

Forschungsbericht 2007

Institut für Molekulare und Klinische Immunologie



Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Medizinische Fakultät

Institut für Molekulare und Klinische Immunologie

Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 15800, Fax +49 (0)391 67 15852
burkhart.schraven@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. B. Schraven (geschäftsführender Leiter)

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Schraven

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Oliver Ullrich (bis 10/2007)

Prof. Dr. med. Matthias Gunzer (ab 10/2007)

HS-Dozent Dr. med. Dirk Reinhold

3. Forschungsprofil

- Grundlegende Schwerpunkte
 - Entschlüsselung der molekularen Mechanismen, die der Einleitung, Unterhaltung und Beendigung der Immunantwort zu Grunde liegen
 - Untersuchung immunologischer Fragestellungen mit klinischer Relevanz auf molekularer Ebene (Autoimmunerkrankungen, Tumorimmunologie, Transplantationsimmunologie, Infektionsimmunologie)
 - Entwicklung neuer Strategien für die Therapie von immunologisch bedingten Erkrankungen
- Signaltransduktion
 - Identifikation und Reinigung neuer signaltransduzierender Proteine in hämatopoetischen Zellen
 - Funktionelle Untersuchung signaltransduzierender Proteine mit Methoden der Zellbiologie, Biochemie und Molekularbiologie
 - Untersuchung der molekularen Wechselwirkungen zwischen signalübertragenden Proteinen (Scaffolding, Adapterproteine, modulare Protein-Protein-Interaktionsdomänen)
 - Entschlüsselung signalübertragender Netzwerke in hämatopoetischen Zellen
 - Funktionelle Untersuchung signalübertragender Rezeptoren im Immunsystem (hämatopoetische Antigenrezeptoren, Co-Rezeptoren, akzessorische Rezeptoren)
 - Kristallisation signalübertragender Proteine
- Proteolyse und Entzündung
 - Funktionelle Analyse des Enzyms Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, CD26)
 - Mikroskopie

Spezielle Ausrüstung/Methodik

- 2D-Elektrophorese
- Proteinreinigung
- Proteomanalyse
- Analyse von Protein-Protein Interaktionen
- Funktionsanalyse von Proteinen
- Konfokale Laserscanningmikroskopie
- Videomikroskopie

- Generierung und Analyse von Knock-out-Mäusen

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: PD Dr. Ursula Bommhardt

Projektbearbeiter: Mandy Pierau

Förderer: DFG; 01.03.2006 - 28.02.2009

Biochemische und molekularbiologische Untersuchungen zur Funktion von PKB bei der T-Zellreifung und T-Zellaktivierung

Kürzlich konnten wir zeigen, dass aktive PKB/Akt die Transkriptionsfaktoren der NFAT-Familie in T-Zellen negativ regulieren kann. In dem geförderten Projekt sollen die molekularen Mechanismen der NFAT-Inhibition durch PKB untersucht werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Klärung der Fragen, ob und wie PKB die Funktion von regulatorischen CD4+CD25+ T-Zellen und die inhibitorisch wirkende Signalkaskade des TGFbeta-Signalweges beeinflusst.

Projektleiter: PD Dr. Ursula Bommhardt

Projektbearbeiter: Swen Engelmann

Kooperationen: Prof. Dr. D. Schlüter

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt/ohne Gutachtersystem); 01.07.2005 - 30.06.2009

Die Funktion von PKB/Akt bei der Anergieinduktion und der Immunantwort in infektiösen und autoimmunen Erkrankungen

Proteinkinase B (PKB/Akt) ist ein wichtiger Regulator der Proliferation und des Überlebens vieler Zelltypen. Die molekularen Mechanismen, die den multiplen Funktionen von PKB in T-Zellen zu Grunde liegen, sind bisher nur unzureichend charakterisiert. Mehrere transgene (tg) Mausmodelle zeigen, dass Überexpression aktiver PKB in T-Zellen deren Reaktivität und Überleben stark erhöht, inflammatorische Reaktionen fördert und PKB-tg T-Zellen letztlich in die Transformation getrieben werden. Dies deutet darauf hin, dass durch aktive PKB T-Zellen gegenüber regulativen und inhibitorischen Signalen zur Aufrechterhaltung der Homeostase und Selbsttoleranz resistent werden könnten. In dem beantragten Projekt soll untersucht werden, auf welche Weise PKB die Kaskade biochemischer Ereignisse, die durch inhibitorische und Anergie-induzierende Signale normalerweise erzeugt werden, verändert. ...

[mehr](#)

Projektleiter: PD Dr. Ursula Bommhardt

Projektbearbeiter: Mandy Pierau

Förderer: DFG; 01.12.2007 - 30.11.2008

Die Funktion von PKB/Akt bei der T-Zellreifung und T-Zellaktivierung DFG-FOR 521

Die Entwicklung und Aktivierung von T-Lymphozyten werden über Signale des T-Zell-antigenrezeptors (TCR) gesteuert. Die frühesten membran-proximalen Signale, die nach TCR-Ligation induziert werden, hängen von den Src-Kinasen Lck und Fyn ab, die in spezialisierten Cholesterin-reichen Membranmikrodomänen, den sog. lipid rafts, durch Phosphorylierung der CD3-Ketten des TCR-Komplexes die Signalkaskade initiieren. Die Aktivität von Lck und Fyn wird durch die COOH-terminale Src-Kinase (Csk) negativ reguliert. Ein weiteres wichtiges TCR-proximales Effektormolekül ist die Serin/Threoninkinase Proteinkinase B (PKB/Akt), die eine zentrale Stellung bei der Regulation von Wachstum, Überleben und Zelltod sowie der Tumorgenese von Lymphozyten einnimmt. Unsere früheren Arbeiten haben gezeigt, dass PKB bei der frühen T-Zellaktivierung ebenfalls in den lipid rafts residiert und eine Steigerung der Aktivität von Lck sowie der nachgeschalteten Raf-Mek-Erk-Signalkaskade bewirkt. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Roland Hartig

