

co-ordinated with the Director of the Institute / Head of Department

Research Group: Vigo Heissmeyer

PSP-Element:

G-551000-001

Person to contact for further enquiries: Vigo Heissmeyer,
vigo.heissmeyer@helmholtz-muenchen.de, Tel. 7099-214

Title of the Highlight:

Roquin binds inducible costimulator mRNA and effectors of mRNA decay to induce microRNA-independent post-transcriptional repression

Keywords:

Autoimmunity, costimulation, post-transcriptional gene regulation, miRNA

Central statement of the Highlight in one sentence:

We present the molecular mechanism by which Roquin prevents autoimmunity, this mechanism involves the binding of Roquin to ICOS mRNA as well as effectors of mRNA decay and does not depend on miRNA function.

Text of the Highlight:

Autoimmune diseases affect ~5% of the population. They result from recognition of the body's own structures by antigen receptor-bearing lymphocytes. There are only few examples, in which mutation of a single gene leads into the development of autoimmunity. Such a mutation was found in the Roquin protein and caused upregulation of the costimulatory receptor ICOS on T cells and led to a lupus erythematosus-like phenotype in homozygous mice.

We have presented evidence that Roquin is an RNA-binding protein which recognizes a specific region in the 3'UTR of ICOS mRNA. The mechanism of post-transcriptional regulation of ICOS mRNA expression involved the localization of Roquin to P bodies as well as the interaction of Roquin with the Edc4 and Rck factors of mRNA decay. However, the mechanism was entirely independent of miRNA biogenesis and miRISC function. Our work refutes the previously described mode of Roquin action, in which Roquin function was presented to depend on a specific miRNA in the recognition and downregulation of ICOS mRNA. Therefore, our findings are important to correct ongoing strategies of therapeutic intervention in lupus-like autoimmunity.

Publication:

Roquin binds inducible costimulator mRNA and effectors of mRNA decay to induce miRNA-independent post-transcriptional repression. Glasmacher E, Hoefig KP, Vogel KU, Rath N, Du L, Wolf C, Kremmer E, Wang X, Heissmeyer V. Nat Immunol. 2010; 11:725-33.

Taking account of the HMGU mission:

Autoimmune reactions occur in a chronic fashion, they typically develop under complex genetic influence and are often induced by environmental triggers. The Roquin protein plays a crucial role in the prevention of lupus-like autoimmunity, for which there is no cure. About 40 000 patients in Germany suffer from lupus erythematosus, a disease that mainly occurs in women and typically starts at an age of 18-25.

We have presented a novel molecular mechanism of Roquin-mediated ICOS repression that has an impact on the development of strategies of intervention in lupus-like autoimmunity.

Please also note the attached press release.

The internal HMGU co-operation partners with whom the Highlight was compiled, if appropriate:

Elisabeth Kremmer, G-501700-003

Presseinformation: Helmholtz Zentrum München entschlüsselt molekularen Selbstschutz-Mechanismus

München, 19. Juli 2010. Das Wissenschaftlerteam unter Leitung von Dr. Vigo Heissmeyer vom Institut für Molekulare Immunologie des Helmholtz Zentrums München hat einen molekularen Mechanismus entschlüsselt, der dazu beiträgt, den Organismus vor dem Angriff durch das eigene Immunsystem zu schützen und so Autoimmunkrankheiten wie Lupus erythematodes* zu verhindern. Die Forscher zeigten, dass das Protein Roquin der Hauptakteur ist und, entgegen bisheriger Annahmen, microRNAs* keine Rolle spielen. Die renommierte Fachzeitschrift Nature Immunology hat die Ergebnisse online am 18. Juli veröffentlicht.

Das Immunsystem eines gesunden Organismus unterscheidet mit Hilfe bisher nicht vollständig aufgeklärter Mechanismen zwischen eigenen und fremden Strukturen. Sind diese Schutz- und Regulationsmechanismen gestört, werden Antikörper gegen den eigenen Körper gebildet - man spricht von Autoimmunität*. An dem jetzt am Helmholtz Zentrum München identifizierten Schutzmechanismus ist das Protein Roquin entscheidend beteiligt: Es kontrolliert die Menge des Ko-Rezeptors ICOS auf der Oberfläche von T-Zellen. Das Vorhandensein von ICOS auf der T-Zelloberfläche ist Voraussetzung dafür, dass die B-Zellen Antikörper bilden können. Kontrolliert Roquin die ICOS-Menge, werden nur Antikörper gegen körperfremde Strukturen, aber keine Selbstantikörper produziert. ICOS und Roquin spielen damit eine kritische Rolle in der gesunden Immunantwort.

