bakterien, oft Pneumokokken, können aber auch Infektionen durch Viren, Pilze oder Parasiten sein. Ein Testsystem zur Einschätzung der Immunkompetenz gegen bestimmte Pathogene könnte frühzeitig Risikopersonen identifizieren. Als Konsequenz könnten z. B. Medikamente umgestellt werden, bei medizinischen Eingriffen oder Therapien von chronischen Entzündungen oder bei Anwendung der immunbasierten Krebstherapie könnte die Therapie angepasst werden, von Implantaten könnte ganz abgesehen werden. Die angepasste Therapie könnte lebensrettend sein und Autonomie im Alter absichern.

In diesem Vorhaben beabsichtigen wir, die Daten von Testpersonen mit hoher versus niedriger Immunkompetenz mit Methoden des maschinellen Lernens zu analysieren und Muster zu identifizieren, die für Senior*innen mit hoher bzw. niedriger Immunkompetenz charakteristisch sind. Aus diesen Mustern wollen wir einen Indikator entwickeln, der in einem zweiten Schritt als Grundlage für die Messung der Immunkompetenz mittels einfach handhabbaren Labortests oder einer mobilen App eingesetzt werden kann.