

Forschungsbericht 2008

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: Prof. Dr. Matthias Gunzer

Projektbearbeiter: Dr. Gabriella Orlando

Förderer: DFG; 01.10.2007 - 30.09.2010

Die Rolle des Endocannabinoidsystems bei der Steuerung der Migration und neuronalen Kontaktaufnahme von Mikroglia bei ischämischer Gewebeschädigung im ZNS

Akute zerebrale Durchblutungsstörungen, die mit Substanzverlust im Gehirn einhergehen, werden als Schlaganfall bezeichnet und sind die dritthäufigste Todesursache in den westlichen Industrienationen. Studien aus unseren Arbeitsgruppen zeigen, dass Mikroglia, spezielle Phagozyten des Gehirns, in der frühesten Phase eines Schlaganfallmodells eine entscheidende Rolle spielen. Sie können den Untergang von geschädigten Neuronen stark vermindern. Dabei spielt die Ausschüttung von Endocannabinoiden durch die Neuronen sowie die Mikroglia selbst eine wesentliche Rolle. Ziel des vorliegenden Projekts ist es, die biochemischen und zellbiologischen Mechanismen genau zu analysieren, die der Wirkung von Endocannabinoiden auf Mikroglia unter den Bedingungen eines Schlaganfalls zugrunde liegen. Mithilfe von zeitaufgelöster Fluoreszenz- und 2-Photonen Mikroskopie wollen wir die zelluläre Reaktion von Mikroglia direkt nach Eintreten einer ischämischen Schädigung an Gewebemodellen, Hirnschnitten und in schließlich in lebenden Tieren studieren. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Matthias Gunzer

Projektbearbeiter: Dr. Mike Hasenberg

Kooperationen: Dr. Sven Krappmann, Zentrum für Infektionsforschung, Universität Würzburg, Prof. Dr. A. Brakhage, Hans-Knöll Institut Jena

Förderer: DFG; 01.05.2005 - 30.04.2010

Intravital imaging of the interaction of the pathogenic fungus *Aspergillus fumigatus* with cells of the innate and adaptive immune system

A. fumigatus is a saprophytic fungus, which is ubiquitously dispersed in the environment. Since it is constantly producing large amounts of conidia for asexual reproduction, the breathing air contains 1-100 m⁻³ conidia and every individual is constantly inhaling several 100 conidia per day. This rarely causes health problems for immunocompetent persons, as also huge amounts of conidia are easily cleared by cells of the innate immune system. However, the appearance of large cohorts of immunocompromised patients due to clinical intervention, e.g. in transplantation medicine or oncology or due to AIDS has made *A. fumigatus* a major cause of death among these patients in the last two decades. Today, the most fatal form of infection, invasive Aspergillosis (IA), is considered as the number one cause for infectious death in hematological patients. ... [mehr](#)

Projektleiter: Prof. Dr. Matthias Gunzer

Projektbearbeiter: Dr. Cindy Nitschke

Kooperationen: Dr. Kai-Michael Toellner, University of Birmingham, England, Dr. Marie Kosco-Vilbois, NovImmuno S.A., Genf, Schweiz, Dr. Michael Meyer-Hermann, FIAS, Uni Frankfurt

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.02.2007 - 30.12.2009

Mamocell

Today's modelling approaches in Biology and Medicine are widely based on unproven hypotheses, and biological data concerning cellular behaviour in vivo are largely descriptive. This inhibits both the merging process of theoretical and experimental Biology and the understanding of biological systems with medical impact. The aim of this project is to overcome this problem by developing innovative simulation approaches adapted to solving complex biological questions. The simulations are constructed to bridge the gap between single cell behaviour and emerging properties such as highly organised supra-cellular networks with optimised functionality, and gain predictive power by relying on detailed cell mechanics data. The method can be transferred to numerous applications related to large numbers of interacting visco-elastic objects including industrial applications.

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

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 constitutively 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: Dr. Uwe Kölsch

Projektbearbeiter: U. Kölsch

Kooperationen: Dr. Reinhold, Inst. of Immunologie, Otto-von-Guericke University Magdeburg

Förderer: Haushalt; 01.08.2005 - 01.08.2008

Fetomaternale Immunität

Fetomaternal Immunity

Recent investigations have shown that fetal survival depends on the switch of the mother's immune reactivity from TH1 to TH2.

Objective: To identify if different types of TH1/TH2 immune responses have an influence on reproductivity.

Methods: Inbred mouse strains with different TH1/TH2-reactivities (CBA, Balb/C, C57BL/6, DBA1) were crossed and to determine TH1/TH2 imbalance, CD69 upregulation was measured in mixed lymphocyte cultures (MLC) from parental mice and from major histocompatibility complex (MHC) homozygous F2-mice. The number of offspring was analyzed.