Förderer: DFG; 11.01.2007 - 10.01.2010

Optische Analyse dynamischer Intra- und Inter-Aktionen von signalübertragenden Proteinen in lebenden immunkompetenten Zellen

Der Kontakt mit Antigen löst die Aktivierung und Differenzierung immunkompetenter Zellen aus. Hierbei werden von außen applizierte Signale intrazellulär durch zahlreiche biochemische Reaktionsketten weitergeleitet, die zum Teil auf Konformationsänderungen und Komplexbildung signalübertragender Proteine beruhen. Um den Mechanismus der intrazellulären Signalintegration genauer studieren zu können, müssen Informationen sowohl über die Interaktionen zwischen signalübertragenden Proteinen als auch über induzierte Strukturänderungen der signalübertragenden Proteine als eine Funktion von Ort und Zeit in lebenden Zellen visualisiert werden. Eine der ersten biochemischen Reaktionen während der T-Zell-Aktivierung stellt die Phosphorylierung von ITAMs (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) durch die Src-Kinase Lck dar. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Stefanie Kliche

Förderer: DFG; 01.09.2004 - 30.12.2007

Die Rolle des zytosolischen Adapterproteins SKAP55 bei der Adhäsion und Migration von T-Zellen

Die Integrine LFA-1 (CD11a/CD18) und VLA-4 (CD49b/CD29) sind an vielen Adhäsionsereignissen wie die Anlagerung von T-Zellen an antigenpräsentierende Zellen (APC) oder Endothelzellen beteiligt. Beide Integrine müssen über intrazelluläre Signalprozesse aktiviert werden, bevor sie ihre Liganden ICAM bzw. Fibronectin/VCAM binden können (inside-out-signaling). Obwohl bekannt ist, dass die Prozesse, die zur Integrinaktivierung führen sowohl durch Chemokine als auch nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors (TCR) eingeleitet werden, sind die molekularen Grundlagen des inside-out signalings zum großen Teil unerforscht. In T-Zellen wird eine Vielzahl von intrazellulären Signalwegen durch Adapterproteine kontrolliert. Zu den Adapterproteinen zählt auch das von uns identifizierte Protein SKAP55. Vorarbeiten in Jurkat T-Zellen zeigen, dass SKAP55 an der Chemokin- und TCR-vermittelten Integrinaktivierung beteiligt ist. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Stefanie Kliche

Kooperationen: URZ

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

The role of the ADAP/SKAP55/RIAM module for CXCR4-mediated adhesion and migration of T cells

In T lymphocytes, the most important cells of the adaptive immune system, the cytosolic adaptor protein ADAP (Adhesion and Degranulation-promoting Adaptor Protein) is constitutive associated with yet two other cytosolic adaptor proteins SKAP55 (Src Kinase-associated Phosphoprotein of 55 kDa) and RIAM (Rap1-Interacting Adaptor Molecule). We have recently shown that the ADAP/SKAP55/RIAM module regulates TCR-mediated activation of α 1- and α 2-integrins by facilitating plasma membrane targeting of the GTPase Rap1, which binds in its activated GTP-loaded form to the RA-domain of RIAM. TCR-mediated activation of α 1- and α 2-integrins (also called inside-out-signaling) is a very important process e.g. for the stable interaction of T cells with antigen-presenting cells at the onset of an immune response. ... [mehr](#)

Projektleiter: Ph D. Jonathan Lindquist

Förderer: DFG; 11.01.2007 - 10.01.2010

Signaling in Anergy: from Fyn to Ras and beyond DFG FOR 521

The phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains (PAG) is a transmembrane adaptor protein that negatively regulates the activity of Src family kinases by recruiting the cytosolic C-terminal Src kinase (Csk) to the plasma membrane where Csk phosphorylates the negative regulatory tyrosine conserved within the C-terminus of all Src family kinases. In this report, we extend the knowledge of PAG by demonstrating a role for lipid raft targeting on PAG function. In addition to its ability to negatively regulate Src kinases, we have also shown that PAG negatively regulates Ras. This is accomplished through the formation of a multi-protein complex containing PAG, Fyn, Sam68, and p120RasGAP. We believe that in this way PAG contributes to the block in Ras activation found in anergic T-cells. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Annegret Reinhold

Projektbearbeiter: Dr. Mauro Togni, Sibylle Reimann

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.12.2008

Zellbiologische, biochemische und molekularbiologische Untersuchungen zur Rolle des Adapterproteins SKAP-HOM bei der Integrin-vermittelten Adhäsion

