

# 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:** 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 membrannaher 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

**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. - Auffindung neuer thematischer Forschungsansätze und Trends - Vorbereiten und Organisation vorgesehener Workshops und eines internationalen Symposiums

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Matthias Gunzer

**Projektbearbeiter:** Dr. Gabriella Orlando

**Förderer:** DFG; 01.10.2007 - 30.09.2012

##### **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. Die zellmembrannahen Signalwege, von Endocannabinoiden in Mikroglia induziert, wollen wir biochemisch aufklären. Das Ziel des Projekts ist, durch ein besseres Verständnis der frühesten Phasen eines Schlaganfalls neue therapeutische Konzepte zu entwickeln.

---

**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; 01.10.2008 - 30.09.2010

#### **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<sup>-3</sup> 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. Research of the last 10-15 years on the role of the immune system in IA has shown that phagocytes, especially alveolar macrophages (AM) and neutrophils play a major role in *A. fumigatus* defense. But also the adaptive immune system has been shown to be important for the outcome of IA. The major problem with the previous work is that so far investigation of *A. fumigatus* defense has only been possible "post mortem", i.e. the cells, which have successfully fought an infection or the animals, which have succumbed to it, were not analyzed directly during the process of infection. Therefore, current concepts as to the in vivo events of IA are mainly correlative. Especially in the case of adaptive immunity *A. fumigatus* research has been hampered by the lack of an appropriate model system. In this proposal we intend to close these gaps. In a first project we will analyze the interaction and response of the innate immune system with *A. fumigatus*. Thereby, we will directly observe living cells during their interaction with the fungus under circumstances, where the animal successfully fights or succumbs to an infection. As a completely new approach we will do this by intravital microscopy in living animals. The second project deals with the development of a new *A. fumigatus* strain, which carries a model antigen, that can be recognized by T cells from T cell receptor transgenic mouse lines. This approach allows us to monitor the de novo development of an adaptive immune response in vivo by classical methods such as histology and flow cytometry and also by intravital imaging in the living animal. Thus, these two projects should lead to a completely understanding of the in vivo events leading to the development or fight of IA.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Matthias Gunzer

**Projektbearbeiter:** Dr. Anja Hauser

**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 - 31.05.2010

#### **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:** Prof. Dr. Ingo Schmitz  
**Projektbearbeiter:** Tanja Telieps  
**Förderer:** DFG; 01.10.2008 - 30.04.2011

**Charakterisierung nicht-apoptotischer Funktionen des Apoptose-Modulators c-FLIP**

Apoptose ist essentiell bei der Entwicklung mehrzelliger Organismen sowie im Immunsystem von Vertebraten. Ihre Deregulation ist eng mit dem Auftreten verschiedener Erkrankungen assoziiert. Apoptose kann unter anderem durch sogenannte Todesrezeptoren, deren Aktivität durch intrazelluläre Faktoren reguliert wird, ausgelöst werden. Ein solcher Regulator ist das cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP), das in drei Proteinformen exprimiert wird, die c-FLIPLong, c-FLIPshort und c-FLIPR genannt werden. Die meisten Untersuchungen haben sich bislang auf c-FLIPLong konzentriert, das allerdings eine ambivalente Funktion bei der Apoptoseregulation ausübt und vermutlich sowohl anti- als auch pro-apoptotisch wirken kann. Die Rolle der beiden kurzen Spleißvarianten ist bisher nur sehr unzureichend charakterisiert. Neueste Untersuchungen zeigen, dass Apoptoseregulatoren auch bei nicht-apoptotischen Prozessen, wie z.B. der Proliferation von Zellen, eine wichtige Rolle übernehmen. Im Rahmen dieses Projektes wollen wir klären, ob und durch welche Signalwege c-FLIP nicht-apoptotische Prozesse steuert. Dabei soll vor allem mittels Isoform-spezifischer RNA-Interferenz (RNAi) untersucht werden, ob die drei Isoformen in unterschiedlicher Weise zu solchen nicht-apoptotischen Prozessen beitragen.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ingo Schmitz  
**Projektbearbeiter:** Frida Ewald  
**Förderer:** Deutsche Krebshilfe; 01.01.2010 - 31.12.2012

