

# Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

## Lehrstuhl für Klinische und Molekulare Virologie

### Adresse

Schlossgarten 4  
91054 Erlangen  
Tel.: +49 91318523563  
Fax: +49 9131 8522101  
www.virologie.uk-erlangen.de

### Direktor

Prof. Dr. med. Klaus Überla

### Ansprechpartnerin

Renate Hott  
Tel.: +49 91318523563  
Fax: +49 9131 8522101  
renate.hott@uk-erlangen.de

### Forschungsschwerpunkte

- retrovirale Infektionen
- Herpesvirusinfektionen
- antivirale Immunität

### Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4  
Beschäftigte: 132  
• Ärzte: 7  
• Wissenschaftler: 17  
(davon drittmittelfinanziert:13)  
• Promovierende: 28

### Klinische Versorgungsschwerpunkte

- infektionsserologische, molekularbiologische und virologische Nachweisverfahren von Virusinfektionen
- Resistenztestung
- Genotypisierung

### Forschung

Trotz eines großen Wissenszuwachses in der Virologie und Immunologie in den letzten beiden Jahrzehnten besteht, wie die COVID-19 Pandemie belegt, ein dringender Bedarf nach besseren Präventions- und Therapiemöglichkeiten von Erkrankungen durch Atemwegsviren und persistierenden Virusinfektionen. Forschungsschwerpunkt des Instituts ist es daher, auf der Basis molekularer Analysen der Virus-Zellinteraktion und der Interaktion von Viren mit dem Immunsystem neue antivirale Präventions- und Therapiemöglichkeiten auszuloten. Im einzelnen wurden folgende Schwerpunkte gesetzt:

#### SARS-CoV-2 Infektion

PI: Prof. Dr. K. Überla<sup>1</sup>, Prof. Dr. A. Ensser<sup>2</sup>, Prof. Dr. T. Gramberg<sup>3</sup>, Prof. M. Marschall<sup>4</sup>, Prof. Dr. U. Schubert<sup>5</sup>, Prof. Dr. M. Tenbusch<sup>6</sup>.

In Reaktion auf die COVID-19 Pandemie wurde umgehend die virologische Diagnostik etabliert und eine Reihe von Forschungsprojekten initiiert. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Jäck wurden humane neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt, die im Tiermodell sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wirksam sind. Gemeinsam mit Prof. Ralf Wagner von der Universität Regensburg wurde

die Seroprävalenz im Hotspot Tirschenreuth bestimmt. Es gelang ferner, rekombinante SARS-CoV-2-Mutanten herzustellen, die für nachfolgende Untersuchungen zur Molekularbiologie und Pathogenese wichtig sind. Es wurden mehrere Inhibitoren der SARS-CoV-2-Vermehrung in Zellkultur identifiziert, deren Wirkmechanismus und therapeutisches Potential Gegenstand aktueller Untersuchungen ist. Ziel ist es auch, Hinweise auf die Rolle weltweit gefundener SARS-CoV-2-Mutationen zu gewinnen. Im Tiermodell wird ferner die Bedeutung der mukosalen Immunantwort nach Gabe viraler COVID-19 Vektor- und mRNA-Impfstoffe bestimmt.

#### Retrovirale Infektionen

PI: Dr. A. Thoma-Kreß<sup>1</sup>, Prof. Dr. U. Schubert<sup>2</sup>, Prof. Dr. K. Überla<sup>3</sup>, Prof. Dr. T. Gramberg<sup>4</sup>  
Beide humanpathogene Retroviren, das Humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) und das Humane Immundefizienzvirus (HIV), sind Gegenstand umfangreicher Forschungsarbeiten des Instituts. Die erste Forschungsgruppe untersucht Mechanismen der Zell-Zell-Transmission von HTLV-1 und konnte dabei molekulare Details der Übertragung der Viren und viraler Proteine aufklären. Langfristig zielt die Gruppe darauf ab, Präventionsstrategien für die Übertragung von HTLV-1 von Mutter zu Kind zu entwickeln. Darüber hinaus untersucht die Gruppe die Regulation der viralen Transkription. Die zweite Arbeitsgruppe untersucht die Rolle von kleinen HIV-1-Proteinen in der Pathogenese von HIV-1, wobei gezeigt werden konnte, dass das HIV-1 p6 Gag-Protein das erste bekannte virale Substrat für das Insulin-degradierende Enzym (IDE) darstellt, wobei p6 ca. 100-fach besser durch die IDE degradiert wird als das evolutionäre Substrat Insulin. Dieses Phänomen wird durch den N-Terminus von p6 reguliert und ist spezifisch für pandemische HIV-1 M-Isolate.