Während der Reifung und Differenzierung von Lymphozyten sowie bei der Ausübung ihrer Effektorfunktion spielen Zelladhäsionsmoleküle wie z.B die Integrine eine wichtige Rolle. Integrin-vermittelte Adhäsionsprozesse können durch Chemokine sowie über antigenspezifische Rezeptoren (B- oder T-Zellrezeptor) induziert werden. Die notwendigen Signale erhalten die Integrine von den Antigen- oder Chemokinrezeptoren über intrazelluläre Signalkaskaden, die durch zytosolische und transmembranöse Adaptermoleküle gesteuert werden. Zu den zytosolischen Adapterproteinen zählt auch das von unserer Arbeitsgruppe erstmals beschriebene, ubiquitär vorkommende Molekül SKAP-HOM. Während der ersten Förderperiode konnten wir zeigen, dass SKAP-HOM-defiziente Mäuse einen B-Zell-Proliferationsdefekt, eine verminderte Immunglobulinproduktion, eine erniedrigte Adhäsion nach B-Zellrezeptor-Stimulation sowie einen milderen Verlauf der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) aufweisen. ... [mehr](#)

Projektleiter: Doz. Dr. Dirk Reinhold

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 21.03.2006 - 31.12.2008

In vivo-Untersuchungen zum Wirkmechanismus dualer Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, CD26) und der Aminopeptidase N (APN, CD13) als Therapie der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten Erkrankungen des Zentral-nervensystems (ZNS) insbesondere junger Erwachsener. Aufgrund des meist frühen Krankheitsbeginns um das 30. Lebensjahr und ihres unvorhersagbaren, oft lebenslangen Verlaufes, ist die Multiple Sklerose nicht nur eine individuell extrem belastende Erkrankung, sondern auch ein sozialmedizinisch und ökonomisch relevantes Problem. Bisherige in vitro- und in vivo-Untersuchungen belegen eindeutig, dass die Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, CD26) und die Aminopeptidase N (APN, CD13) bei der Immunregulation T-Zell-vermittelter Autoimmunerkrankungen, wie der Multiplen Sklerose, eine Schlüsselfunktion einnehmen. Im Tiermodell der Multiplen Sklerose, der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), wurde nachgewiesen, dass eine Therapie mit neuartigen, in den letzten Jahren an der IMTM GmbH entwickelten, dualen Inhibitoren der DP IV- und APN-Enzymaktivität den Schweregrad der Erkrankung signifikant vermindert. ... [mehr](#)

Projektleiter: Doz. Dr. Dirk Reinhold

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.10.2004 - 30.09.2007

Untersuchungen zur Bedeutung von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) für die Neuroprotektion nach zerebraler Ischämie

Die Therapie des Schlaganfalls, einer Erkrankung, die sehr hohe Pflegekosten verursacht und die dritthäufigste Todesursache darstellt, gestaltet sich aufgrund fehlender medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten grundsätzlich problematisch. Die Wirkung potentieller Therapeutika sollte idealer Weise neuroprotektiv und antientzündlich sein. In Vorarbeiten ist gezeigt worden, dass synthetische Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) einerseits antientzündlich/immun-suppressiv und andererseits auch neuroprotektiv wirken. Im Mittelpunkt der geplanten Untersuchungen steht die weitere Aufklärung der Rolle der enzymatischen Aktivität der DP IV und DP IV-ähnlicher Enzyme bei der Regulation neuroprotektiver Prozesse nach einem Schlaganfall. Dazu soll erstmals das Modell einer DP IV-defizienten Maus genutzt werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Schraven

Förderer: Bund; 01.09.2004 - 31.08.2007

Die Bedeutung des transmembranösen Adapterproteins TRIM für die Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase im peripheren Immunsystem und im Verdauungstrakt

Die Funktion und/oder die Aktivität immunologisch kompetenter Zellen wird nicht nur durch die in ihnen genetisch festgelegten funktionellen Programme (= Helfer-T-Zelle, zytotoxische T-Zelle, B-Zelle, Monozyt, dendritische Zelle) bestimmt, sondern in besonderem Maße auch durch das lokale Milieu, in dem sich die Zellen zu einem gegebenen Zeitpunkt aufhalten. Ein wichtiges Beispiel für einen lokal gesteuerten immunologischen Regulationsprozess stellt das Immunsystem des Darmes dar. Die immunkompetenten Zellen des Darmes werden permanent mit Nahrungsmittelantigenen konfrontiert. Dennoch verhalten sich Darmlymphozyten beim gesunden Menschen nichtreaktiv bzw. anerg. Diese Nichtreaktivität zeigt sich z.B. darin, dass ex vivo frisch isolierte Darmlymphozyten in vitro nicht aktiviert werden können. Werden die ex vivo entnommenen Zellen jedoch vor der in vitro-Stimulation für 24 Stunden in normalem Kulturmedium (= einem anderen lokalen Milieu) inkubiert, so erhalten sie ihre Reaktivität wieder. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Förderer: DFG; 15.01.2007 - 14.01.2010

Herstellung monoklonaler Antikörper DFG FOR 521

Einige der in der Forschergruppe 521 "Beeinflussung immunologischer Prozesse durch membran-nahe Signalmoleküle" beantragten Forschungsprojekte befassen sich mit der molekularen, biochemischen und funktionellen Charakterisierung von Adapterproteinen. Diese Proteine besitzen bis zu 10 so genannte TBSMs (Tyrosine Based Signaling Motifs). Die TBSMs in den verschiedenen Adapterproteinen werden nach Stimulation von Immunorezeptoren oder akzessorischen Rezeptoren (TCR, BCR, CD4, CD28 etc.) phosphoryliert und dienen dann als Bindungsstellen für die SH2-Domänen weiterer intrazellulärer Adapter- und Effektormoleküle (z.B. Grb2, Gads, PLC gamma u.a.). Die Adapterproteine stellen also die molekulare Verbindung zwischen der Zelloberfläche und den intrazellulären Signalwegen her, in dem sie signalübertragende Proteinkomplexe an der Innenseite der Plasmamembran organisieren

