

AG Experimentelle Rheumatologie**Arbeitsgruppenleiter**

Prof. Dr. Alf Hamann
Direktor Research Center for
ImmunoSciences
AG Experimentelle Rheumatologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
c/o Deutsches
Rheumaforschungszentrum
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel: ++49 (0)30 28460655
Fax: ++49 (0)30 28460656
E-mail: hamann@drfz.de

**Genutzte Räume**

Hessische Str.: 04/015; Mitbenutzung: 04/004,5,7,16,17, 02/023

Wissenschaftliche Mitarbeiter im Forschungshaus Hessische Straße

Postdocs: Dr. Ute Hoffmann, Dr. Anne Rigby; Doktoranden: Jennifer Pfeil, Elisabeth Kenngott, Matthias Kröger, Francesca Diane Liu; Technische Assistenz: Uta Lauer; Tel. 450-513407, -513417 (Labor)

Homepage

<http://www.drfz.de/experimentelle-rheumatologie/>

Forschungsgebiet

Chronische Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Allergien werden durch eine Auto- oder Hyperreaktivität des Immunsystems verursacht. Sie haben eine hohe sozio-ökonomische Bedeutung, denn herkömmliche Therapieansätze sind teilweise ineffizient, unspezifisch, mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und die Heilung ist nicht dauerhaft. In unserer Arbeitsgruppe sollen neuartige Therapiestrategien entwickelt werden, die das Immunsystem Antigen-spezifisch modulieren. Ziel ist es, tolerogene Impfstoffe zu entwickeln, die in der Lage sind, die körpereigenen Toleranzmechanismen zu aktivieren, so dass die immunologische Balance wiederhergestellt wird und pathogene inflammatorische Aktivitäten supprimiert werden.

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die Immunregulation viraler Erkrankungen dar: Die Balance zwischen pro-inflammatorischen und anti-inflammatorischen Zytokinen ist entscheidend bei der Virusabwehr. Eine Störung kann zu überschießenden Immunantworten und massiver Gewebsschädigung führen oder eine effektive Entfernung der Viren verhindern. Inwiefern sich diese Zytokine beeinflussen und man möglicherweise immunmodulatorisch eingreifen kann, wollen wir hier ermitteln. Außerdem soll untersucht werden, ob regulatorische T-Zellen dabei eine Rolle spielen.

Projekte am Standort Hessische Straße*a) Modifikation von T-Zell-Epitopen zur antigen-spezifischen tolerogenen Vakzinierung*

Frühere Versuche, durch Vakzinierung mit Peptiden Autoimmunität zu therapieren, sind weitgehend erfolglos geblieben, da zum einen die Wirksamkeit kleiner Peptide begrenzt ist, zum anderen gefährliche Immunaktivierungen durch die Peptide im Tiermodell beobachtet wurden. Durch die Kopplung von Autoantigenen an synthetische makromolekulare Trägermoleküle sollen beide Nachteile einfacher Peptidpräparate vermieden werden. Wir konnten bereits zeigen, dass sich mit unseren Peptid-Konjugaten im Mausmodell der Multiplen Sklerose eine effiziente Protektion erreichen lässt, die auf der Induktion regulatorischer T-Zellen (Treg) und der Suppression antigen-spezifischer Effektor-T-Zellen beruht.

b) Immunmodulation durch Induktion tolerogener Signalwege:

Wir wollen (Auto-)antigenkonstrukte erzeugen, die immunmodulatorisch wirken, in dem wir relevante T-Zell-Epitope an Liganden koppeln, die in tolerogene Signalwege involviert sind. So ist bekannt, dass Phagozytose apoptotischer Zellen Ignoranz gegenüber dem aufgenommenen Antigen erzeugt. Kopplung von Antigen an Opsonine, die an Rezeptoren tolerogener Antigenpräsentierender Zellen binden, könnte so zur Induktion von Toleranz führen.

c) Peptidmodifikation von Proteinen oder Peptiden zur Förderung der mukosalen Transzytose

Unser Kooperationspartner T. Pernthaler (AgResearch, Neuseeland) hat für Vakzinierungszwecke mittels „Phage display Screening“ Peptidsequenzen (Muc-Peptide) identifiziert, die daran gekoppelte Makromoleküle rasch durch die Mukosa des Darmes transportieren. Durch das Anfügen dieser Muc-Peptide an Autoantigen-Peptide oder klinisch eingesetzte Polypeptide wie Hormone (Insulin), Cytokine oder Antikörper möchten wir diese oral verfügbar machen. Zurzeit wird der genaue Aufnahmemechanismus durch Laser-Scanning-Mikroskopie und Infrarot-Imaging untersucht. Anschließend soll das Konzept in relevanten Tiermodellen validiert werden.

d) Immunregulation viraler Erkrankungen:

Eine Untergruppe von regulatorischen Zellen stellen IL-10 sezernierende Zellen dar, die so genannten Tr1 Zellen. Bei einer Influenzainfektion ist eine signifikante Frequenz dieser Zellen zu beobachten, welche Rolle sie für die Immunantwort gegen das Virus und die Verhinderung einer Immunpathologie spielen, ist jedoch unklar. Wir untersuchen den Einfluss dieser regulatorischen Pathways auf den Verlauf der Infektion und welche Faktoren bei der Induktion dieser Zellen eine Rolle spielen

