

# **Forschungsbericht 2007**

**Institut für Experimentelle Innere Medizin**



**Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg**

**Medizinische Fakultät**

# Institut für Experimentelle Innere Medizin

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 13227, Fax +49 (0)391 67 13312  
naumann@medizin.uni-magdeburg.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann (Institutsdirektor)

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann

Prof. Dr. rer. nat. habil. Uwe Lendeckel

## 3. Forschungsprofil

- Mechanismen in der Entzündung, Regeneration und Neoplasie
- Differenzierung und Wnt-Signaltransduktion bei der Entstehung von gastrischen Neoplasien
- Dysregulation von "adherens junction" Proteinen in der Pathogen-Infektion
- Calcium-abhängige Aktivierung von NF-kB
- Kontrolle des NF-kB Systems durch das COP9 Signalosom
- Räumliche und zeitliche Kontrolle des NF-kB Systems
- NF-kB Regulation in der Helicobacter pylori Infektion

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Doz. Dr. Uwe Lendeckel

**Projektbearbeiter:** Doz. Dr. Uwe Lendeckel, Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

### **Modulation des Wnt-Signalweges und Bedeutung für die Invasion von Epithelzellen**

Chronische Entzündungsprozesse im Magen sind häufig mit Infektionen des humanpathogenen Keims Helicobacter pylori assoziiert und können zu gastralen Metaplasien und zur Entstehung von Magenkarzinomen führen. H. pylori bewirkt schnelle Veränderungen der Zell-Zell-Adhäsion und Motilität von Magenepithelzellen, die möglicherweise an der Entstehung von Magenkarzinomen beteiligt sind. Darüber hinaus ist häufig die Tumorentstehung durch eine Deregulation des Wnt-Signalweges gekennzeichnet. Mitglieder der hoch konservierten Familie von Wnt-Proteinen bewirken die Aktivierung von TCF/LEF-1 Transkriptionsfaktoren und regulieren somit Zell-Zell-Interaktionen, insbesondere während der Entwicklung und Differenzierung. Die Überexpression von Mitgliedern der Wnt-Familie bzw. deren Rezeptoren, den frizzled-Proteinen, führt zur morphologischen Transformation von Epithelzellen, bis hin zur Entstehung des invasiven Magenkarzinoms. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Projektbearbeiter:** HD Dr. Schneider-Stock, Prof. Dr. Roessner, Prof. Dr. Rothkötter

**Förderer:** Haushalt; 01.09.2005 - 31.08.2007

**Chromatin-assoziierte Veränderungen von Wnt-Zielgenen nach Helicobacter pylori Infektion im Magenepithel**

Die durch eine Helicobacter pylori Infektion in Magenepithelzellen induzierte Veränderung der Transkriptionskontrolle ist kausal mit einer Reorganisationen des Chromatins verknüpft. Die Mechanismen der Chromatinremodellierung und die Auswirkungen der H. pylori Infektion auf Histonacetylierung und Expression spezifischer Wnt-Targetgene in Magenepithelzellen sind bislang nicht untersucht. Es werden daher die Aktivität/Chromatinbindung von lymphoid enhancer factors/T-cell factors (LEFs/TCFs) sowie die Chromatinstruktur an den enhancer-Elementen untersucht. Insbesondere wird geprüft, ob sich der Acetylierungsstatus an den Konsensussequenzen nach H. pylori Infektion verändert. Weiterhin werden differenzierungsabhängige Expressionsmuster der unterschiedlich modifizierten Histone und der chromatin-modifizierenden Enzyme in normalen und H. ... [mehr](#)

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** Bund; 01.01.2007 - 31.12.2009

