

Project 15: The influence of mycobacterial infections and BCG vaccination on T cell response in patients with type 1 diabetes (T1D) in Ghana (Project leader: Prof. Dr. M. Jacobsen)

State of research: The influence of infections on the development of T1D has been known for a long time. The rapid increase of T1D diseases, especially in early childhood in Caucasian populations, is associated with changing environmental conditions, including the lower incidence of chronic infections in children in industrialized countries. Various pathogenic organisms, including mycobacteria, influence T1D disease and vaccination may also have an effect on the occurrence of T1D. This has been shown in animal models and in patients with T1D. The relevance of T1D for the regions of sub-Saharan Africa has been little researched, although initial studies have described high prevalence of T1D in this region. In contrast to Caucasian populations, African T1D patients on average do not show first symptoms until older age. Potential causes for this are hardly researched. It is also unclear whether the underlying immunopathology differs in African T1D patients.

Own previous work: Prof. Jacobsen's research group is investigating both T cell immunity against mycobacterial infections and the immunopathogenesis of T1D. Disease-specific changes in the interleukin-7 dependent T cell response were identified as relevant for the anti-mycobacterial and the self-reactive immune response (1-3). These findings suggest functional changes of the T cell response caused by mycobacterial infections, which may have a potential inhibitory effect on the development of autoimmunity. Furthermore, a retrospective study confirmed the significance of the differences in T1D age of manifestation between NRW and Kumasi (4). The research group of Prof. Jacobsen has been successfully collaborating with the Kumasi Center of Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR) (Director: Prof. R. Phillips) in Kumasi/Ghana for many years.

Aim of the project: This project aims to investigate the influence of mycobacterial infections as well as BCG vaccination on the immunopathology of T1D, the age of T1D patients at manifestation, and disease expression. Immunological key factors will be further characterized for their role in T cell response.

Work program: In close cooperation with Dr. O. Kantanka at the Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Kumasi/Ghana, T1D patients and healthy controls will be recruited and characterized with respect to disease-specific parameters, the occurrence of mycobacterial infections and BCG vaccination. Furthermore, immunological tests are performed to analyse the anti-mycobacterial and T1D-specific immune responses. Identified key factors will be further characterized with respect to their immunomodulatory function using lentiviral transduction of primary human T cells. The experiments on patient samples will be performed during two research stays at the KCCR in Kumasi/Ghana (each lasting about 9 months).

References:

1. Seyfarth J, Mutze N, Antony Cruz J, Kummer S, Reinauer C, Mayatepek E, et al. CD4(+) T-Cells With High Common gamma Chain Expression and Disturbed Cytokine Production Are Enriched in Children With Type-1 Diabetes. *Frontiers in immunology*. 2019;10:820.
2. Lundtoft C, Afum-Adjei Awuah A, Rimpler J, Harling K, Nausch N, Kohns M, et al. Aberrant plasma IL-7 and soluble IL-7 receptor levels indicate impaired T-cell response to IL-7 in human tuberculosis. *PLoS pathogens*. 2017;13(6):e1006425.
3. Lundtoft C, Seyfarth J, and Jacobsen M. IL7RA genetic variants differentially affect IL-7Ralpha expression and alternative splicing: a role in autoimmune and infectious diseases? *Genes and immunity*. 2020.
4. Seyfarth J, Sarfo-Kantanka O, Rosenbauer J, Phillips RO, and Jacobsen M. Type-1 diabetes onset age and sex differences between Ghanaian and German urban populations. *J Diabetes*. 2019.

Projekt 4: Der Einfluss mycobakterieller Infektionen und der BCG Impfung auf die T-Zellantwort bei Patienten mit Typ 1 Diabetes in Ghana (Projektleiter: Prof. Dr. M. Jacobsen)