Eine von der dritten Arbeitsgruppe bearbeitete Fragestellung ist, wie Intron-haltige HIV-1 mRNAs im Zellkern festgehalten werden. Ein durchgeführter genomweiter Screen mittels der CRISPR/Cas-Technologie führte zur Identifizierung mehrerer Spliceosom-assoziiierter Proteine. Die Inaktivierung der entsprechenden Gene erhöhte die zytoplasmatischen Spiegel der Intron-haltigen genomischen HIV-1-RNAs bis zu 140-fach.

Der Fokus der vierten Arbeitsgruppe liegt auf dem Einfluss intrinsischer antiviraler Restriktionsfaktoren auf die virale Infektion und auf mobile genetische Elemente. So konnte die Gruppe mit Hilfe von Knockout-Mäusen zeigen, dass der anti-HIV-Faktor SAMHD1 ebenso die Replikation von murinem CMV *in vivo* inhibiert und durch die virale Kinase inaktiviert wird. Weiter konnte gezeigt werden, dass der antivirale Faktor TRIM5 $\alpha$  LINE-1-Retroelemente erkennt und inhibiert und somit zur Aufrechterhaltung der Integrität des menschlichen Genoms beiträgt. Im Bereich der Diagnostik steht die Entwicklung phänotypischer Resistenztests für HIV im Vordergrund.

#### Herpesvirusinfektionen

PI: Prof. Dr. M. Marschall<sup>1</sup>, Prof. Dr. A. Ensser<sup>2</sup>, PD Dr. B. Biesinger<sup>3</sup>, PD Dr. F. Neipel<sup>4</sup>, Prof. Dr. W. Doerfler<sup>5</sup>

Im Institut werden verschiedene zellbiologische Aspekte der Infektion mit Herpesviren bearbeitet. Die erste Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der regulatorischen Rolle von Proteinkinasen (PKs) bei der Replikation des humanen Cytomegalovirus (CMV) und anderer Herpesviren sowie der Nutzung von PK-Inhibitoren für die antivirale Therapie. PK-Aktivitäten spielen in viralen Replikationsprozessen eine tragende Rolle, wie bei dem nukleären Partikel-Egress, der Interaktion mit dem Zellzyklus sowie der viralen Pathogenese. Eine vielschichtige funktionelle Beteiligung der CMV-kodierten PK pUL97, insbesondere durch pUL97-Interaktion mit Cyclinen, wurde unlängst nachgewiesen. Weitere virale und zelluläre Komponenten des nukleären Egress-Komplexes (NEC) konnten durch Proteomics-Analysen identifiziert werden, und Struktur-Funktionsanalysen führten zu dessen Validierung als antivirales Target. Kürzlich konnte der Prototyp eines NEC-inhibierenden Small Molecules beschrieben werden.

Bei ihrer Suche nach antiviralen Restriktionsfaktoren zeigte die zweite Arbeitsgruppe, dass das centrosomale Protein TRIM43 Herpesvirusinfektionen durch die Regulierung der Integrität der Zellkern-Lamina begrenzt. In einer langjährigen Zusammenarbeit mit Prof. M. Lehner und Prof. W. Holter (Wien) wurden außerdem neuartige T-Zell-basierte Immuntherapien für das humane Cytomegalovirus untersucht.

Die dritte Arbeitsgruppe erforscht, wie Onkoproteine von Gamma-Herpesviren humane Lymphozyten in Kultur zu permanentem Wachstum transformieren. Diese Onkoproteine interagieren mit TNF-Rezeptor-assoziierten Faktoren (TRAF). Mit deren Hilfe aktivieren sie NF-kappa-B, hemmen aber Interferon-induzierende Signalwege, wodurch sie zur viralen Persistenz beitragen könnten.