Results: CD8+ lymphocytes from TH1-reacting strains were activated to a higher extent when compared to lymphocytes of TH2-reacting strains. In contrast, immune responses between MHC-homozygous F2-animals were balanced. ... [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: Ph D. Jonathan Lindquist

Förderer: EU - Forschungsrahmenprogramm; 01.04.2008 - 31.03.2013

SYBILLA Systems Biology of T-cell Activation in Health and Disease

T-cell activation, whether induced by pathogens or auto-antigens, is a complex process relying on multiple layers of tightly controlled intracellular signalling modules that form an intricate network. Defects in this network can cause severe and chronic disorders such as autoimmune diseases. Although 5% of the population suffer from these diseases, only a few therapeutic treatments are available. To a large extent this is attributed to the lack of systems-level insights, which would provide concepts of how to modulate T-cell activation. The SYBILLA project groups 14 partners from 9 different EU countries, including 3 SMEs. Through a multidisciplinary effort it aims to understand at the systems level, how T-cells discriminate foreign from auto-antigens. Towards this goal, a transgenic mouse system will be used as a tractable physiological model. ... [mehr](#)

Projektleiter: Dr. Annegret Reinhold

Projektbearbeiter: Dr. Mauro Togni, Sibylle Reimann

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.05.2009

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 mildereren Verlauf der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) aufweisen. ... [mehr](#)

Projektleiter: apl. Prof. 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: 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 Signalmodule" 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 Neuronenwachstum 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 Mageneithel 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. Reinhold, Dr. M. Togni

Förderer: DFG; 01.10.2005 - 31.05.2009

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

Bank, Ute; Bohr, Ulrich R. M. ; Reinhold, Dirk; Lendeckel, Uwe; Ansorge, Siegfried; Malfertheiner, Peter; Täger, Michael

Inflammatory bowel diseases: multiple benefits from therapy with dipeptidyl- and alanyl-aminopeptidase inhibitors
In: Frontiers in bioscience. - Tampa, Fla, Bd. 13.2008, 10, S. 3699-3713; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,989]

Bekeredjian-Ding, Isabelle; Doster, Anne; Schiller, Martin; Heyder, Petra; Lorenz, Hanns-Martin; Schraven, Burkhard; Bommhardt, Ursula; Heeg, Klaus

TLR9-activating DNA up-regulates ZAP70 via sustained PKB induction in IgM+ B cells
In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 181.2008, 12, S. 8267-8277; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 6,068]

Beyer, Tilo; Meyer-Hermann, Michael

Cell transmembrane receptors determine tissue pattern stability
In: Physical review letters. - Ridge, NY: American Physical Society, Bd. 101.2008, 14, insges. 4 S.; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 6,944]

Beyer, Tilo; Meyer-Hermann, Michael

Mechanisms of organogenesis of primary lymphoid follicles
In: International immunology. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 20.2008, 4, S. 615-623; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,290]

Börner, Christine; Kraus, Jürgen; Bedini, Andrea; Schraven, Burkhard; Höllt, Volker

T-cell receptor/CD28-mediated activation of human T lymphocytes induces expression of functional [mu]-opioid receptors
In: Molecular pharmacology. - Bethesda, Md. : American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics,

ISSN 0026-895x, Bd. 74.2008, 2, S. 496-504; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 3,622]

Habold, Caroline; Pöhlmann, Angela; Bajbouj, Khuloud; Hartig, Roland; Korkmaz, Kemal S. ; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine

Trichostatin A causes p53 to switch oxidative-damaged colorectal cancer cells from cell cycle arrest into apoptosis
In: Journal of cellular and molecular medicine. - Bucharest: "Carol Davila" Univ. Press, Bd. 12.2008, 2, S. 607-621;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,807]

Klatte, Tobias; Ittenson, Annelore; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Ecke, Martin; Allhoff, Ernst Peter; Böhm, Malte
Pretreatment with interferon-[alpha]2a modulates perioperative immunodysfunction in patients with renal cell carcinoma

In: Onkologie. - Basel: Karger, Bd. 31.2008, 1/2, S. 28-34; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 1,227]

Kölsch, Uwe; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

SIT and TRIM determine T cell fate in the thymus

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 181.2008, 9, S. 5930-5939;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,068]

Neumann, Jens; Sauerzweig, Steven; Rönicke, Raik; Gunzer, Frank; Dinkel, Klaus; Ullrich, Oliver; Gunzer, Matthias; Reymann, Klaus G.