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Projektbearbeiter: Prof. Dr. Höllt

Kooperationen: Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

N2 TP 4: Untersuchungen zur Funktion des μ -Opiatrezeptors in immunkompetenten Zellen

Ziel dieses Vorhabens ist es, die Wirkungen von Opioiden auf Immuneffektorzellen besser zu verstehen. Dies ist von großer praktischer Bedeutung, sind doch immunsuppressive bzw. modulatorische Effekte bedeutende Nebenwirkungen einer Opiattherapie. Am Beispiel von T-Zellen soll die zelluläre Lokalisation der Rezeptorproteine in Immunzellen analysiert werden. Dabei soll untersucht werden, ob nach Ligandenbindung die Rezeptorproteine in den T-Zellen ähnlich wie in neuronalen Zellen phosphoryliert, desensibilisiert und internalisiert werden. Weiterhin sollen molekulare Mechanismen aufgezeigt werden, die immunmodulatorischen Effekten von Opioiden zugrundeliegen, insbesondere Effekte von Opioiden auf die Signaltransduktion des TCR. Hierzu sollen die intrazellulären Moleküle, die den Crosstalk zwischen dem G-Protein gekoppelten μ -Opioidrezeptor und dem ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) -gesteuerten TCR vermitteln, analysiert werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Projektbearbeiter: Dr. M. Kreuz

Kooperationen: Leibniz-Institut für Neurobiologie

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

N2 TP 5: Molekulare Analyse der zellbiologischen Funktion des survival promoting peptide Y-P30

Organotypische Kulturen des Thalamus benötigen um langfristig zu überleben eine biologische Aktivität, die aus dem neonatalen Cortex freigesetzt wird. In vorangegangenen Studien konnten wir diese Aktivität als survival-promoting peptide (SPP) / Y-P30 identifizieren. Bei der initialen Charakterisierung seiner Eigenschaften konnten wir zeigen, dass Y-P30 profunde Effekte auf das Neuritenwachstum und das Überleben von Neuronen in Kultur hat. Interessanterweise wird das Peptid nicht im pränatalen Gehirn selbst synthetisiert, sondern während der Schwangerschaft in maternalen mononukleären Blutzellen. Von dort gelangt es über das Blutserum u.a. zu den neuronalen Zellen des embryonalen Cortex. Ziel unserer Arbeiten ist es nun, die Transkriptionsregulation der Y-P30 Genexpression unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen besser zu verstehen sowie die zellbiologische Funktion des Faktors während der neuronalen Entwicklung und nach Schädigung des Nervensystems aufzuklären.

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Projektbearbeiter: Prof. Dr. M. Naumann

Kooperationen: Institut für Experimentelle Innere Medizin

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

N2 TP 7: Funktionelle Analyse signalübertragender Proteinkomplexe in Lipid-raft-Strukturen Helicobacter pylori-infizierter Epithelzellen

Lipid-rafts sind in der Plasmamembran eukaryotischer Zellen situiert und weisen eine spezielle Lipid/Cholesterol-Komposition auf, die eine molekulare Plattform für die Initiation von Signalprozessen darstellen. In der Infektion von Epithelzellen mit humanpathogenen Keimen, wie z.B. Helicobacter pylori, der das Magenepithel kolonisiert und in Patienten chronische Entzündungen sowie Neoplasien verursacht, sind Lipid-rafts an der Aktivierung von Signalprozessen maßgeblich beteiligt. In dem beantragten Projekt soll die Bedeutung des transmembranösen und Lipid-raft-lokalisierten Adaptor-Proteins NTAL (Non T Cell Activation Linker) für die molekulare Pathogenese im Detail untersucht werden. Neben neuen Einblicken in die molekularen Mechanismen der H. pylori-induzierten Pathogenese der chronischen Entzündung und intraepithelialer Neoplasien des Magens, sollen die Untersuchungen zur Entwicklung neuer therapeutischer und/oder diagnostischer Strategien beitragen.

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

N2-Signalübertragende Netzwerke TP 11: Molekulare Mechanismen der sequentiellen Aktivierung der Src-Kinasen Lck und Fyn in den lipid-rafts muriner CD4+ T-Lymphozyten

Nach Erkennung von Antigenen durch den klonotypischen T-Zellrezeptor (TCR) wird in T-Lymphozyten eine Kaskade biochemischer Ereignisse eingeleitet, die letztendlich zur Aktivierung und Differenzierung dieser Zellen führt. Entsprechend der heute akzeptierten Modellvorstellung besteht das erste biochemische Ereignis nach Stimulation des TCR darin, dass Protein-Tyrosinkinasen (PTK) der so genannten Src-Familie (in T-Zellen Lck und Fyn) aktiviert werden, die in der Folge eine Reihe intrazellulärer Substrate phosphorylieren und so das initiale Signal durch die Plasmamembran hindurch in das Zellinnere weiterleiten. Die molekularen Mechanismen, die diesen Prozessen zu Grunde liegen, wurden in den letzten Jahren im Grundsatz aufgeklärt. Ein nach wie vor ungeklärtes Problem stellt allerdings die Frage dar, wie die Src-Tyrosin Kinasen Lck und Fyn nach Stimulation des TCR aktiviert werden. ...

[mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Projektbearbeiter: Dr. A. Gerber, Dr. M. Togni

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.12.2008

Zellbiologische, biochemische und molekular biologische Untersuchungen zur Rolle des Adaptorproteins SKAP HOM bei der Integrin - vermittelten Adhäsion

Während der Reifung und Differenzierung von Lymphozyten sowie bei der Ausübung ihrer Effektorfunktion spielen Zelladhäsionsmoleküle wie z.B die Integrine eine wichtige Rolle. Integrin-vermittelte Adhäsionsprozesse können durch Chemokine sowie über antigenspezifische Rezeptoren (B- oder T-Zellrezeptor) induziert werden. Die notwendigen

Signale erhalten die Integrine von den Antigen- oder Chemokinrezeptoren über intrazelluläre Signalkaskaden, die durch zytosolische und transmembranöse Adaptermoleküle gesteuert werden. Zu den zytosolischen Adapterproteinen zählt auch das von unserer Arbeitsgruppe erstmals beschriebene, ubiquitär vorkommende Molekül SKAP-HOM. Während der ersten Förderperiode konnten wir zeigen, dass SKAP-HOM-defiziente Mäuse einen B-Zell-Proliferationsdefekt, eine verminderte Immunglobulinproduktion, eine erniedrigte Adhäsion nach B-Zellrezeptor-Stimulation sowie einen mildereren Verlauf der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) aufweisen. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Förderer: DFG; 15.01.2007 - 14.01.2010

Zentrale Verwaltung und Koordination DFG FOR 521

Im Teilprojekt Z der Forschergruppe ist die zentrale Verwaltung und Koordination der Forschergruppe 521 zusammengefasst. Im Folgenden werden die Aufgaben tabellarisch aufgeführt: - Verwaltung und Überwachung der Mittel der Forschergruppe - Abrechnungen und Bilanzierungen in Zusammenarbeit mit der DFG und dem Dezernat Finanzen und Rechnungswesen des Universitätsklinikums Magdeburg - Betreuung des Personals in Zusammenarbeit mit dem Dezernat Personal des Universitätsklinikums Magdeburg (Einstellungen, Stellenänderungen, Kündigungen etc.) - Bearbeitung und Bewilligung von Kongress- und Vortragsreisen, Arbeitsbesuchen und die damit verbundene Abrechnung der Reisekosten - Organisation und Abrechnung der Reisen zu den Kooperationspartnern z.B. in der tschechischen Republik - Betreuung von Gastwissenschaftlern und Seminargästen (Reise, Unterbringung, Gastwissenschaftlerverträge mit der Fakultät etc.) - Dokumentation von Veröffentlichungen und Vortragsveranstaltungen - Öffentlichkeitsarbeit - Erstellung des Ergebnisberichtes und des Fortsetzungsantrages. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Luca Simeoni

Förderer: DFG; 30.10.2005 - 31.03.2010

SIT and TRIM two redundant adaptor molecules in T cell development: analysis of the biological relevance of the TBSMs. DFG -GRK 1167

SIT (SHP-2-Interacting Transmembrane adaptor protein) and TRIM (T-cell Receptor Interacting Molecule) are non-raft associated homodimeric transmembrane adapter proteins strongly expressed in T lymphocytes. Both molecules carry several tyrosine-based signalling motifs (TBSMs) within their cytoplasmic domains two of which are highly conserved between the two molecules (YGNL and YASV in SIT, and YGNL and YASL in TRIM). SIT acts as a negative regulator of TCR-mediated signalling. Indeed, SIT-deficient mice display (i) enhanced positive selection and a shift from positive toward negative selection, (ii) hyperresponsiveness to anti-CD3 stimulation, and (iii) a more pronounced incidence and severity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE). Conversely to SIT, TRIM seems to be dispensable in lymphocyte development. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Luca Simeoni

Förderer: DFG; 11.01.2007 - 10.01.2010

Trapping Grb2 within immune cells: the role of transmembrane adaptor proteins. DFG FOR 521

We have successfully demonstrated that the transmembrane adaptor SIT (i) is a negative regulator of TCR-mediated signals, (ii) is required to set the signaling threshold during thymocyte selection, (iii) regulates peripheral T cell homeostasis and (iv) peripheral T cell functions. Moreover, we have shown that SIT and the structurally related molecule TRIM represent two redundant negative regulators that together control T cell fate by setting the signaling threshold for positive selection. We have also found that SIT negatively regulates BCR-mediated signals in B1 B cells and shares overlapping function with the transmembrane adaptor LAX to regulate the number of B1 B cells. In summary, our studies have demonstrated that transmembrane adaptor molecules represent critical regulators in lymphocyte biology and that redundancy could be a general feature among the adaptors. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Oliver Ullrich

Förderer: Sonstige; 01.05.2005 - 31.12.2008

Effect of microgravity on molecular mechanisms of membrane proximal signal transduction and epigenetic gene regulation in cells of the immune system

During microgravity the function of cells of the immune system changes significantly. However, only little is known about the gravisensitivity of signal transduction pathways related to immune cell function on the molecular level. In this project we aim to elucidate the effect of microgravity on 1.) early events of signal transduction through membrane-proximal pathways and 2.) early epigenetic alterations involved in chromatin dynamics in monocytes and T cells. We will focus on signal processes which are associated with immune cell function and apoptosis. Signal processing through membrane proximal molecules starts within seconds after stimulation and are transduced to the cytoplasm within minutes. The effect of microgravity on these pathways and on the molecules involved is therefore accessible by short-time microgravity provided during parabolic flights and sounding rockets.