Dieser Mechanismus kann aber auch gestört sein. Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes werden durch vielfältige genetische Faktoren begünstigt und durch Umwelteinflüsse ausgelöst. In seltenen Fällen entstehen sie auch durch eine einzige Mutation, etwa im Gen RC3H1, das für das Protein Roquin kodiert. Diese Mutation führt offenbar dazu, dass ICOS unbegrenzt gebildet wird und die B-Zellen in der Folge Selbstantikörper produzieren. Roquin benötigt für seine Schutzfunktion keine Hilfe von microRNAs, sondern erkennt selbst die ICOS-Boten-RNA, bindet daran und leitet ihren Abbau ein. "Roquin hat uns überrascht. Bereits bekannte, für die Prävention von Autoimmunerkrankungen wichtige Proteine markieren ihre Zielproteine und geben sie so für den Abbau frei. Roquin erfüllt zwar eine ähnliche Funktion, arbeitet aber nicht auf Protein-, sondern auf Boten-RNA-Ebene", erklärt Dr. Elke Glasmacher, Mitarbeiterin in Heissmeyers Arbeitsgruppe und Erstautorin der Studie.

Dem Team um Vigo Heissmeyer gelang der Nachweis der zentralen Roquin- Funktion durch Versuche am Mausmodell, mit microRNA-freien Zellkulturen und Ko-Immunopräzipitation. "Durch die Aufklärung der molekularen Prozesse könnte es in Zukunft möglich werden, das Immunsystem pharmakologisch so zu modulieren, dass Autoimmunreaktionen verhindert werden", so Heissmeyer.

Weitere Informationen

Autoimmunität: Die Unfähigkeit eines Organismus, seine Strukturbestandteile als körpereigen zu erkennen. Diese Unfähigkeit führt zu Autoimmunerkrankungen wie Lupus erythematodes, bei dem Antikörper gegen die körpereigene Erbsubstanz, die DNA, gebildet werden.

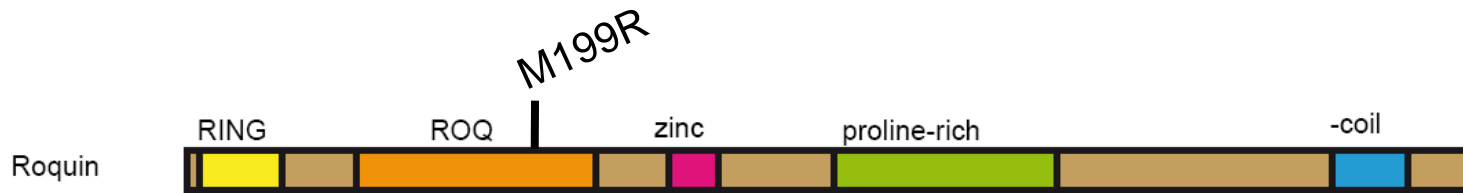
microRNAs: kurze RNAs mit wichtiger Rolle in der Regulation zellulärer Prozesse

Originalveröffentlichung:

Elke Glasmacher, Kai P. Hoefig, Katharina U. Vogel, Nicola Rath, Lirui Du, Christine Wolf, Elisabeth Kremmer, Xiaozhong Wang und Vigo Heissmeyer. (2010): Roquin binds inducible costimulator mRNA and effectors of mRNA decay to induce microRNA-independent post-transcriptional repression. Nature Immunology online-Publikation 18.07.2010