Stand der Forschung: Der Einfluss von Infektionen auf die Entstehung vom Typ 1 Diabetes (T1D) ist seit langem bekannt. Der rasante Anstieg von T1D Erkrankungen insbesondere im frühkindlichen Alter in kaukasischen Populationen, wird mit veränderten Umweltbedingungen u.a. der geringeren Häufigkeit von chronischen Infekten bei Kindern in den Industrienationen in Verbindung gebracht. Verschiedene pathogene Organismen, u.a. auch Mycobakterien, beeinflussen die T1D Erkrankung und auch Impfungen können einen Effekt auf das Auftreten des T1D haben, was im Tiermodell und bei Patienten mit T1D gezeigt wurde. Die Relevanz des T1D für die Regionen von Sub-Sahara Afrika ist bisher wenig erforscht, obwohl initiale Studien hohe Prävalenzen für T1D in dieser Region beschrieben haben. Im Gegensatz zu kaukasischen Populationen zeigen afrikanische T1D Patienten erste Symptome im Durchschnitt erst in höherem Lebensalter. Potentielle Ursachen hierfür sind kaum erforscht. Weiterhin ist unklar, ob sich die zugrunde liegende Immunpathologie bei afrikanischen T1D Patienten unterscheidet.

Eigene Vorarbeiten: Die Arbeitsgruppe von Prof. Jacobsen befasst sich sowohl mit der T-Zellimmunität gegen mycobakterielle Infektionen als auch der Immunpathogenese des T1D. Hierbei konnten krankheitsspezifische Veränderungen der Interleukin-7 abhängigen T-Zellantwort als relevant für die anti-mycobakterielle und die selbst-reaktive Immunantwort identifiziert werden. Diese Befunde legen funktionelle Veränderungen der T-Zellantwort durch mycobakterielle Infektionen nahe, welche einen potentiell inhibitorischen Einfluss auf die Entstehung von Autoimmunität haben können. Weiterhin wurde in einer retrospektiven Studie, die Signifikanz der Unterschiede im Manifestationsalter zwischen NRW und Kumasi bestätigt. Die Arbeitsgruppe von Prof. Jacobsen arbeitet seit vielen Jahren erfolgreich mit dem Kumasi Center of Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR) (Direktor: Prof. R. Phillips) in Kumasi/Ghana zusammen.

Ziel des Projektes: Dieses Projekt soll den Einfluss von mycobakteriellen Infektionen sowie der BCG Impfung auf die Immunpathologie des T1D, das Alter von T1D Patienten bei Manifestation, sowie die Krankheitsausprägung untersuchen. Immunologische Schlüsselfaktoren sollen auf ihre Rolle bei der T-Zellantwort näher charakterisiert werden.

Arbeitsprogramm: In enger Kooperation mit der Dr. O. Kantanka am Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH) in Kumasi/Ghana werden T1D Patienten sowie gesunde Kontrollen rekrutiert und hinsichtlich Krankheits-spezifischer Parameter, dem Auftreten mycobakterieller Infektionen und durchgeführter BCG Impfung charakterisiert. Desweiteren werden immunologische Tests zur Analyse der anti-mycobakteriellen und der T1D-spezifischen Immunantworten durchgeführt. Identifizierte Schlüsselfaktoren werden hinsichtlich ihrer immunmodulatorischen Funktion unter Verwendung lentiviraler Transduktion primärer humaner T Zellen näher charakterisiert. Die Experimente an Patientenproben werden im Rahmen von zwei Forschungsaufenthalten am KCCR in Kumasi/Ghana (jeweils ca. 9 Monate) durchgeführt.

Referenzen:

1. Seyfarth J, Mutze N, Antony Cruz J, Kummer S, Reinauer C, Mayatepek E, et al. CD4(+) T-Cells With High Common gamma Chain Expression and Disturbed Cytokine Production Are Enriched in Children With Type-1 Diabetes. *Frontiers in immunology*. 2019;10:820.
2. Lundtoft C, Afum-Adjei Awuah A, Rimpler J, Harling K, Nausch N, Kohns M, et al. Aberrant plasma IL-7 and soluble IL-7 receptor levels indicate impaired T-cell response to IL-7 in human tuberculosis. *PLoS pathogens*. 2017;13(6):e1006425.
3. Lundtoft C, Seyfarth J, and Jacobsen M. IL7RA genetic variants differentially affect IL-7Ralpha expression and alternative splicing: a role in autoimmune and infectious diseases? *Genes and immunity*. 2020.
4. Seyfarth J, Sarfo-Kantanka O, Rosenbauer J, Phillips RO, and Jacobsen M. Type-1 diabetes onset age and sex differences between Ghanaian and German urban populations. *J Diabetes*. 2019.