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Oliver Ullrich

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 30.09.2009

Funktion und Signaltransduktion endogener Cannabinoide bei der Kommunikation von Immunzellen bei inflammatorischen Schadensprozessen der Colitis ulcerosa DFG-FOR 521

Ein Versagen antiinflammatorischer Signalwege wird als ein zentraler Mechanismus in der Immunpathogenese der Colitis ulcerosa vermutet. Seit kurzem gibt es Hinweise auf eine Beteiligung des Endocannabinoidsystems an der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Während die Rolle von Endocannabinoiden im Nervensystem gut untersucht ist, ist ihre Funktion und Signaltransduktion in Zellen des Immunsystems noch weitgehend unverstanden. Hierbei sollen neben der topologischen Aufklärung Endocannabinoid-vermittelter Signalprozesse molekulare Komponenten membranaher, zytosolischer und nukleärer Signalkaskaden identifiziert werden und ihre funktionelle Bedeutung für die Aktivierung, Migration und Immunoeffektorfunktion von Monozyten und T-Zellen am Schadensmodell der Colitis ulcerosa untersucht werden. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Oliver Ullrich

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.07.2005 - 30.06.2008

Molekulare Mechanismen der kontrollierten Immunantwort durch endogene Cannabinoide in monozytären Zellen

Die gezielte Kontrolle von Stärke und Dauer einer Immunantwort ist von entscheidender Bedeutung bei der Vermeidung von Zell- und Gewebeschädigungen im Rahmen physiologischer Immunantwortformen, insbesondere im ZNS. Die Immunzellaktivität limitierende Signalprozesse spielen daher eine zentrale und funktionserhaltende Rolle. Die Identifikation der zugrundeliegenden molekularen Mechanismen kann daher die Möglichkeit zu neuen hochspezifischen therapeutischen Intervention eröffnen. Ein derartiges physiologisches Kontrollsystem stellen endogene Cannabinoide dar, die von monozytären Zellen sezerniert werden und auf der anderen Seite deren Immunoeffektorfunktion hemmen. Die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen sind noch weitgehend unbekannt. In diesem Projekt sollen daher die Signalprozesse, die an der Kontrolle der Immunantwort von monozytären Zellen durch das Endocannabinoid-System beteiligt sind, identifiziert werden, sowie deren Interaktion mit Signalwegen der Aktivierung, Differenzierung und Migration von monozytären Zellen auf molekularer Ebene untersucht werden. ... [mehr](#)

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Aktas, Orhan; Ullrich, Oliver; Infante-Duarte, Carmen; Nitsch, Robert; Zipp, Frauke

Neuronal damage in brain inflammation

In: Archives of neurology. - Chicago, Ill. : American Medical Association, Bd. 64.2007, 2, S. 185-189; [Link unter URL](#) [Imp.fact.: 5.204]

Bank, Ute; Tadge, Janine; Täger, Michael; Wolke, Carmen; Bukowska, Alicja; Ittenson, Annelore; Reinhold, Dirk; Helmuth, Martin; Ansorge, Siegfried; Shakespeare, Ann; Vieth, Michael; Malfertheiner, Peter; Naumann, Michael; Lendeckel, Uwe

Inhibition of alanyl-aminopeptidase on CD4+CD25+ regulatory T-cells enhances expression of FoxP3 and TGF- β 1 and ameliorates acute colitis in mice

In: International journal of molecular medicine. - Athens, Bd. 20.2007, 4, S. 483-492; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1.854]

Bommhardt, Ursula

Glis: novel modulators of TCR signaling?

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 109.2007, 9, S. 3618-3619; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10.370]

Brandt, Sabine; Shafikhani, Sasha; Balachandran, Priya; Jin, Shouguang; Hartig, Roland; König, Wolfgang; Engel, Joanne; Backert, Steffen

Use of a novel coinfection system reveals a role for Rac1, H-Ras, and CrkII phosphorylation in Helicobacter pylori-induced host cell actin cytoskeletal rearrangements

In: Federation of European Microbiological Societies: FEMS immunology and medical microbiology. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 50.2007, 2, S. 190-205; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.281]

Bühling, Frank; Lieder, Nadine; Kühlmann, Ulrike C. ; Waldburg, Nadine; Welte, Tobias

Tiotropium suppresses acetylcholine-induced release of chemotactic mediators in vitro

In: Respiratory medicine. - London [u.a.]: Elsevier, Bd. 101.2007, 11, S. 2386-2394; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.086]

Conrad, Karsten; Schneider, Hauke; Ziemssen, Tjalf; Talaska, Thomas; Reinhold, Dirk; Humbel, Rene-Louis; Roggenbuck, Dirk

A new line immunoassay for the multiparametric detection of antiganglioside autoantibodies in patients with autoimmune peripheral neuropathies

In: Autoimmunity; Pt. A: Basic principles and new diagnostic tools. - Boston, Mass. : Blackwell Publ., Bd. 1109.2007, S. 256-264; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1.930]

Davidson, Dominique; Schraven, Burkhard; Veillette, André

PAG-associated FynT regulates calcium signaling and promotes anergy in T lymphocytes