**Die Rolle von c-FLIP Spleißvarianten in Tumoren der Niere und des Urothels**

Gesteigerte Proliferation und eine verminderte Apoptoserate sind typische Merkmale von entarteten Zellen. c-FLIP Proteine sind bekannt dafür, dass sie Todesrezeptor-vermittelte Apoptose inhibieren, und dass sie in diversen Krebsarten überexprimiert sind, wie z.B. im Urothelkarzinom. Darüber hinaus zeigen einige Krebsarten, etwa Nierenkarzinome, eine starke Resistenz gegenüber herkömmlichen Tumortherapien, könnten aber gut auf immun-basierte Therapien ansprechen, die u.a. durch Todesrezeptor-induzierte Apoptose vermittelt werden. Im Rahmen dieses Projekts wollen wir untersuchen, ob und inwieweit c-FLIP eine Rolle in der Therapieresistenz des Nierenzell- bzw. des Harnblasenkarzinoms spielt.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ingo Schmitz  
**Projektbearbeiter:** Tanja Telieps  
**Förderer:** Sonstige; 01.10.2009 - 30.09.2011

**Wechselwirkungen zwischen CD95-induzierter Apoptose und Transkriptionsfaktoren der NFkB Familie als Ursache von Autoimmunität am Beispiel von Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA)**

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) ist die häufigste rheumatische Erkrankung im Kindesalter und führt in schweren Fällen zu dauerhaften Behinderungen. Hauptmerkmal der JIA ist eine Arthritis. Hierbei strömen Immunzellen in das Gelenk und verursachen eine Entzündung. Bei gesunden Personen werden in den Gelenkraum einströmende Immunzellen mittels Apoptose, einer Form des programmierten Zelltods, vernichtet. Bei JIA dagegen können die Zellen im Gelenkraum überdauern und eine arthritische Entzündung verursachen. Im Immunsystem allgemein ist CD95-vermittelte Apoptose von zentraler Bedeutung. Unsere Voruntersuchungen zeigten eine aberrante Spaltung des initial aktivierten Enzyms im CD95-Signalweg, nämlich der Caspase-8. Ziel des Projekts ist es die Ursache für die alterierte Caspase-8 Spaltung zu identifizieren.

---

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold  
**Förderer:** EU - Forschungsrahmenprogramm; 20.01.2009 - 31.12.2011

**IL-16-vermittelte Wirkung von neuen DP IV- und APN-Inhibitoren sowie die Funktion von Th17-Zellen im Tiermodell der Multiplen Sklerose**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine der häufigsten Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) insbesondere junger Erwachsener. Aufgrund des meist frühen Krankheitsbeginns um das 30. Lebensjahr und ihres unvorhersagbaren, oft lebenslangen Verlaufes, ist die MS nicht nur eine individuell extrem belastende Erkrankung, sondern stellt auch ein sozialmedizinisch und ökonomisch relevantes Problem dar. Verschiedene Arbeitsgruppen wiesen in den letzten Jahren eindeutig nach, dass die Dipeptidylpeptidase IV (DP IV, CD26), die Aminopeptidase N (APN, CD13) und/oder andere DP

IV- bzw. APN-ähnliche Peptidasen (DP2, DP8, DP9, cAAP) an der Immunregulation T-Zell-vermittelter Autoimmunerkrankungen, wie der MS beteiligt sind. Im Tiermodell der MS, der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), konnte im Rahmen von PharmaMD gezeigt werden, dass eine Therapie mit neuartigen, in den letzten Jahren an der IMTM GmbH entwickelten, dualen Inhibitoren der DP IV- und APN-Enzymaktivität den Schweregrad dieser Erkrankung signifikant vermindert. Die Wirkung dieser Immuntherapie wurde bisher über die Induktion des immunsuppressiven Zytokins TGF- $\beta$ 1 und die Aktivierung CD4+CD25+ regulatorischer T-Zellen (Treg) diskutiert. Neuere Daten unserer Arbeitsgruppe belegen darüber hinaus die Inhibitor-vermittelte Induktion des immunmodulierenden Zytokins Interleukin-16 (IL-16) und die Hemmung Interleukin-17 (IL-17)-produzierender autoreaktiver Th17-Zellen. Im Rahmen des vorliegenden Forschungsvorhabens sollen diese Wirkmechanismen der kombinierten Hemmung der enzymatischen Aktivitäten von DP IV und APN im Tiermodell der chronischen EAE der Maus, weiter aufgeklärt werden. Dazu sind Untersuchungen vorgesehen: 1.) zur Optimierung der Therapie der chronischen EAE an SJL/J-Mäusen mit ausgewählten dualen DP IV/APN-Inhibitoren; 2.) zum Einfluss der Therapie der chronischen EAE mit diesen Inhibitoren auf: a) die Produktion des immunmodulierenden Zytokins IL-16 in vivo; b) die Expression und Funktion CD4+CD25+ regulatorischer T-Zellen, welche eine Unterdrückung der Autoimmunität bewirken; c) die Produktion des immunsuppressiven Zytokins TGF- $\beta$ 1 und d) die IL-17-Produktion und Expression autoreaktiver Th17-Zellen; 3.) zum molekularen Mechanismus der DP IV/APN-Inhibitor-induzierten IL-16-Induktion in vitro.