**Dynamics of Helicobacter pylori-induced responses in epithelial cells**

Qualitative and structural network analysis as well as a quantitative modeling and systems-theoretical analysis are of importance for the understanding of the immense complexity of biological processes, e.g. the signaling in epithelial cells which become infected by human pathogenic microorganisms. To initiate new perspectives in the field of biomedical applications we intend to analyse in H. pylori-infected epithelial cells the processes of dedifferentiation (e.g. motogenic response). H. pylori induces chronic inflammatory diseases which could finally lead to the development of gastric neoplasia and cancer. Thus, the investigation of the disease-associated processes should allow the identification of key-molecules by in silico prediction. The defined and experimentally confirmed target molecules should allow the option to develop therapeutic intervention strategies.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

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

**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. Innerhalb der Lipid-rafts sind wichtige signalübertragende Proteine lokalisiert, hierzu gehören z.B. Rezeptoren mit intrinsischer Tyrosinkinaseaktivität, nicht Membran-assoziierte Tyrosinkinasen, G-Protein gekoppelte Rezeptoren sowie heterotrimere G-Proteine und integrale Membranproteine. Des weiteren sind 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, Lipid-rafts an der Aktivierung von Signalprozessen beteiligt.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** DFG; 01.01.2007 - 31.12.2009

**Regulation der I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B Signaltransduktion in der H. pylori-induzierten angeborenen Immunantwort**

Der ubiquitäre Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B ist ganz maßgeblich an der Induktion der angeborenen Immunantwort beteiligt. Kontrolliert wird die Aktivität des heterodimeren Transkriptionsfaktors durch inhibitorische I $\kappa$ B-Moleküle sowie durch I $\kappa$ B-Kinasen (IKK $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ). Grundlegende Details zur Regulation des I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B Systems durch upstream-Signalkomponenten sowie durch posttranslationale Mechanismen im Verlauf der H. pylori Infektion sind noch wenig verstanden.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

**Regulation des Lipid-raft Proteins NTAL in Epithelzellen**

Eukaryotische Zellen weisen eine spezielle Phospholipid/Cholesterol-Komposition in der Plasmamembran auf, die Lipid-rafts bezeichnet wird. In den Lipid-rafts werden wichtige Signalprozesse der Zelle gesteuert. Des weiteren sind in der Infektion von Epithelzellen mit dem humanpathogenen Mikroorganismus Helicobacter pylori, der das Magenepithel kolonisiert und in Patienten chronische Entzündungen sowie Neoplasien verursacht, Lipid-rafts an der

---

Aktivierung von Signalprozessen beteiligt. Unterschiedliche signalübertragende Proteine werden in die Lipid-rafts rekrutiert wie z.B. Tyrosinkinase Rezeptoren, G-Protein gekoppelte Rezeptoren sowie heterotrimer G-Proteine.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann  
**Projektbearbeiter:** Prof. Dr. Michael Naumann; PD Dr. Thilo Kähne  
**Förderer:** EU; 01.04.2007 - 31.03.2011

**Stimulus-dependent molecular processes in cells**

The main scientific objective in this program is the studying of cell behaviour and cell properties by applying microsystems technology. This is done by developing novel integrated measurement techniques implemented on-chip. Intercellular communication between surface-attached cells (with control of the cell environment by microfluidic technologies) in microfluidic flow-through systems (cell size, shape, optical properties, dielectric properties and other physical parameters) are part of the study. Applications of this work are found in disease research, cell separation, cell culture control, toxicology.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann  
**Kooperationen:** Institut für Immunologie, Institut für Molekularbiologie und Medizinische Chemie, Institut für Pathologie  
**Förderer:** Haushalt; 01.09.2004 - 31.08.2007