Microglia cells protect neurons by direct engulfment of invading neutrophil granulocytes: a new mechanism of CNS immune privilege

In: The journal of neuroscience. - Washington, DC: Society for Neuroscience, Bd. 28.2008, 23, S. 5965-5975;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 7,490]

Nitschke, Cindy; Garin, Alexandre; Kosco-Vilbois, Marie; Gunzer, Matthias

3D and 4D imaging of immune cells in vitro and in vivo

In: Histochemistry and cell biology. - Berlin: Springer, Bd. 130.2008, 6, S. 1053-1062; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,893]

Posevitz, Vilmos; Arndt, Börge; Krieger, Tina; Warnecke, Nicole; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

Regulation of T cell homeostasis by the transmembrane adaptor protein SIT

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 180.2008, 3, S. 1634-1642;

[Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,068]

Posevitz-Fejfar, Anita; Smida, Michal; Kliche, Stefanie; Hartig, Roland; Schraven, Burkhard; Lindquist, Jonathan

A displaced PAG enhances proximal signaling and SDF-1-induced T cell migration

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 38.2008, 1, S. 250-259; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,662]

Reinhold, Dirk; Bank, Ute; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried; Wrenger, Sabine; Thielitz, Anja; Lendeckel, Uwe; Faust, Jürgen; Neubert, Klaus; Brocke, Stefan

DP IV/CD26, APN/CD13 and related enzymes as regulators of T cell immunity: implications for experimental encephalomyelitis and multiple sclerosis

In: Frontiers in bioscience. - Tampa, Fla, Bd. 13.2008, 6, S. 2356-2363; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,989]

Sasse, Christoph; Bignell, Elaine M. ; Hasenberg, Mike; Haynes, Ken; Gunzer, Matthias; Braus, Gerhard H.

; Krappmann, Sven

Basal expression of the Aspergillus fumigatus transcriptional activator CpcA is sufficient to support pulmonary aspergillosis

In: Fungal genetics and biology. - New York, NY [u.a.]: Academic Press, Bd. 45.2008, 5, S. 693-704; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,121]

Sättler, Muriel B. ; Togni, Mauro; Gadjanski, Ivana; Sühs, Kurt-Wolfram; Meyer, Nadine; Bähr, Mathias; Diem, Ricarda

Strain-specific susceptibility for neurodegeneration in a rat model of autoimmune optic neuritis

In: Journal of neuroimmunology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 193.2008, 1/2, S. 77-86; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,920]

Schneider, Thomas; Becker, Andreas; Ringe, Kerstin; Reinhold, Annegret; Firsching, Raimund; Sabel, Bernhard A.

Brain tumor therapy by combined vaccination and antisense oligonucleotide delivery with nanoparticles

In: Journal of neuroimmunology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 195.2008, 1/2, S. 21-27; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,920]

Schraven, Burkhard; Kalinke, Ulrich

CD28 superagonists: what makes the difference in humans?

In: Immunity. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 28.2008, 5, S. 591-595; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 19,266]

Sokolova, Elena; Hartig, Roland; Reiser, Georg

Downregulation of protease-activated receptor-1 in human lung fibroblasts is specifically mediated by the prostaglandin E2 receptor EP2 through cAMP elevation and protein kinase

In: Federation of European Biochemical Societies: The FEBS journal. - Oxford [u.a.]: Blackwell, Bd. 275.2008, 14, S. 3669-3679; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,396]

Steiner, Johann; Bielau, Hendrik; Brisch, Ralf; Danos, Peter; Ullrich, Oliver; Mawrin, Christian; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard

Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide

In: Journal of psychiatric research. - Oxford [u.a.]: Pergamon Press, Bd. 42.2008, 2, S. 151-157; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 3,710]

Tauzin, Sebastien; Ding, Heidrun; Khatib, Karim; Ahmad, Ishtiaq; Burdevet, Dimitri; Echten-Deckert, Gerhild van; Lindquist, Jonathan; Schraven, Burkhard; Din, Nasir-ud-; Borisch, Bettina; Hoessli, Daniel C.

Oncogenic association of the Cbp/PAG adaptor protein with the Lyn tyrosine kinase in human B-NHL rafts

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 111.2008, 4, S. 2310-2320; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 10,896]

Thielitz, Anja; Ansorge, Siegfried; Bank, Ute; Täger, Michael; Wrenger, Sabine; Gollnick, Harald; Reinhold, Dirk

The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases

In: Frontiers in bioscience. - Tampa, Fla, Bd. 13.2008, 6, S. 2364-2375; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 2,989]

Thielitz, Anja; Reinhold, Dirk; Vetter, Robert W. ; Schultze, Bianca; Wrenger, Sabine; Simeoni, Luca; Ansorge, Siegfried; Neubert, Klaus; Faust, Jürgen; Lindenlaub, Petra; Gollnick, Harald P. M.