---

**Projektleiter:** PD Dr. Ursula Bommhardt

**Projektbearbeiter:** Doktorand/in N.N.

**Kooperationen:** Dr. Martin Heine, IfN

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

**Die Funktion von NMDA-Rezeptoren bei der Reifung und Aktivierung von T-Zellen**

Ionotrope Glutamatrezeptoren vom NMDA-Typ sind zentrale Schalter neuronaler Plastizität und Exzitotoxizität. Ihre immunmodulatorische Funktion ist zurzeit jedoch weitgehend unbekannt. Wir wollen die Verteilung, Signalgebung und Funktion von NMDA-Rezeptoren bei Aktivierungs- und Differenzierungsprozessen von Thymozyten und T-Zellen aufklären. Wir gehen davon aus, durch die Bearbeitung des vorliegenden Projektes wichtige Erkenntnisse zur neuroimmunologischen Kommunikation bei neuronalen und autoimmunen Erkrankungen zu erhalten.

---

**Projektleiter:** Dr. Roland Hartig

**Förderer:** DFG; 11.01.2007 - 10.01.2012

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

Der Kontakt mit Antigenen 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. Der genaue Ablauf, wann und wie Lck während der T-Zell-Stimulation aktiviert wird, ist jedoch immer noch nicht eindeutig geklärt. Ziel des vorliegenden Forschungsprojektes ist daher, die stimulus-induzierte Aktivierung von Lck in lebenden immunkompetenten Zellen zu untersuchen. Hierzu sollen mittels optischer Analyse dynamische Konformationsänderungen von Lck visualisiert und Interaktionen zwischen signalübertragenden Proteinen untersucht werden.

---

**Projektleiter:** Dr. Stefanie Kliche

**Kooperationen:** URZ

**Förderer:** DFG; 01.10.2005 - 31.03.2010

**GRK1167 TP10 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 adapter 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 1- and 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 1- and 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. In addition, chemokine-mediated adhesion of T lymphocytes, is also crucial for the interaction with endothelial cells and the subsequent chemotaxis to secondary lymphatic organs (T cell homing). Our preliminary work indicates that the ADAP/SKAP55/RIAM module is also involved in CXCR4-mediated migration. In the present study, we want to examine the role of the ADAP/SKAP55/RIAM module for CXCR4-mediated T cell adhesion, polarization, and migration.

---

**Projektleiter:** Dr. Stefanie Kliche

**Projektbearbeiter:** Kliche/Schraven

**Förderer:** DFG; 01.04.2010 - 30.09.2014

**GRK1167 TP11: Die Rolle des ADAP/SKAP55/RIAM-Moduls bei der CXCR4-vermittelten Adhäsion und Migration von T-Zellen**

Zweite Förderperiode des Teilprojektes 11 des Graduiertenkollegs 1167 Zell-Zell-Kommunikation in Nerven- und Immunsystem: topologische Organisation von Signalwegen (Sprecher: Prof. Dr. M. Naumann und Prof. Dr. E. Gundelfinger) zum Thema: Die Rolle des ADAP/SKAP55/RIAM-Moduls bei der CXCR4-vermittelten Adhäsion und Migration von T-Zellen (Kliche/Schraven).