Die vierte Arbeitsgruppe befasst sich mit dem Kaposi-Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Ephrin-Rezeptortyrosinkinase A2 ein Rezeptor für KSHV bei der Infektion endothelialer und epithelialer Zellen ist. In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Felix Rey (Institute Pasteur) konnte kürzlich die Struktur des Komplexes aus gH/gL und EphA2 aufgeklärt und für die Interaktion entscheidende Aminosäuren identifiziert werden. Diese Kenntnisse werden zur Zeit verwendet, um gezielt inhibitorische Antikörper zu entwickeln.

In Zeiten von Covid-19 hat sich die Epigenetik-Gruppe (5) mit der Analyse von weltweit gefundenen SARS-CoV-2 Mutationen befasst. Zwischen März/Mai, Mai/September und dann bis Dezember 2020 traten viele neue Mutanten auf, inkl. der Varianten aus UK, Süd-Afrika, Brasilien. Da >50% der Mutanten C-T-Transitionen waren, könnten die Deaminasen im APOBEC-Komplex der Zelle von antiviral zu mutagen pervertiert worden sein.

Während Herpesviren häufig für schwere Enzephalitiden verantwortlich sind, konnte mittels Next Generation Sequencing im Gehirngewebe eines Patienten mit tödlicher Enzephalitis ein gänzlich unerwarteter Erreger identifiziert werden, das Borna Disease-Virus 1. Hierdurch wurde erstmals nachgewiesen, dass dieses von Spitzmäusen übertragene Virus tatsächlich auch im Menschen pathogen ist.

### Antivirale Immunität

PI: Prof. Dr. M. Tenbusch<sup>1</sup>, Prof. Dr. M. Mach<sup>2</sup>, Prof. Dr. K. Überla<sup>3</sup>, PD Dr. V. Temchura<sup>4</sup>  
Die erste Arbeitsgruppe entwickelt neue, gen-basierte Immunisierungsstrategien gegen virale Atemwegsinfektionen und analysiert die besondere Bedeutung der lokalen Immunität an den mukosalen Eintrittspforten der Erreger. Durch mukosal verabreichte Vektorimpfstoffe werden sehr potente, antigen-spezifische, gewebsständige Gedächtnis-T-Zellen in der Lunge induziert, die einen effizienten Schutz gegen eine Vielzahl von Influenza A-Viren, dem respiratorischen Syncytial-Virus und vermutlich auch gegen SARS-CoV-2 vermitteln können. Darüber hinaus werden in der Arbeitsgruppe serologische Testverfahren zur Bestimmung verschiedener Immunglobulinklassen gegen Influenza, RSV und SARS-CoV-2 entwickelt. Das dominierende Thema in der zweiten Arbeitsgruppe ist die Definition von Schutzmechanismen von Antikörpern, die u.a. gegen das Fusionsprotein gB von HCMV gerichtet sind. Durch Verwendung Virus-neutralisierender gB-spezifischer monoklonaler Antikörper (MAbs) konnte gezeigt werden, dass Synzytium-Bildung, vermittelt durch ein intrinsisch fusions-aktives gB/VSV-G Chimär, ausschließlich von den MAbs unterbunden wird, die gegen eine bestimmte Antigen-Domäne von gB gerichtet sind. Diese Beobachtung deutet auf differentielle Mechanismen neutralisierender anti-gB MAbs hin und suggeriert, dass die Blockade der Membranfusion einen Mechanismus von Antikörper-vermittelter Neutralisation darstellt.

Die dritte Arbeitsgruppe untersucht Wirkmechanismen der adaptiven Immunität gegen HIV und zielt auf die Entwicklung von HIV-Impfstoffen ab. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Antikörper gegen HIV in der Lage sind, im Tiermodell die Infektion der allerersten Zellen zu verhindern. Für die Vakzinentwicklung nutzt die Arbeitsgruppe Gen-basierte Immunisierungsverfahren, liposomale Impfstoffe, Nanopartikel und Virus-Partikel-Impfstoffe. Ein Ansatz besteht darin, T-Helfer-Zellantworten, die durch bereits zugelassene Impfstoffe induziert werden, zur Optimierung der Antikörperantwort gegen HIV zu nutzen. Ziel weiterer Arbeiten ist es, den Einfluss der HIV-Infektion auf die durch Impfung induzierten Immunantworten zu charakterisieren.

Die vierte Arbeitsgruppe untersucht mit Hilfe von B- und T-Zell-Rezeptor-transgenen Mäusen den Einfluss von nano-partikulären Impfkandidaten und immunmodulierenden Substanzen auf die Aktivierung und Differenzierung von Antigen-spezifischen B-Zellen und follikulären T-Helferzellen. Das weitere Ziel ist die Anwendung von antiviralen nano-partikulären Impfstoffen zur Verbesserung der Antikörperantworten.