**Zelldissoziation und Dysregulation von adherens junction Proteinen im Helicobacter pylori-infizierten Magenepithel**

Ziel der Untersuchungen ist die Identifizierung der Signalprofile, die zur Regulation von Zelldissoziation und Zellmotilität im H. pylori-infizierten Magenepithel führen. Besonderes Augenmerk liegt auf den Mechanismen der H. pylori-induzierten Aktivierung des c-Met Rezeptors im Hinblick auf die Regulation der adherens junction Proteine: E-Cadherin, alpha-, beta-, gamma-Catenin und die Rolle neuer Modulatoren der Zelldissoziation (z.B. IQGAP-1). Neben neuen Einblicken in die molekularen Mechanismen der H. pylori-induzierten Pathogenese im Magen, sollen die Untersuchungen zur Entwicklung neuer therapeutischer und/oder diagnostischer Strategien beitragen.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Michael Naumann  
**Förderer:** DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

**Zell-Zell-Kommunikation in Nerven- und Immunsystem: Topologische Organisation von Signalwegen**

Intention des Graduiertenkollegs ist es, molekulare Mechanismen der zellulären Kommunikation und Signaltransduktion in Immun- und Nervensystem zu untersuchen und Kollegiaten durch fachübergreifende Ausbildung zur Spitzenforschung auf diesem Gebiet zu qualifizieren. Das Kolleg stützt sich dabei auf das Potential der vor Ort etablierten international sichtbaren Forschungsschwerpunkte Immunologie und Neurowissenschaften. Insgesamt werden 14 Projekte gefördert, die sich mit (1) molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Zellen des Immunsystems, (2) Immunantwortmechanismen in Epithelzellen, (3) chemischen Synapsen als Schlüsselstrukturen der Kommunikation zwischen Nervenzellen sowie (4) weiteren molekularen Kommunikationsmechanismen zwischen Zellen des Nervensystems befassen.

## 5. Veröffentlichungen

**Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften**

**Arnold, Ralf; Neumann, Manfred; König, Wolfgang**

Peroxisome proliferator-activated receptor-[gamma] agonists inhibit respiratory syncytial virus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 in human lung epithelial cells

In: Immunology. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 121.2007, 1, S. 71-81; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.674]

**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-[beta]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]

**Bernstein, Hans-Gert; Bukowska, Alicja; Dobrowolny, Henrik; Bogerts, Bernhard; Lendeckel, Uwe**

Cathepsin K and schizoprenia. Letters to the editor

In: Synapse. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 61.2007, 4, S. 252-253; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2.870]

**Bertram, Iris; Bernstein, Hans-Gert; Lendeckel, Uwe; Bukowska, Alicja; Dobrowolny, Henrik; Keilhoff, Gerburg; Kanakis, Dimitrios; Mawrin, Christian; Bielau, Hendrik; Falkai, Peter; Bogerts, Bernhard**

Immunohistochemical evidence for impaired neuregulin-1 signaling in the prefrontal cortex in schizophrenia and in unipolar depression

In: New York Academy of Sciences: Annals of the New York Academy of Sciences. - Boston, Mass. : Blackwell, Bd. 1096.2007, S. 147-156; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1.930]

**Bimczok, Diane; Döll, Susanne; Rau, Henriette; Goyarts, Tanja; Wundrack, Nicole; Naumann, Michael; Dänicke, Sven; Rothkötter, Hermann-Josef**

The Fusarium toxin deoxynivalenol disrupts phenotype and function of monocyte-derived dendritic cells in vivo and in vitro

In: Immunobiology. - Jena [u.a.]: Elsevier, Bd. 212.2007, 8, S. 655-666; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1.867]

**Bimczok, Diane; Rau, Henriette; Wundrack, Nicole; Naumann, Michael; Rothkötter, Hermann-Josef; McCullough, Kenneth; Summerfield, Artur**

Cholera toxin promotes the generation of semi-mature porcine monocyte-derived dendritic cells that are unable to stimulate T cells

In: Veterinary research. - Paris: Ed.Scientifiques Elsevier, Bd. 38.2007, 4, S. 597-612; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.152]

**Goette, Andreas; Bukowska, Alicja; Lendeckel, Uwe**

Non-ion channel blockers as anti-arrhythmic drugs (reversal of structural remodeling)