---

**Projektleiter:** Dr. Stefanie Kliche

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

**SFB854 TP10 Inside-out/Outside-in signaling of integrins in the immunological and the neuronal synapse**

Integrin-mediated signaling processes are essential for the formation and functionality of both, immunological and neuronal synapses. In this project, we are focusing on the relationship between the novel serine/threonine kinase Ndr2 (nuclear Dbf2 2) and adapter protein complexes in immune cells that are important for integrin-dependent signaling pathways and T cell activation. Moreover, to determine the principles of these integrin-mediated signaling processes we investigate the function of adapter proteins and their interplay with Ndr2 at the neuronal synapse.

---

**Projektleiter:** Dr. Stefanie Kliche

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

**SFB854 TP12 Formation and membrane recruitment of the ADAP/SKAP55-complex**

The aim of this project is to address the molecular basis of complex formation and membrane association of the two cytosolic adapter proteins ADAP and SKAP55, two key molecules for integrin-dependent T-cell adhesion. The contribution of individual interaction and lipid-binding domains of these adapter proteins for complex formation will be probed in vitro and their respective functionality in vivo will be analyzed in cell culture and mouse models.

---

**Projektleiter:** Dr. Annegret Reinhold

**Projektbearbeiter:** Dr. Mauro Togni

**Förderer:** DFG; 01.09.2009 - 31.08.2012

**Der ADAP/SKAP-HOM-Komplex und seine Rolle bei der Adhäsion und Migration antigenpräsentierender Zellen**

Das erstmals von unserer Arbeitsgruppe beschriebene Molekül SKAP-HOM (Src kinase-associated phosphoprotein of 55 kDa homologue) zählt zu den zytosolischen Adapterproteinen ebenso wie sein physiologischer Interaktionspartner ADAP (adhesion and degranulation promoting adaptor protein). Wir konnten zeigen, dass dendritische Zellen (DC) der SKAP-HOM-defizienten Mäuse verstärkt in vivo und in vitro migrieren, weniger adhären, verzögert Konjugate mit T-Zellen bilden und in vivo antigenspezifische T-Zellen schlechter aktivieren. Zur Rolle von ADAP in antigenpräsentierenden Zellen liegen bisher keine Daten vor. Im Rahmen des beantragten Forschungsvorhabens

werden deshalb zur detaillierten Untersuchung der Rolle des Adapterproteinkomplexes ADAP/SKAP-HOM in dendritischen Zellen folgende Schwerpunkte gesetzt:

1. Rolle von ADAP bei der Stimulation von DC über Toll-like Rezeptoren, ITAM-assoziierte Rezeptoren und CD11c-Integrine,
2. Auswirkungen der ADAP-Defizienz auf die Funktionen der DC,
3. Charakterisierung des ADAP/SKAP-HOM-Komplexes in DC.

Die Ergebnisse sollen der Aufschlüsselung essentieller Signaltransduktionsprozesse bei der Immunantwort dienen und neue Optionen für die therapeutische Beeinflussung von Immunreaktionen aufzeigen.

---

**Projektleiter:** Dr. Luca Simeoni

**Projektbearbeiter:** Varma Raddicherla

**Förderer:** DFG; 01.04.2010 - 30.09.2014

**Analysis of signaling events regulating immune cell activation.**

We have successfully demonstrated that the transmembrane adaptor SIT inhibits TCR-mediated signals required for (i) thymocyte selection, (ii) peripheral T-cell homeostasis, and (iii) peripheral T-cell functions. Additionally, we have shown that loss of SIT enhances the susceptibility to develop spontaneous or experimentally induced autoimmune diseases. We have also shown that SIT and the structurally related molecules TRIM and LAX functionally overlap. Whereas SIT and TRIM represent two negative regulators that together set the signaling threshold for positive selection, SIT and LAX cooperatively inhibit the expansion of peripheral CD4+ T cells and limit autoimmunity. In summary, our studies have demonstrated that transmembrane adaptor molecules represent critical regulators in lymphocyte biology that possess redundant functions. We have further investigated how transmembrane adaptors regulate TCR-mediated signaling. We found that SIT inhibits proximal TCR signaling and the Akt-Foxo pathway, thus suppressing T-cell proliferation. On the basis of these findings, we propose (i) the further characterization of how SIT regulates proximal TCR signaling and (ii) the investigation of the functional redundancy between SIT/TRIM and SIT/LAX at a molecular level.