### Lehre

Die curricularen Pflichtveranstaltungen zur Infektiologie und Immunologie für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und Molekularen Medizin werden vom Virologischen Institut gemeinsam mit dem Mikrobiologischen

Institut durchgeführt. In Kooperation mit weiteren Kollegen aus dem UK Erlangen sowie aus Würzburg und Nürnberg beteiligen sich Dozenten des Instituts an der interdisziplinären Ringvorlesung Infektiologie und Immunologie (Q4). Darüber hinaus bietet das Virologische Institut eine Reihe von Wahlpflicht- und Wahlveranstaltungen für Studierende der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät an. Das Lehrangebot erstreckt sich auch auf die Bachelor- und Masterstudiengänge Molekulare Medizin, Integrated Immunology, Biologie bzw. Zell- und Molekularbiologie, Integrated Life Sciences und Molecular Sciences. Die Lehrveranstaltungen werden abgerundet durch die Betreuung von Bachelor- und Masterarbeiten sowie von medizinischen und naturwissenschaftlichen Promotionen, für die ein strukturiertes Ausbildungsprogramm durch das GRK2504 "Novel antiviral approaches" angeboten wird.

### Ausgewählte Publikationen

Deutschmann J, Schneider A, Gruska I, Vetter B, Thomas D, Kießling M, Herrmann A, Wittmann S, Schindler M, Milbradt J, Ferreirós N, Winkler TH, Wiebusch L, Gramberg T. A viral kinase counteracts in vivo restriction of murine cytomegalovirus by SAMHD1. *Nat Microbiol* 2019; 4:2273-228.

Donhauser N, Socher E, Millen S, Heym S, Sticht H, Thoma-Kress AK. Transfer of HTLV-1 p8 and Gag to target T-cells depends on VASP, a novel interaction partner of p8. *PLoS Pathog* 2020; 16(9):e1008879.

Full F, van Gent M, Sparrer KMJ, Chiang C, Zurenski MA, Scherer M, Brockmeyer NH, Heinzerling L, Stürzl M, Korn K, Stamminger T, Ensser A, Gack MU. Centrosomal protein TRIM43 restricts herpesvirus infection by regulating nuclear lamina integrity. *Nat Microbiol* 2019; 4:164-176.

Klessing S, Temchura V, Tannig P, Peter AS, Christensen D, Lang R, Überla K. CD4+ T cells induced by tuberculosis subunit vaccine H1 can improve the HIV-1 Env humoral response by Intracellular Help. *Vaccines* (2020); 8: 604; doi:10.3390/vaccines8040604.

Lapuente D, Maier C, Irrgang P, Hübner J, Peter AS, Hoffmann M, Ensser A, Ziegler K, Winkler TH, Birkholz T, Kremer AE, Steininger P, Korn K, Neipel F, Überla K, Tenbusch M. Rapid response flow cytometric assay for the detection of antibody responses to SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; Oct 20:1-9. doi: 10.1007/s10096-020-04072-7. Online ahead of print.

Muller YA, Häge S, Alkhashrom S, Höllriegel T, Weigert S, Dolles S, Hof K, Walzer SA, Egerer-Sieber C, Conrad M, Holst S, Lösing J, Sonntag E, Sticht H, Eichler J, Marshall M. High-resolution crystal structures of two prototypical  $\beta$ - and  $\gamma$ -herpesviral nuclear egress complexes unravel the determinants of subfamily specificity. *J Biol Chem* 2020; 295: 3189-3201.

### Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Jan Gettemans, University of Ghent, Belgium

Prof. Felix Rey, Institute Pasteur, France

Prof. J. Ung Jung, University of Southern California, Los Angeles: USA

Prof. W.D. Rawlinson, Virology, University of New South Wales, Sydney: Australien

Prof. Dr. D. Burton, Scripps Research, La Jolla: USA

# Institute of Clinical and Molecular Virology

## Chair of Clinical and Molecular Virology

### Address

Schlossgarten 4  
91054 Erlangen  
Phone: +49 9131 8523563  
Fax: +49 9131 8522101  
www.virologie.uk-erlangen.de

### Director

Prof. Dr. med. Klaus Überla

### Contact

Renate Hott  
Phone: +49 9131 8523563  
Fax: +49 9131 8522101  
renate.hott@uk-erlangen.de

### Research focus

- Retroviral infections
- Herpesviral infections
- Antiviral immunity

### Structure of the Chair

Professorships: 4  
Personnel: 132

- Doctors (of Medicine): 7
- Scientists: 17 (thereof funded externally: 13)
- Graduate students: 28

### Clinical focus areas

- Serological, molecular biological, and virological diagnostics of viral infections
- Drug resistance testing
- Genotyping

### Research

Despite substantial progress in our understanding of viral host cell interactions and the interplay between viruses and the immune system, there still is an unmet medical need for the prevention and therapy of persistent viruses and viruses of the respiratory tract. The research focus of the Institute therefore is to explore novel antiviral therapies and preventive measures that are based on molecular analyses of the interaction of viruses with the host cell and the immune system. Specifically, the Institute focused on the following topics:

#### SARS-CoV-2 Infection

PI: Prof. Dr. K. Überla<sup>1</sup>, Prof. Dr. A. Ensser<sup>2</sup>, Prof. Dr. T. Gramberg<sup>3</sup>, Prof. M. Marschall<sup>4</sup>, Prof. Dr. U. Schubert<sup>5</sup>, Prof. Dr. M. Tenbusch<sup>6</sup>  
In response to the COVID-19 pandemic, diagnostic tests were rapidly established, and a number of research projects were initiated. In a collaborative effort with Prof. Jäck, human neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 were developed and shown to have prophylactic and therapeutic efficacy in animal models. A seroprevalence study for the hotspot Tirschenreuth was performed together with Prof. Wagner from the University of Regensburg. Recombinant mutants of SARS-CoV-2 were generated that will be important for subsequent studies on virus host interaction and patho-

genesis. Several drug candidates inhibiting SARS-CoV-2 replication in cell culture were identified, and their mechanisms of action and therapeutic potential is currently explored. Additional studies aim to get hints on the role of SARS-CoV-2 mutations occurring worldwide. Using animal models, the importance of mucosal immune responses after administration of viral COVID-19 vector and mRNA vaccines is also explored.

#### Retroviral infections

PI: Dr. A. Thoma-Kreß<sup>1</sup>, Prof. Dr. U. Schubert<sup>2</sup>, Prof. Dr. K. Überla<sup>3</sup>, Prof. Dr. T. Gramberg<sup>4</sup>  
Both human pathogenic retroviruses, human T-cell leukemia virus (HTLV) and human immunodeficiency virus (HIV), are the subject of extensive research by the Institute.

The first research group investigates mechanisms of cell-to-cell transmission of HTLV-1. The group identified molecular details of viral transmission and found new cellular players regulating the transport of viral proteins between cells. In the long term, the group aims at developing prevention strategies against mother-to-child transmission. Beyond, the HTLV-1 group studies the regulation of viral transcription.

The second research group investigates the role of small HIV-1 proteins in the pathogenesis of HIV-1, whereby it was shown that the p6 Gag protein represents the first known viral substrate for the insulin degrading enzyme (IDE). Thereby, p6 is ~100-fold more efficiently degraded by IDE than its eponymous substrate insulin. This phenomenon is regulated by the N-terminus of p6 and is specific for the pandemic HIV-1 group M isolates.

One of the questions addressed in the third research group is how intron-containing HIV-1 mRNAs are captured in the cell nucleus. A genome-wide screen using the CRISPR/Cas technology led to the identification of several spliceosome-associated proteins. The inactivation of the corresponding genes increased the cytoplasmic levels of the intron-containing genomic HIV-1 RNA up to 140-fold.

The fourth group focuses on the effects of intrinsic host restriction factors on viral replication and mobile genetic elements. Using knockout mice, the group showed that HIV restriction factor SAMHD1 also blocks MCMV replication in vivo and is counteracted by the viral kinase. Also, the group found that the antiviral factor TRIM5 $\alpha$  restricts and senses LINE-1 retroelements and therefore protects the integrity of the host genome. In the field of diagnostics, the focus is on the development of phenotypic drug resistance tests for HIV-1.