In: Molecular and cellular biology. - Washington, DC: American Society for Microbiology, Bd. 27.2007, 5, S. 1960-1973; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6.773]

Dürer, Uwe; Hartig, Roland; Bang, Susanne; Thim, Lars; Hoffmann, Werner

TFF3 and EGF induce different migration patterns of intestinal epithelial cells in vitro and trigger increased internalization of E-cadherin

In: Cellular physiology and biochemistry. - Basel: Karger, Bd. 20.2007, 5, S. 329-346; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.558]

Filby, Andrew; Seddon, Benedict; Kleczkowska, Joanna; Salmond, Robert; Tomlinson, Peter; Smida, Michal; Lindquist, Jonathan; Schraven, Burkhard; Zamoyska, Rose

Fyn regulates the duration of TCR engagement needed for commitment to effector function

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 179.2007, 7, S. 4635-4644; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6.293]

Hammwöhner, Matthias; Ittenson, Annelore; Dierkes, Jutta; Bukowska, Alicja; Klein, Helmut U. ;

Lendeckel, Uwe; Goette, Andreas

Platelet expression of CD40/CD40 ligand and its relation to inflammatory markers and adhesion molecules in patients with atrial fibrillation

In: Experimental biology and medicine. - Maywood, NJ [u.a.]: Society for Experimental Biology and Medicine, Bd. 232.2007, 4, S. 581-589; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.845]

Jordan, Martha S. ; Maltzman, Jonathan S. ; Kliche, Stefanie; Shabason, Jacob; Smith, Jennifer E. ; Obstfeld, Amrom; Schraven, Burkhard; Koretzky, Gary A.

In vivo disruption of T cell development by expression of a dominant-negative polypeptide designed to abolish the SLP-76/Gads interaction

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 37.2007, 10, S. 2961-2972; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.772]

Jose, Mini; Nair, Deepak K. ; Reissner, Carsten; Hartig, Roland; Zuschratter, Werner

Photophysics of Clomeleon by FLIM: discriminating excited state reactions along neuronal development

In: Biophysical journal. - Bethesda, Md. : Biophysical Soc., Bd. 92.2007, 6, S. 2237-2254; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.757]

Kasirer-Friede, Ana; Moran, Barry; Nagrampa-Orje, Jennifer; Swanson, Ken; Ruggeri, Zaverio M. ; Schraven, Burkhard; Neel, Benjamin G. ; Koretzky, Gary; Shattil, Sanford J.

ADAP is required for normal α IIb β 3 activation by VWF/GP Ib-IX-V and other agonists

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 109.2007, 3, S. 1018-1025; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10.370]

Krause-Gruszczynska, Malgorzata; Rohde, Manfred; Hartig, Roland; Genth, Harald; Schmidt, Gudula; Keo, Thormika; König, Wolfgang; Miller, William G. ; Konkel, Michael E. ; Backert, Steffen

Role of the small Rho GTPases Rac1 and Cdc42 in host cell invasion of Campylobacter jejuni

In: Cellular microbiology. - Oxford: Blackwell, Bd. 9.2007, 10, S. 2431-2444; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 5.070]

Küster, Dörthe; Dar, Altaf A. ; Moskaluk, Christopher C. ; Krüger, Sabine; Meyer, Frank; Hartig, Roland; Stolte, Manfred; Malfertheiner, Peter; Lippert, Hans; Roessner, Albert; El-Rifai, Wael; Schneider-Stock, Regine

Early involvement of death-associated protein kinase promoter hypermethylation in the carcinogenesis of Barrett's esophageal adenocarcinoma and its association with clinical progression

In: Neoplasia. - New York, NY: Nature America, Bd. 9.2007, 3, S. 236-245; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.913]

Kwok, Terry; Zabler, Dana; Urman, Sylwia; Rohde, Manfred; Hartig, Roland; Wessler, Silja; Misselwitz, Rolf; Berger, Jürgen; Sewald, Norbert; König, Wolfgang; Backert, Steffen

Helicobacter exploits integrin for type IV secretion and kinase activation

In: Nature. - London: Nature Publishing Group, Bd. 449.2007, 7164, S. 862-866; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 26.681]

Masse, Guillemette X. ; Corcuff, Erwan; Decaluwe, Hélène; Bommhardt, Ursula; Lantz, Olivier; Buer, Jan; DiSanto, James P.

γ c cytokines provide multiple homeostatic signals to naive CD4⁺ T cells

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 37.2007, 9, S. 2606-2616; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.772]

Ménasché, Gaël; Kliche, Stefanie; Chen, Emily J. H. ; Stradal, Theresia E. B. ; Schraven, Burkhard; Koretzky, Gary

RIAM links the ADAP/SKAP-55 signaling module to Rap1, facilitating T-cell-receptor-mediated integrin activation

In: Molecular and cellular biology. - Washington, DC: American Society for Microbiology, Bd. 27.2007, 11, S. 4070-

4081; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6.773]

Preller, Vera; Gerber, Annegret; Wrenger, Sabine; Togni, Mauro; Marguet, Didier; Tadjé, Janine; Lendeckel, Uwe; Röcken, Christoph; Faust, Jürgen; Neubert, Klaus; Schraven, Burkhard; Martin, Roland; Ansorge, Siegfried; Brocke, Stefan; Reinhold, Dirk

TGF- β 1-mediated control of central nervous system inflammation and autoimmunity through the inhibitory receptor CD26

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 178.2007, 7, S. 4632-4640;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6.293]

Reinhold, Dirk; Biton, Aliza; Goihl, Alexander; Pieper, Stefanie; Lendeckel, Uwe; Faust, Jürgen; Neubert, Klaus; Bank, Ute; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried; Brocke, Stefan

Dual inhibition of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N suppresses inflammatory immune responses

In: New York Academy of Sciences: Annals of the New York Academy of Sciences. - Boston, Mass. : Blackwell, Bd.