In: Current opinion in pharmacology. - London: Elsevier, Bd. 7.2007, 2, S. 219-224; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6.916]

**Goette, Andreas; Lendeckel, Uwe; Kuchenbecker, Anja; Bukowska, Alicja; Peters, Brigitte; Klein, Helmut U. ; Huth, Christof; Röcken, Christoph**

Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine

In: Heart. - London: BMJ Publ. Group, Bd. 93.2007, 9, S. 1056-1063; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.708]

**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]

**Lippert, E. ; Falk, W. ; Bataille, F. ; Kähne, Thilo; Naumann, Michael; Goeke, M. ; Herfarth, H. ;**

**Schoelmerich, J. ; Rogler, G.**

Soluble galectin-3 is a strong, colonic epithelial-cell-derived, lamina propria fibroblast-stimulating factor

In: Gut. - London: BMJ Publishing Group, Bd. 56.2007, 1, S. 43-51; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 9.002]

**Naumann, Michael**

Control of the NF- $\kappa$ B inhibitor I $\kappa$ B $\alpha$  in pathogen infection

In: Biochemical Society: Biochemical Society transactions. - London: Portland Pr., Bd. 35.2007, 2, S. 267-269;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3.099]

**Neumann, Manfred; Naumann, Michael**

Beyond I $\kappa$ Bs: alternative regulation of NF- $\kappa$ B activity

In: Federation of American Societies for Experimental Biology: The FASEB journal. - Bethesda, Md. : FASEB, Bd. 21.2007, 11, S. 2642-2654; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6.721]

**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- $\beta$ 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]

**Röcken, Christoph; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Diebler, Eva; Lendeckel, Uwe; Pross, Matthias; Carl-McGrath, Stacy; Ebert, Matthias P. A.**

The angiotensin II/angiotensin II receptor system correlates with nodal spread in intestinal type gastric cancer

In: Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. - Baltimore, Md. : AACR, Bd. 16.2007, 6, S. 1206-1212;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4.289]

**Schweitzer, Katrin; Bozko, Przemyslaw M. ; Dubiel, Wolfgang; Naumann, Michael**

CSN controls NF- $\kappa$ B by deubiquitylation of I $\kappa$ B $\alpha$

In: European Molecular Biology Organization: The EMBO journal. - London: Nature Publ. Group, Bd. 26.2007, 6, S. 1532-1541; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10.086]

**Stork, Björn; Neumann, Konstantin; Goldbeck, Ingo; Alers, Sebastian; Kähne, Thilo; Naumann, Michael; Engelke, Michael; Wienands, Jürgen**

Subcellular localization of Grb2 by the adaptor protein Dok-3 restricts the intensity of Ca<sup>2+</sup> signaling in B cells

In: European Molecular Biology Organization: The EMBO journal. - London: Nature Publ. Group, Bd. 26.2007, 4, S. 1140-1149; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10.086]

**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]

#### ***Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen***

**Jacobs, Thomas; Gomide, Andreza; Kähne, Thilo; Kienle, Achim; Naumann, Michael; Hauptmann, Peter**

Micro fluidic biosensor system based on quartz crystal resonators for fast online adherent cell proliferation and stimulation analysis

In: IEEE sensors 2007 conference, S. 720-723

#### ***Herausgeberschaften***

**Hooper, Nigel M. ; Lendeckel, Uwe**

Intramembrane-Cleaving Proteases (I-CLiPs). - Proteases in Biology and Disease; 6; Dordrecht: Springer; X, 142 S; 235 mm x 155 mm, 2007

#### ***Buchbeiträge***

**Goette, Andreas; Lendeckel, Uwe; Klein, Helmut U.**

Elektrophysiologie und Pathophysiologie von Vorhofflimmern

In: Vorhofflimmern, Vorhofflattern. - Darmstadt: Steinkopff, S. 39-73, 2007