#### Herpesviral infections

PI: Prof. Dr. M. Marschall<sup>1</sup>, Prof. Dr. A. Ensser<sup>2</sup>, PD Dr. B. Biesinger<sup>3</sup>, PD Dr. F. Neipel<sup>4</sup>, Prof. Dr. W. Doerfler<sup>5</sup>  
The Institute is working on various cell biological aspects of herpesvirus infections.

The first research group studies the regulatory role of protein kinases (PKs) in the replication of

human cytomegalovirus (CMV) and further herpesviruses and the utilization of PK inhibitors in antiviral therapy. PK activities play an important role in viral replication processes, such as the nuclear particle egress, interaction with the cell cycle and viral pathogenesis. A multifaceted regulatory contribution of the CMV-encoded PK pUL97, including a pUL97 interaction with cyclins, could be demonstrated. Further viral and cellular components of the nuclear egress complex (NEC) were identified by proteomics approaches and structure-function analyses led to its validation as an antiviral target. Very recently, the prototype of a NEC inhibitory small molecule could be reported.

In their search for antiviral restriction factors, the second group demonstrated that the centrosomal protein TRIM43 restricts herpesvirus infection by regulating nuclear lamina integrity. In a long standing cooperation with Prof. M. Lehner and Prof. W. Holter (Vienna), novel T cell based immunotherapies for CMV infections were investigated.

The third group investigates how oncoproteins of gamma herpesviruses are capable to transform human lymphocytes to permanent growth in culture. The viral oncoproteins interact with TNF receptor-associated factors (TRAF) to activate NF-kappaB, but also to inhibit interferon-inducing signaling pathways. Thereby, the viral oncoproteins may contribute to viral persistence.

The fourth laboratory is studying the oncogenic Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV). The group could show that the Ephrin receptor tyrosinkinase A2 (EphA2) is a receptor for KSHV upon infection of endothelial and epithelial cells. In collaboration with the group of Prof. Felix Rey (Institute Pasteur) the group was able to clarify the structure of the gH/gL/EphA2 complex and experimentally identify single amino acids essential for the interaction. This knowledge is currently used to generate inhibitory antibodies. The epigenetics group (5) has studied the worldwide rise of SARS-CoV-2 mutations. Analyses of sequences from GISAID revealed 10 frequent mutations in Covid-19 isolates up to late May. Between May to September and on to December 2020, numerous new mutations were selected, including multi-faceted variants from England, South Africa, and Brazil. Up to >50% of mutations were due to C to T transitions, likely caused by deaminases in the cellular APOBEC function. Hence, an antiviral shield seemed perverted to a mutagenic activity.

While herpesviruses are a frequent cause of encephalitis, a completely unexpected pathogen, Borna disease virus 1 (BoDV-1), could be detected by unbiased Next-Generation sequencing of brain tissue of a patient with fatal encephalitis of unknown origin, This was the first evidence demonstrating that BoDV-1, which is transmitted by shrews, is indeed pathogenic in humans.

#### Antiviral immunity

PI: Prof. Dr. M. Tenbusch<sup>1</sup>, Prof. Dr. M. Mach<sup>2</sup>,

Prof. Dr. K. Überla<sup>3</sup>, PD Dr. V. Temchura<sup>4</sup>

The first research group is developing novel gene-based immunization strategies against viral respiratory tract infections and analyse the important role of local immunity at the mucosal entry site of the pathogens. Potent antigen-specific lung-resident memory T-cells induced by mucosally applied vector vaccines provide efficient protection against a broad panel of influenza A Viruses, the respiratory syncytial virus and most probably against SARS-CoV-2 as well. Furthermore, serological tests for the detection of different immunoglobulin subclasses against Influenza, RSV and SARS-CoV-2 have been established.

The second laboratory has continued its efforts in isolating and defining the mechanisms of protective antibodies against the fusion protein gB of HCMV. By utilizing a panel of virus-neutralizing gB-specific monoclonal antibodies (MAbs), it was demonstrated that syncytium formation of an intrinsically fusion-active gB/VSV-G chimera was inhibited by only a subset of neutralizing MAbs, which target a distinct antigenic domain of gB. This observation argues for differential modes of action of neutralizing anti-gB MAbs and suggests that blocking the membrane fusion function of gB could be one mechanism of antibody-mediated virus neutralization.

