

Aus dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin

DISSERTATION

Lebensdauer der im Rahmen einer mukosalen Immunantwort  
generierten Plasmazellen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Magdalena Kraft  
aus Warschau

Datum der Promotion: 09.12.2016

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Abstrakt</b>	<b>1</b>
<b>2. Anteilserklärung und Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>3</b>
<b>3. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)</b>	<b>5</b>
<b>4. Publikation</b>	<b>7</b>
<b>5. Lebenslauf</b>	<b>30</b>
<b>6. Publikationsliste</b>	<b>32</b>
<b>7. Danksagung</b>	<b>33</b>

# 1. Abstrakt

Plasmazellen sind für die Produktion und Sekretion von hochaffinen Immunglobulinen zuständig. Sie entstehen hauptsächlich in den sekundären lymphatischen Organen aus den B-Zellen, bei denen die somatische Hypermutation stattgefunden hat. Von dort können die Plasmablasten ins Knochenmark, andere lymphatische Organe, Schleimhäute oder entzündliches Gewebe auswandern. Wie lange die Plasmazellen in verschiedenen Organen persistieren und Antikörper produzieren können, ist wenig bekannt. Bisher wurden im Rahmen dieser Fragestellung vor allem systemische Immunantworten und die Lebensdauer der Plasmazellen im Knochenmark untersucht. In dieser Arbeit haben wir uns auf die Fragestellung konzentriert, wie lange die im Rahmen einer mukosalen Immunantwort generierten Plasmazellen im Organismus persistieren können. Wir konnten nachweisen, dass man noch 9 Monate nach einer oralen Immunisierung, antigenspezifische, langlebige Plasmazellen im Knochenmark finden kann. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass auch die Mukosa des Darmes eine Nische für langlebige Plasmazellen darstellt, wo sie über mehrere Monate persistieren können. Zusätzlich haben wir die Rolle der Milz in der Immunantwort auf orale Antigene untersucht und gezeigt, dass die Generierung der Plasmazellen in der mukosalen Immunantwort von diesem Organ unabhängig ist.

Diese Ergebnisse zeigen, dass der Gastrointestinaltrakt eine wichtige Rolle in der Initiierung langfristiger humoraler Immunantworten spielt, was von Bedeutung für die Entwicklung oraler Impfstoffe sowie Untersuchung der Immunreaktion gegen und Toleranz gegenüber Nahrungsmitteln, pathogenen Erregern, kommensalen Mikrobiota sowie Autoantigenen sein kann.

Plasma cells are responsible for the production and secretion of high-affinity antibodies. These cells are generated in the secondary lymphatic organs from B-cells having undergone somatic hypermutation. From these organs, the plasmablasts migrate to the bone marrow, other lymphatic organs, mucus membranes or inflammatory tissues. The duration for which the plasma cells can persist in these organs and produce antibodies remains unknown. Previous studies have primarily focused on the duration for which the plasma cells, generated in a systemic immune response, can survive in the bone marrow.

Here, we investigated the duration for which the plasma cells, generated in a mucosal immune response, can persist. We demonstrated that long-lived antigen-specific plasma cells can be

detected in the bone marrow for at least nine months after oral immunization. Furthermore, we demonstrated that the long-lived plasma cells can persist for months in the gut mucosa. Additionally, we investigated the role of the spleen in the immune response to oral antigens and showed that the generation of plasma cells in the mucosal immune response is spleen-independent.

These results indicate that the gastrointestinal tract plays a crucial role in initiating long-term humoral immune responses. This may have implications in the development of oral vaccines and in the further investigation of the immune response against and tolerance towards food antigens, pathogens, commensal microbiota and autoantigens.

## 2. Anteilserklärung und Eidesstattliche Versicherung

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Magdalena Kraft, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Lebensdauer der im Rahmen einer mukosalen Immunantwort generierten Plasmazellen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

.....

Datum

.....

Unterschrift

### Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Lemke A\*, Kraft M\*, Roth K, Riedel R, Lammerding D, Hauser AE. Long-lived plasma cells are generated in mucosal immune responses and contribute to the bone marrow plasma cell pool in mice. Mucosal Immunol., 2016: 83-97

\*Geteilte Erstautorenschaft

Diese Publikation wurde bisher in keinem anderen Promotionsverfahren genutzt.

Beitrag im Einzelnen:

Das gesamte Manuskript: Mitwirkung bei der Literaturrecherche. Mitwirkung bei dem Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes.