Roquin prevents the development of lupus-like autoimmunity

Institut
Institute of Molecular Immunology



“butterfly rash” symptoms of lupus erythematosus disease in humans

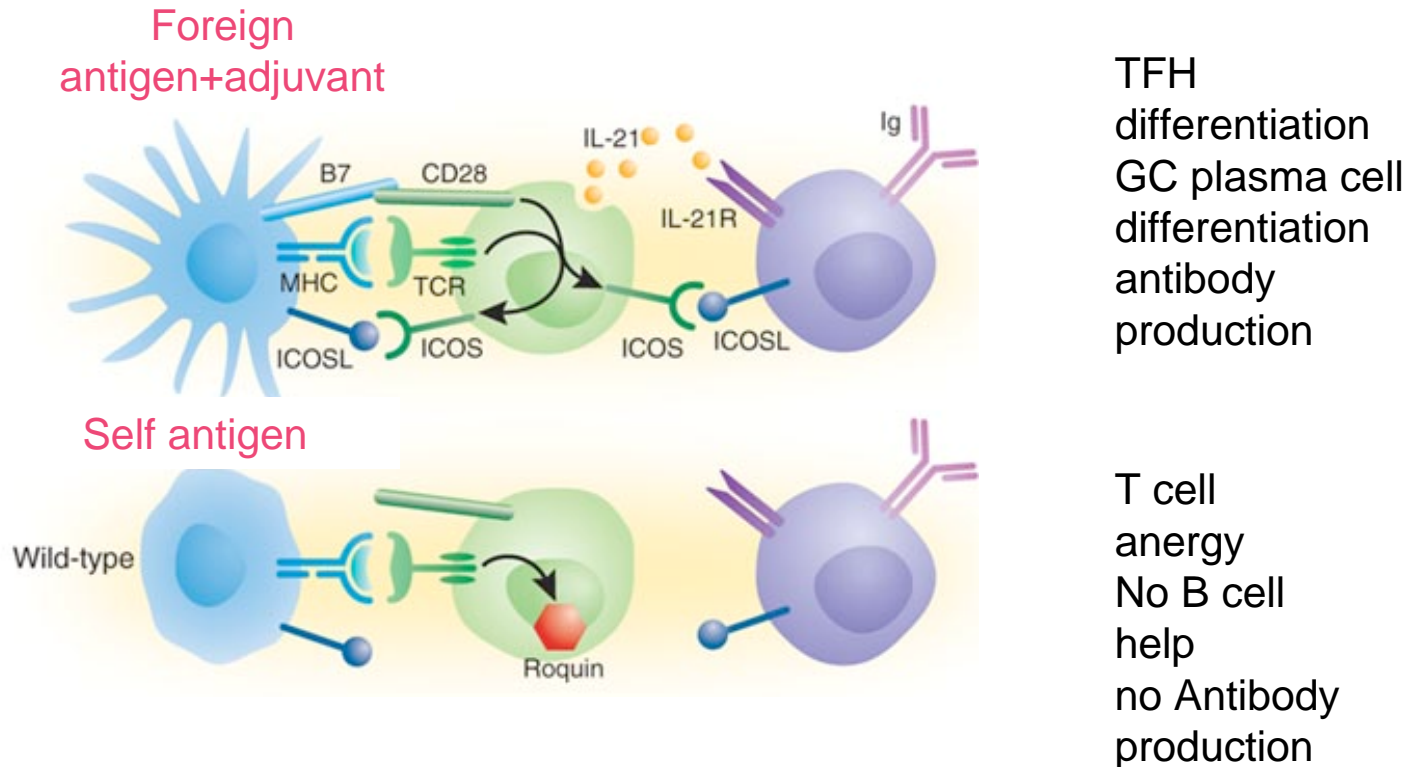
A single amino acid exchange in Roquin was shown to lead to a lupus-like phenotype in mice .

The so-called san/san mutation caused activation of CD4 T cells that expressed high levels of ICOS (Vinuesa et al., Nature 2005).