Spezialtechniken

Verschiedene Mausmodelle:

DTH, Colitismodelle, Arthritis, Influenza, EAE (MOG-Modell, SJLxB10.PL-Modell)

Analysen:

Homing, Sortierung und Nachweis regulatorischer T-Zellen, Laser Scanning Mikroskopie, Infrarot-Imaging

Publikationen (Auswahl)

Doebis C, Menning A, Neumann K, Ghani S, Schlawe K, Lauer U, **Hamann A**, Huehn J, Syrbe U. Accumulation and local proliferation of antigen-specific CD4+ T cells in antigen-bearing tissue. **Immunol Cell Biol.** 2011 May;89(4):566-72.

Steinfelder S, Floess S, Engelbert D, Haeringer B, Baron U, Rivino L, Steckel B, Gruetzkau A, Olek S, Geginat J, Huehn J, **Hamann A**. Epigenetic modification of the human CCR6 gene is associated with stable CCR6 expression in T cells. **Blood.** 2011 Mar 10;117(10):2839-46. Epub 2011 Jan 12.

Menning A, Loddenkemper C, Westendorf AM, Szilagyi B, Buer J, Siewert C, **Hamann A**, Huehn J. 2010. Retinoic acid-induced gut tropism improves the protective capacity of Treg in acute but not in chronic gut inflammation. **Eur J Immunol.** Sep;40(9):2539-48.

Polansky JK, Schreiber L, Thelemann C, Ludwig L, Krüger M, Baumgrass R, Cording S, Floess S, **Hamann A**, Huehn J. 2010. Methylation matters: binding of Ets-1 to the demethylated Foxp3 gene contributes to the stabilization of Foxp3 expression in regulatory T cells. **J Mol Med.** Jun 24.

Marelli-Berg FM, Fu H, Vianello F, Tokoyoda K, **Hamann A**. 2010. Memory T-cell trafficking: new directions for busy commuters. **Immunology.** Jun;130(2):158-65.

Hamann A. 2010. How T cells find their way around. **Methods Mol Biol.** 616:3-13.

Huehn, J., Polansky JK, **Hamann A**. 2009. Epigenetic control of Foxp3 expression: The Key to stable regulatory T-cell lineage. **Nat Rev Immunol** 9 (2): 83-89

Polansky, J., K. Kretschmer, J. Freyer, S. Floess, A. Garbe, S. Olek, U. Baron, **A. Hamann**, H. von Boehmer, and J. Huehn. 2008. DNA methylation controls foxp3 gene expression. **Eur J Imm** 38:1654-1663.

Doebis, C., K. Siegmund, C. Loddenkemper, J. B. Lowe, A. C. Issekutz, **A. Hamann**, J. Huehn, and U. Syrbe. 2008. Cellular players and role of selectin ligands in leukocyte recruitment in a T-cell-initiated delayed-type hypersensitivity reaction. **Am J Pathol** 173:1067-1076.

Baron U, Floess S, Wieczorek G, Baumann K, Grützkau A, Dong J, Thiel A, Boeld TJ, Hoffmann P, Edinger M, Türbachova I, **Hamann A**, Olek S, Huehn J. 2007. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3(+) conventional T cells. **Eur J Immunol.** Sep;37(9):2378-89. IP: 4,8

Floess, S., Freyer J., Siewert, C., Baron, Olek, U., S., Polansky, J., Schlawe, K., Chang, H.-D., Bopp, T., Schmitt, E., Klein-Hessling, S., Serfling, E., **Hamann, A.**, and Huehn, J. 2007. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. **PLOS Biology** 5:e38 IP: 14,1

Menning A, Höpken UE, Siegmund K, Lipp M, **Hamann A**, Huehn J. 2007. Distinctive role of CCR7 in migration and functional activity of naive- and effector/memory-like Treg subsets. **Eur J Immunol.** Jun;37(6):1575-83. IP: 4,8

Siewert C, Menning A, Dudda J, Siegmund K, Lauer U, Floess S, Campbell DJ, **Hamann A**, Huehn J. 2007. Induction of organ-selective CD4+ regulatory T cell homing. **Eur J Immunol** Apr;37(4):978-89. IP: 4,8

Drittmittelprojekte

Im RCIS durchgeführt (seit Januar 2008):

BMBF	Verbundantrag	Biological tolerance-inducing agents to selectively suppress harmful immunoreactivity	Hamann
DFG	SFB650 TP1	Induction of stable Foxp3+ regulatory T cells	Hamann

Weitere Drittmittelprojekte der AG Hamann:

DFG	SFB633	B1: Mukosa and homing/differentiation of T cells	Hamann
DFG	TRR52	Epigenetic control of the transcription of homing receptors	Syrbe/Hamann
TSB	Verbund	Etablierung epigenetischer Marker in der Immun- und Krebsdiagnostik	Hamann