---

**Projektleiter:** Dr. Luca Simeoni

**Projektbearbeiter:** Mateusz Poltorak

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

**Regulation des Ras-Erk-Signaltransduktionsmoduls in T-Zellen.**

Die räumliche und zeitliche Regulation der Ras-Erk-Kaskade ist für die Initiierung vieler zellulärer Prozesse von Bedeutung. T-Zellen exprimieren zwei Aktivatoren des Ras-Erk-Pfades, RasGRP1 und Sos1. Das aktuelle Modell der Ras-Aktivierung in T-Zellen, das auf Daten aus Maus-Thymozyten, lymphoiden Zelllinien sowie in silico Simulationen basiert, postuliert, dass RasGRP1 und Sos1 für die optimale Aktivierung von Ras nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors kooperieren müssen. Unsere eigenen Daten zeigen jedoch, dass in primären humanen T-Zellen nur RasGRP1 nicht jedoch Sos1 für die Ras-Aktivierung benötigt wird. Angesichts der zentralen Rolle von Ras für die T-Zell-Antwort, soll in TP19 die Aktivierung der Ras-Erk-Kaskade in primären menschlichen T-Zellen im Detail charakterisiert werden. Zusätzlich soll die Dynamik und Regulation der Ras-Erk-Kaskade untersucht werden. Die gewonnenen Daten sollen auch für eine mathematische Modellierung der T-Zell-Aktivierung genutzt werden

---

**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. To further assess the role of SIT and TRIM in T-cell, we established SIT-TRIM double knock-out (dKO) mice. Thymus development is markedly altered in the absence of SIT and TRIM and represents in part a

magnification of the defects observed in SIT<sup>-/-</sup> mice. When crossed into the H-Y TCR transgenic mice, most of positive selection is diverted to negative selection. Thus, it appears that SIT and TRIM together negatively regulate the TCR-mediated signalling threshold required for positive selection. The aim of this project is to study the molecular mechanisms of SIT and TRIM redundancy in fine tuning signals emanating from the TCR

---

**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. Interestingly, the adaptors NTAL, LAT and LAX might share redundant functions as together they possess 14 Grb2-binding site. Through our participation in the modeling project, it came to our attention that also the function of the cytoplasmic adaptor Grb2 in antigen receptor-mediated signaling is not clearly understood. On the basis of these findings, we propose (i) the characterization of Grb2 function in antigen receptor (in particular TCR) signalling and (ii) the investigation of the functional redundancy of Grb2-binding NTAL, LAT and LAX in immune cells.

---

**Projektleiter:** Ph D. Jonathan Lindquist

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

**Molekulare Mechanismen, die die Aktivierung der Src Tyrosinkinase Fyn in T-Lymphozyten regulieren - SFB-854**

Die Tyrosinkinasen der Src-Familie (SFKs) wie Fyn sind für viele zelluläre Prozesse von großer Bedeutung. Da eine Fehlfunktion dieser Kinasen bei der Onkogenese und bei T-Zell vermittelten Erkrankungen eine Rolle spielt, ist es von größter Wichtigkeit ihre Regulation zu verstehen. Die Aktivierung der SFKs erfolgt durch Autophosphorylierung, während ihre Inhibition durch die carboxy-terminale Src-Kinase (Csk) vermittelt wird, die den C-Terminus phosphoryliert. Wir haben kürzlich eine neue hyperaktive Konformation von Fyn entdeckt, die durch zweifache Phosphorylierung, am Y214 in der SH2-Domäne und am C-Terminus erfolgt. Wir wollen nun charakterisieren wie diese Modifikation die Funktion von Fyn reguliert und die T-Zellantwort beeinflusst.

---

**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. While investigating proximal signaling events in anergic T-cells, we also serendipitously observed the strong induction of a 120 kDa protein on Western blots. Since no known isoforms of the antigen exist, we isolated this protein and have identified it as a novel Ras GTPase-activating protein (GAP). Our aim is to characterize this new inducible-GAP (named IGAP).