Experimente, dessen Ergebnisse in der Abbildung 3 C (rechtes Panel), Abbildung 4 B und C – Zeitpunkt 9 Monate; Abbildung 6 B, C, D und E – Zeitpunkt 9 Monate; Abbildung 7; Abbildung S1; Abbildung S2; Abbildung S3 sowie Abbildung S4 dargestellt wurden: Planung, Vorbereitung und Durchführung der Experimente, Erhebung und Auswertung der Daten.

Experimente, dessen Ergebnisse in der Abbildung 2 C – Zeitpunkt Tag 12; Abbildung 4 C – Zeitpunkt Tag 12; Abbildung 5 B, C und E; Abbildung 6 A, C und E – Zeitpunkt Tag 12 dargestellt wurden: Mitwirkung an der Durchführung der Experimente.

Unterschrift der Doktorandin

.....

### **3. Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge)**

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to journal information)</i>	ISSN	JCR Data <sup>i</sup>					Eigenfactor <sup>®</sup> Metrics <sup>i</sup>		
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor <sup>®</sup> Score	Article Influence <sup>®</sup> Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">ANNU REV IMMUNOL</a>	0732-0582	16750	39.327	46.694	5.636	22	9.2	0.04556	23.711
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">NAT REV IMMUNOL</a>	1474-1733	28938	34.985	37.316	5.783	60	6.4	0.09492	17.478
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">IMMUNITY</a>	1074-7613	37232	21.561	21.003	5.007	149	6.5	0.14627	11.660
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">NAT IMMUNOL</a>	1529-2908	35403	20.004	23.956	4.322	121	6.4	0.13523	12.884
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">J EXP MED</a>	0022-1007	62917	12.515	13.244	2.351	188	>10.0	0.12007	6.843
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">J ALLERGY CLIN IMMUN</a>	0091-6749	38706	11.476	10.715	3.044	316	6.5	0.07986	3.118
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">TRENDS IMMUNOL</a>	1471-4906	8931	10.399	10.527	2.182	66	6.8	0.02661	4.555
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">IMMUNOL REV</a>	0105-2896	12935	10.120	11.151	2.581	93	6.2	0.04256	5.010
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">CLIN INFECT DIS</a>	1058-4838	51710	8.886	9.206	2.596	468	7.0	0.12680	3.562
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">J AUTOIMMUN</a>	0896-8411	4722	8.410	6.330	1.840	106	4.4	0.01157	1.601
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">AUTOIMMUN REV</a>	1568-9972	6156	7.933	5.959	2.976	169	3.5	0.01530	1.405
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">SEMIN IMMUNOPATHOL</a>	1863-2297	2008	7.748	7.047	1.133	45	3.4	0.00913	2.478
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">CURR OPIN IMMUNOL</a>	0952-7915	8513	7.478	7.572	1.542	96	6.3	0.02733	3.316
<input checked="" type="checkbox"/>	14	<a href="#">MUCOSAL IMMUNOL</a>	1933-0219	3141	7.374	6.994	2.039	129	3.1	0.01550	2.813
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">EMERG INFECT DIS</a>	1080-6040	24477	6.751	6.519	1.917	315	6.3	0.05932	2.195
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">ONCOIMMUNOLOGY</a>	2162-4011	2080	6.266	6.269	1.525	80	1.9	0.00694	1.400
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">ALLERGY</a>	0105-4538	13418	6.028	5.948	1.963	190	6.4	0.02538	1.605
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">J INFECT DIS</a>	0022-1899	44607	5.997	5.862	2.141	538	8.7	0.09429	2.296
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">ADV IMMUNOL</a>	0065-2776	2270	5.962	6.974	1.880	25	7.9	0.00638	3.494
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">BRAIN BEHAV IMMUN</a>	0889-1591	8218	5.889	5.895	1.278	205	4.7	0.02239	1.728



## 4. Publikation

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>



URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>



URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

URL: <http://dx.doi.org/10.1038/mi.2015.38>

## **5. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 6. Publikationsliste

Lemke A\*, Kraft M\*, Roth K, Riedel R, Lammerding D, and Hauser AE. Long-lived plasma cells are generated in mucosal immune responses and contribute to the bone marrow plasma cell pool in mice. *Mucosal Immunol.* 2016: 83-97

\*These authors contributed equally to this work.

Der aktuelle Impact Factor der Zeitschrift "Mucosal Immunology" beträgt 7,374

## **7. Danksagung**

Ich möchte mich bei meiner Doktormutter Prof. Dr. med. vet. Anja Erika Hauser für die exzellente Betreuung herzlich bedanken.