The third research group investigates mechanisms of adaptive immunity against HIV and aims at the development of HIV vaccines. The group was able to show in a highly relevant animal model that antibodies against HIV are able to prevent the infection of the very first cells. For vaccine development, the group uses gene-based immunization methods, liposomal vaccines, nanoparticles, and virus particle vaccines. One approach is to exploit T helper cell responses induced by already approved vaccines to optimize the antibody response to the HIV Env protein. The aim of further work is to characterize the influence of HIV infection on vaccine-induced immune responses.

The fourth working group uses B- and T-cell receptor transgenic mice to investigate the influence of nano-particulate vaccine candidates and immunomodulating substances on the activation and differentiation of antigen-specific B cells and follicular T helper cells. The further goal is to characterize the applications of antiviral nano-particulate vaccines to improve antibody responses in small animal models.

## Teaching

Curricular lectures and courses on infectiology and immunology for students of Medicine, Dentistry, Pharmacy, and Molecular Medicine are jointly given by the Institute of Clinical and Molecular Virology and the Institute of Clinical Microbiology, Immunology, and Hygiene. In collaboration with further colleagues from the UK Erlangen as well as from Würzburg and Nuremberg, members of the Institute engage in the interdisciplinary course on infectiology and immunology (Q4). Furthermore, the Institute of Clinical and Molecular Virology offers a series of elective and compulsory optional courses for students of the Faculty of Medicine and the Faculty of Sciences. Thus, teaching in virology extends to the B.Sc. und M.Sc. degree programs in Molecular Medicine, Integrated Immunology, Biology, Integrated Life Sciences and Molecular Sciences.

The course offerings are completed by the supervision of Bachelor's, Master's, MD, and

PhD theses, amongst others as part of a structured programme within the research training grant GRK2504 "Novel antiviral approaches".

## Selected publications

Deutschmann J, Schneider A, Gruska I, Vetter B, Thomas D, Kießling M, Herrmann A, Wittmann S, Schindler M, Milbradt J, Ferreirós N, Winkler TH, Wiebusch L, Gramberg T. A viral kinase counteracts in vivo restriction of murine cytomegalovirus by SAMHD1. *Nat Microbiol* 2019; 4:2273-228.

Donhauser N, Socher E, Millen S, Heym S, Sticht H, Thoma-Kress AK. Transfer of HTLV-1 p8 and Gag to target T-cells depends on VASP, a novel interaction partner of p8. *PLoS Pathog* 2020; 16(9):e1008879.

Full F, van Gent M, Sparrer KMJ, Chiang C, Zurenski MA, Scherer M, Brockmeyer NH, Heinzerling L, Stürzl M, Korn K, Stamminger T, Ensser A, Gack MU. Centrosomal protein TRIM43 restricts herpesvirus infection by regulating nuclear lamina integrity. *Nat Microbiol* 2019; 4:164-176.

Klessing S, Temchura V, Tannig P, Peter AS, Christensen D, Lang R, Überla K. CD4+ T cells induced by tuberculosis subunit vaccine H1 can improve the HIV-1 Env humoral response by Intrastructural Help. *Vaccines* (2020); 8: 604; doi:10.3390/vaccines8040604.

Lapiente D, Maier C, Irrgang P, Hübner J, Peter AS, Hoffmann M, Ensser A, Ziegler K, Winkler TH, Birkholz T, Kremer AE, Steininger P, Korn K, Neipel F, Überla K, Tenbusch M. Rapid response flow cytometric assay for the detection of antibody responses to SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; Oct 20:1-9. doi: 10.1007/s10096-020-04072-7. Online ahead of print.

Muller YA, Häge S, Alkhashrom S, Höllriegel T, Weigert S, Dolles S, Hof K, Walzer SA, Egerer-Sieber C, Conrad M, Holst S, Lösing J, Sonntag E, Sticht H, Eichler J, Marschall M. High-resolution crystal structures of two prototypical  $\beta$ - and  $\gamma$ -herpesviral nuclear egress complexes unravel the determinants of subfamily specificity. *J Biol Chem* 2020; 295: 3189-3201.

## International cooperations

Prof. Dr. Jan Gettemans, University of Ghent, Belgium

Prof. Felix Rey, Institute Pasteur, France

Prof. J. Ung Jung, University of Southern California, Los Angeles: USA

Prof. W.D. Rawlinson, Virology, University of New South Wales, Sydney: Australia

Prof. Dr. D. Burton, Scripps Research, La Jolla: USA