1110.2007, S. 402-409; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1.930]

Reisenauer, Anita; Eickelberg, Oliver; Wille, Aline; Heimburg, Anke; Reinhold, Annegret; Sloane, Bonnie F. ; Welte, Tobias; Bühling, Frank

Increased carcinogenic potential of myeloid tumor cells induced by aberrant TGF- β 1-signaling and upregulation of cathepsin

In: Biological chemistry. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 388.2007, 6, S. 639-650; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.752]

Saez-Rodriguez, Julio; Simeoni, Luca; Lindquist, Jonathan; Hemenway, Rebecca; Bommhardt, Ursula; Arndt, Børge; Haus, Utz-Uwe; Weismantel, Robert; Gilles, Ernst D. ; Klamt, Steffen; Schraven, Burkhard

A logical model provides insights into T cell receptor signaling

In: Public Library of Science: PLoS Computational Biology. - San Francisco, Calif. : Public Library of Science, Bd.

3.2007, 8, insges. 11 S.; [Abstract unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.914]

Schmitt, Katharina Rose Luise; Diestel, Antje; Lehnardt, Seija; Schwartlander, Ruth; Lange, Peter E. ; Berger, Felix; Ullrich, Oliver; Abdul-Khaliq, Hashim

Hypothermia suppresses inflammation via ERK signaling pathway in stimulated microglial cells

In: Journal of neuroimmunology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 189.2007, 1/2, S. 7-16; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.880]

Selle, Astrid; Ullrich, Oliver; Harnacke, Katja; Hass, Ralf

Retrodifferentiation and rejuvenation of senescent monocytic cells requires PARP-

In: Experimental gerontology. - Oxford [u.a.]: Pergamon Press, Bd. 42.2007, 6, S. 554-562; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.930]

Smida, Michal; Posevitz-Fejfar, Anita; Horejsi, Vaclav; Schraven, Burkhard; Lindquist, Jonathan

A novel negative regulatory function of the phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains - blocking Ras activation

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 110.2007, 2, S. 596-605; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10.370]

Tammer, Ina; Brandt, Sabine; Hartig, Roland; König, Wolfgang; Backert, Steffen

Activation of Abl by Helicobacter pylori - a novel kinase for CagA and crucial mediator of host cell scattering

In: Gastroenterology. - Philadelphia, Pa. : Elsevier, Bd. 132.2007, 4, S. 1309-1319; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 12.457]

Thielitz, Anja; Reinhold, Dirk; Vetter, Robert; Bank, Ute; Helmuth, Martin; Hartig, Roland; Wrenger, Sabine; Wiswedel, Ingrid; Lendeckel, Uwe; Kähne, Thilo; Neubert, Klaus; Faust, Jürgen; Zouboulis, Christos C. ; Ansorge, Siegfried; Gollnick, Harald

Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV and aminopeptidase N target major pathogenetic steps in acne initiation
In: The journal of investigative dermatology. - New York, NY: Nature Publishing Group, Bd. 127.2007, 5, S. 1042-1051; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 4.535]

Ullrich, Oliver; Merker, Katrin; Timm, Johanna; Tauber, Svantje

Immune control by endocannabinoids - new mechanisms of neuroprotection?
In: Journal of neuroimmunology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 184.2007, 1/2, S. 127-135; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2.880]

Zipp, Frauke; Waiczies, Sonia; Aktas, Orhan; Neuhaus, Oliver; Hemmer, Bernhard; Schraven, Burkhard; Nitsch, Robert; Hartung, Hans-Peter

Impact of HMG-CoA reductase inhibition on brain pathology
In: Trends in pharmacological sciences. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 28.2007, 7, S. 342-349; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 10.400]

Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen

Ménasché, Gaël; Kliche, Stefanie; Bezman, Natalie; Schraven, Burkhard

Regulation of T-cell antigen receptor-mediated inside-out signaling by cytosolic adapter proteins and Rap 1 effector molecules
In: Immunoreceptors & integrins. - Munksgaard: Blackwell, Bd. 218.2007, S. 82-91; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 10.758]

Schraven, Burkhard; Reth, Michael

Immunoreceptors and integrins
In: Immunoreceptors & integrins. - Munksgaard: Blackwell, Bd. 218.2007, S. 5-8; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 10.758]

Herausgeberschaften

Schraven, Burkhard

Immunoreceptors & integrins. - Immunological reviews; 218; Munksgaard: Blackwell; 264 S.: Ill., graph. Darst., 2007

Dissertationen

Gornickel, Bettina

Untersuchungen zum Einfluss von Interferon-[beta] und von Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, CD26) auf die Produktion des Brain derived neurotrophic factor (BDNF). - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2007; 79 Bl: Ill., graph. Darst

Thiemann, René

Restitution des zellulären Thiolstatus durch Silibinin - Wirkungsnachweis und Identifikation subzellulärer Zielstrukturen in humanen Immunzellen. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2007; 87 Bl: graph. Darst