Inhibitors of dipeptidyl peptidase IV-like activity mediate antifibrotic effects in normal and keloid-derived skin fibroblasts

In: The journal of investigative dermatology. - New York, NY: Nature Publishing Group, ISSN 0022-202x, Bd.

128.2008, 4, S. 855-866; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 4,829]

Veracini, Laurence; Simon, Valérie; Richard, Véronique; Schraven, Burkhard; Horejsi, Vaclav; Roche, Serge; Benistant, Christine

The Csk-binding protein PAG regulates PDGF-induced Src mitogenic signaling via GM1

In: The journal of cell biology. - New York, NY: Rockefeller Univ. Press, Bd. 182.2008, 3, S. 603-614; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 9,598]

Waibler, Zoe; Sender, Linda Y. ; Merten, Camilla; Hartig, Roland; Kliche, Stefanie; Gunzer, Matthias; Reichardt, Peter; Kalinke, Ulrich; Schraven, Burkhard

Signaling signatures and functional properties of antihuman CD28 superagonistic antibodies

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 3.2008, 3, insges. 13 S.; [Abstract unter URL](#)

Wang, Xiaoqian; Simeoni, Luca; Lindquist, Jonathan; Saez-Rodriguez, Julio; Ambach, Andreas; Gilles, Ernst D. ; Kliche, Stefanie; Schraven, Burkhard

Dynamics of proximal signaling events after TCR/CD8-mediated induction of proliferation or apoptosis in mature CD8+ T cells

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 180.2008, 10, S. 6703-6712; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,068]

Witte, Vanessa; Laffert, Bernd; Gintschel, Patricia; Krautkrämer, Ellen; Blume, Katja; Fackler, Oliver T. ; Baur, Andreas S.

Induction of HIV transcription by Nef involves Lck activation and protein kinase C β raft recruitment leading to activation of ERK1/2 but not NF κ B

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 181.2008, 12, S. 8425-8432; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 6,068]

Wolf, Dietlinde; Witte, Vanessa; Clark, Pat; Blume, Katja; Lichtenheld, Mathias G. ; Baur, Andreas S.

HIV Nef enhances Tat-mediated viral transcription through a hnRNP-K nucleated signaling complex

In: Cell host & microbe. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 4.2008, 4, S. 398-408; [Link unter URL](#)

Wrenger, Sabine; Faust, Jürgen; Mrestani-Klaus, Carmen; Brandt, Wolfgang; Thielitz, Anja; Neubert, Klaus; Reinhold, Dirk

Non-substrate peptides influencing dipeptidyl peptidase IV/CD26 activity and immune cell function

In: Frontiers in bioscience. - Tampa, Fla, Bd. 13.2008, 9, S. 3194-3201; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 2,989]

Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen

Gunzer, Matthias

Migration, cell-cell interaction and adhesion in the immune system

In: Sparking signals, ISBN 978-3-540-73500-7, S. 97-137; [Link unter URL](#), 2008

Lindquist, Jonathan; Schraven, Burkhard

Systems biology of T cell activation

In: Sparking signals, ISBN 978-3-540-73500-7, S. 43-61; [Link unter URL](#), 2008

Niesner, Raluca A. ; Andresen, Volker; Gunzer, Matthias

Intravital two-photon microscopy: focus on speed and time resolved imaging modalities

In: Imaging the immune system. - Oxford: Blackwell Munksgaard, Bd. 221.2008, S. 7-25; [Link unter URL](#)

[Imp.fact.: 10,536]

Simeoni, Luca; Lindquist, Jonathan; Smida, Michal; Witte, Vanessa; Arndt, Börge; Schraven, Burkhard
Control of lymphocyte development and activation by negative regulatory transmembrane adapter proteins
In: Inhibition of immune cell function. - Oxford: Blackwell Munksgaard, Bd. 224.2008, S. 215-228; [Link unter URL](#)
[Imp.fact.: 10,536]

Herausgeberschaften

Baier, Gottfried; Schraven, Burkhard

Sparking signals - kinases as molecular signaltransducers and pharmacological drug targets in inflammation. - Ernst Schering Foundation symposium proceedings; 2007,3; [Link unter URL](#); XIV, 185 S.: Ill., graph. Darst.; 22 cm, 2008
Kongress: Symposium. Ernst Schering Foundation; (Potsdam): 2007.06.20-22
[Literaturangaben]

Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk

Zink - Bedeutung in der ärztlichen Praxis. - Heßdorf-Klebheim: Hartmann, 2008

Dissertationen

Smída, Michal

Biochemical and functional characterization of Fyn-PAG association and its role in T-cell anergy. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2008; [Link unter URL](#); IV, 135 Bl.: graph. Darst.; 30 cm