

## Forschungsschwerpunkte – Dr. Maike Hofmann

---

Unser Immunsystem hat die Fähigkeit, sich zu erinnern. Wie groß die Bedeutung für unsere Gesundheit und darüber hinaus ist, zeigt sich aktuell sehr eindrücklich durch die Pandemie. Begriffe wie Immunstatus, Booster-Impfungen, Genesenenzertifikate oder auch Herdenimmunität prägen unseren pandemischen Alltag und sie hängen unmittelbar mit dem sogenannten immunologischen Gedächtnis zusammen.

Meine Forschung beschäftigt sich mit dem Teil der Immunabwehr, der in der Lage ist, ein immunologisches Gedächtnis auszubilden. Hier spielen die sogenannten CD8+ T-Zellen eine zentrale Rolle. CD8+ T-Zellen gehören der Exekutiven, dem Effektor-Zweig der spezifischen Immunabwehr an. Sie werden auch Killerzellen genannt, da sie mit Krankheitserregern befallene Zellen oder Krebszellen direkt und spezifisch angreifen und eliminieren können. Ein wichtiges Markenzeichen der CD8+ T-Zellen ist dabei ihre Vielfaltigkeit oder auch Heterogenität, die eine Anpassung an die erforderlichen unterschiedlichen Situationen der Immunabwehrprozesse erlaubt, wie beispielsweise an unterschiedlich betroffene Gewebe, an verschiedenartige Infektionen und Infektionsverläufe sowie auch Krebsarten und -stadien. Diese Anpassungsfähigkeit der CD8+ T-Zellen ist wichtig, damit eine effiziente, durch das Immunsystem vermittelte Kontrolle erzielt wird, ohne den zu schützenden Körper/Organismus weitreichend zu schädigen. Zudem ist die CD8+ T-Zell-Heterogenität auch eine Voraussetzung für die Etablierung einer langlebigen CD8+ T-Zell-vermittelten Immunantwort und somit der Fähigkeit, sich zu erinnern – des CD8+ T-Zell-Gedächtnisses. Das CD8+ T-Zell-Gedächtnis hat eine Schlüsselfunktion beim körpereigenen Schutz vor Reinfektionen und bei der Kontrolle von Tumor-Rezidiven und Metastasen. Darüber hinaus wird die Eigenschaft des Immungedächtnisses bei Impfungen genutzt und ist damit ebenfalls essenziell für präventiv medizinische Maßnahmen.

Bereits während meiner Promotion habe ich mich mit dem CD8+ T-Zell-Gedächtnis im Mausmodell beschäftigt und konnte nach Virusinfektionen gewebeständige CD8+ Gedächtnis-T-Zellen in den Speicheldrüsen und im Thymus identifizieren. Mit meiner wissenschaftlichen Tätigkeit in der Klinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Freiburg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Robert Thimme) wechselte mein Forschungsschwerpunkt vom Mausmodell zum Menschen, genauer gesagt zur Untersuchung der CD8+ T-Zell-Antwort bei der chronischen Virushepatitis und dem Leberkrebs und seit Beginn der Pandemie auch bei COVID-19 und der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung.

Sowohl die chronische Virushepatitis, die hauptsächlich durch Infektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) ausgelöst wird, der Leberkrebs als auch die Coronavirus-Pandemie zählen zu den weltweit größten Gesundheitsproblemen mit teilweise steigender Inzidenz und sind daher von hoher klinischer Relevanz. Mit sehr sensitiven und hochauflösenden Verfahren auf Einzelzellebene konnten wir zeigen, dass sich auch während chronischer Infektionen mit HBV und HCV ein CD8+ T-Zell-Gedächtnis ausbildet, welches jedoch dysfunktional ist und somit nur einen eingeschränkten Schutz bzw. Kontrolle bieten kann. Man nennt diese Form auch erschöpftes CD8+ T-Zell-Gedächtnis, das sich durch eine molekulare Narbe in den CD8+ T-Zellen kennzeichnet, welche von Bedeutung für die Entwicklung neuer immuntherapeutischer und prophylaktischer Ansätze ist.

Im Gegensatz zu den chronischen HBV- und HCV-Infektionen konnten wir bei der Infektion mit SARS-CoV-2/COVID-19 und der mRNA-Impfung zeigen, dass eine sehr robuste, voll funktionale CD8+ T-Zell-Immunität entsteht. Die CD8+ T-Zell-Immunität bei COVID-19 und nach mRNA-Impfung etabliert sich schneller als die neutralisierende Antikörperantwort, ist auch in Individuen ohne Antikörperantwort im Serum nachweisbar und stellt einen wichtigen Schutzmechanismus vor schweren Verläufen dar. Diese Daten unterstreichen am Beispiel der aktuellen Coronavirus-Pandemie daher die Bedeutung der Induktion einer CD8+ T-Zell-Immunität bei der Infektionskontrolle und Prävention.

Meine Forschung wird aktuell innerhalb der DFG-Sonderforschungsbereiche „IMPATH – Immunpathologie aufgrund eingeschränkter Immunreaktionen“ (SFB 1160) und „OncoEscape – Onkogen-gesteuerter Immunescape“ (SFB 1479) und des Transregio „Determinanten und Dynamik der Elimination versus Persistenz von Hepatitis-Virus-Infektionen“ (TRR 179) sowie innerhalb des Helmholtz-Konsortiums „CoViPa – Corona Virus Pathogenesis“ und durch das „Margarete von Wrangell-Programm“ des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg gefördert. Die Einbettung in diese Forschungsnetzwerke, die Interdisziplinarität, meine tägliche Zusammenarbeit mit Naturwissenschaftlerinnen und -wissenschaftlern und wissenschaftlich tätigen Ärztinnen und Ärzten („clinician scientists“) sowie translational ausgerichtete Infrastrukturen sind für mich als Molekularmedizinerin essenziell, um mit meiner Forschung eine Brücke zwischen Grundlagen und Klinik zu schlagen mit dem Ziel, Erkenntnisse zur CD8+ T-Zell-Immunität in Richtung klinische Anwendung zu bringen.