Roquin is a tolerance factor that controls the germinal center reaction

Institut

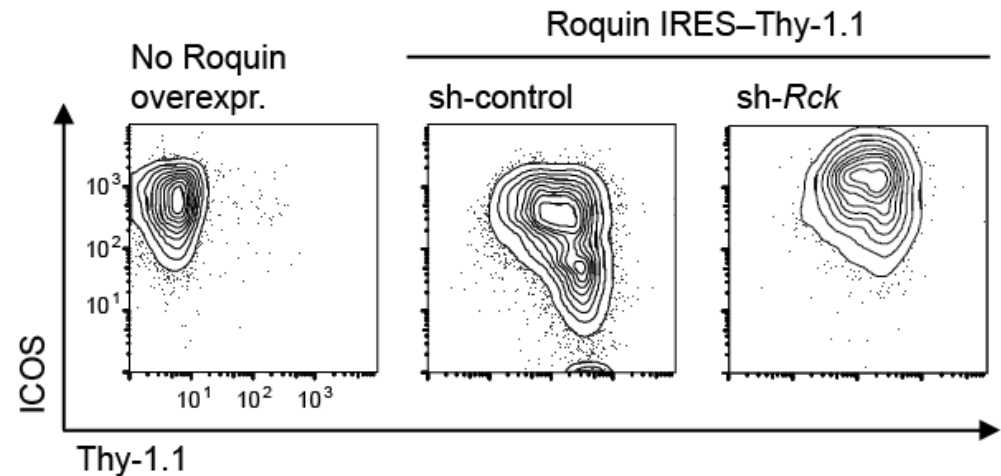
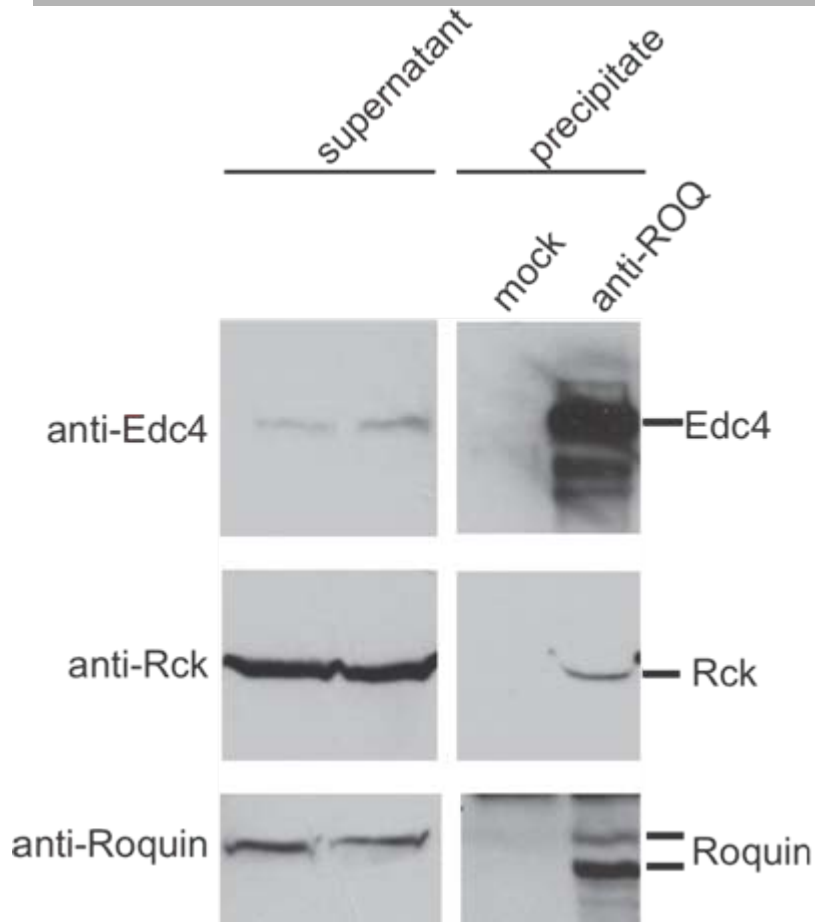
Institute of Molecular Immunology



(Heissmeyer et al., Nat Immunol 2005)

Roquin binds Rck and Edc4, which are effectors of mRNA decay to induce post-transcriptional repression of ICOS

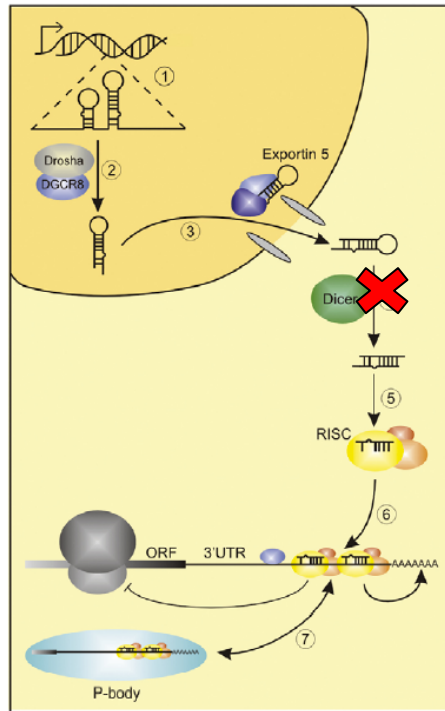
Institute of Molecular Immunology



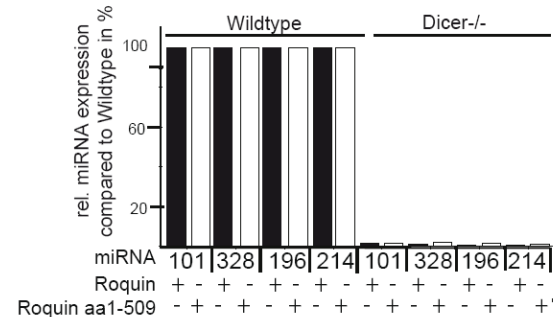
(Glasmacher et al., Nat Immunol, 2010)

Roquin-mediated downregulation of ICOS is not impaired in the absence of miRNA biogenesis

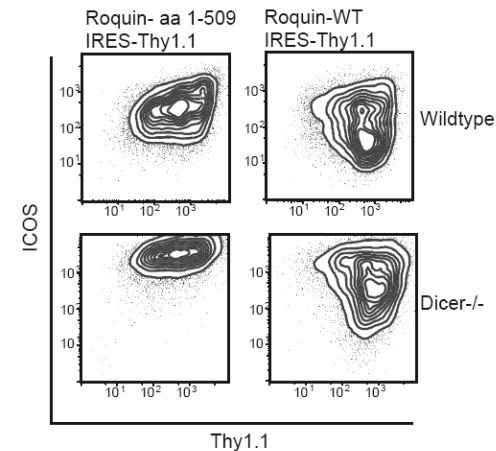
Institut



(Höfig and Heissmeyer, *Curr Opin Immunol*, 2008)



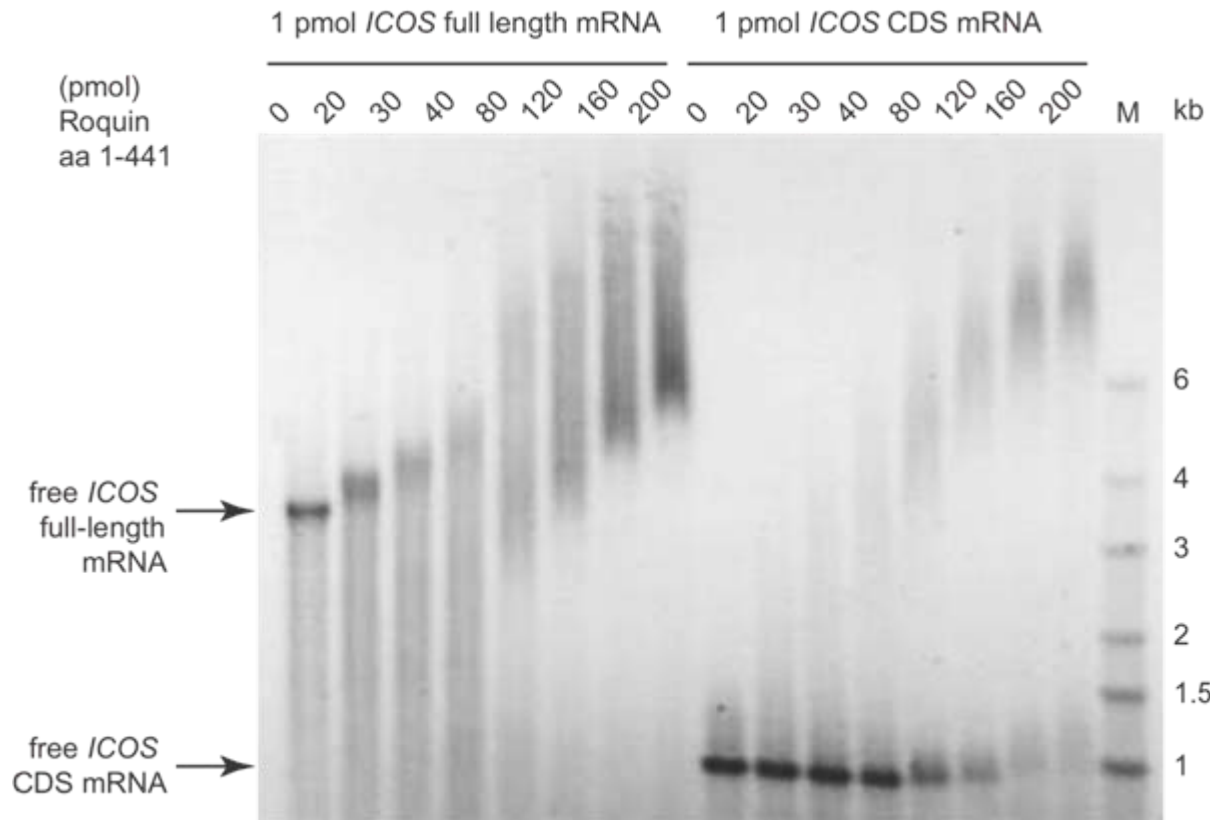
(Parameswaran *Plos Pathog* 2010)



(Glasmacher et al., *Nat Immunol*, 2010)

Roquin is an RNA-binding protein that recognizes the 3' UTR of ICOS mRNA

Institut
Institute of Molecular Immunology



(Glasmacher et al., Nat Immunol, 2010)