---

**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. Data will be validated in human T-cells and a humanised mouse model for multiple sclerosis. SYBILLA will develop technological and mathematical tools to generate and integrate high-density quantitative data describing T-cell activation.

Proteomics, transcriptomics, metabolomics, imaging and multiplexed biochemical techniques will be applied to obtain holistic maps of T-cell signalling networks and to achieve a quantitative understanding of the network and its regulation in response to different inputs. Building upon our existing network model, constant iterations will be used to develop more robust dynamic

models to describe the network's response to perturbations. This will culminate in the generation of a Virtual T-Cell, allowing computer simulation to refine the predictability of physiological and pathophysiological reactions. SYBILLA's impact on EU biopharmaceutical competitiveness will be enormous through identification of new pharmacologic targets, optimised prediction of immunomodulatory drug efficacy, discovery of new concerted biomarkers and improvement of personalised medication for treating autoimmune diseases.

## 5. Veröffentlichungen

### **Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften**

**Baygi, Modjtaba Emadi; Soheili, Zahra Soheila; Schmitz, Ingo; Sameie, Shahram; Schulz, Wolfgang A.**

Snail regulates cell survival and inhibits cellular senescence in human metastatic prostate cancer cell lines  
In: Cell biology and toxicology. - Dordrecht [u.a.]: Springer, Bd. 26.2010, 6, S. 553-567; [Link unter URL](#); 2010  
[Imp.fact.: 1,746]

**Berndt, Uta; Philipsen, Lars; Bartsch, Sebastian; Hu, Yuqin; Röcken, Christoph; Wiedenmann, Bertram; Hämmerle, Marcus; Rösch, Thomas; Sturm, Andreas**

Comparative Multi-Epitope-Ligand-Cartography reveals essential immunological alterations in Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinoma  
In: Molecular cancer. - London: Biomed Central, Bd. 9.2010, 177, insges. 10 S.; [Abstract unter URL](#); 2010

**Bimczok, Diane; Verdonck, Frank; Hartig, Roland; Cox, Eric; Rothkötter, Hermann-Josef**

Primary porcine CD11R1+ antigen-presenting cells isolated from small intestinal mucosa mature but lose their T cell stimulatory function in response to cholera toxin treatment  
In: Veterinary immunology and immunopathology. - Amsterdam: Elsevier Scientific Publ. Co., Bd. 134.2010, 3/4, S. 239-248; [Link unter URL](#); 2010  
[Imp.fact.: 1,963]

**Bommhardt, Ursula**

Hedgehog signalling in T-cell development: A non-redundant role for Gli1  
In: Cell cycle. - Georgetown, Tex. : Landes Bioscience, Bd. 9.2010, 22, S. 4428; [Link unter URL](#); 2010  
[Imp.fact.: 4,087]

**Brandt, Simone; Ellwanger, Kornelia; Beuter-Gunia, Cornelia; Schuster, Marc; Hausser, Angelika; Schmitz, Ingo; Beer-Hammer, Sandra**

Sly2 targets the nuclear SAP30/HDAC1 complex  
In: The international journal of biochemistry & cell biology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 42.2010, 9, S. 1472-1481; [Link unter URL](#); 2010  
[Imp.fact.: 4,887]

**Bruns, Sandra; Kniemeyer, Olaf; Hasenberg, Mike; Amanianda, Vishukumar; Nietzsche, Sandor; Thywißen, Andreas; Jeron, Andreas; Latgé, Jean-Paul; Brakhage, Axel A. ; Gunzer, Matthias**

Production of extracellular traps against *Aspergillus fumigatus* in vitro and in infected lung tissue is dependent on

invading neutrophils and influenced by hydrophobin RodA

In: Public Library of Science: PLoS pathogens. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2010, 4, insges. 18 S.; [Abstract unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 8,978]

**Conrad, Karsten; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Dörner, Thomas**

Profiling of rheumatoid arthritis associated autoantibodies

In: Autoimmunity reviews. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 9.2010, 6, S. 431-435; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 6,368]

**Garin, Alexandre; Meyer-Hermann, Michael; Contie, Mathias; Figge, Marc Thilo; Buatois, Vanessa; Gunzer, Matthias; Toellner, Kai-Michael; Elson, Greg; Kosco-Vilbois, Marie H.**

Toll-like receptor 4 signaling by follicular dendritic cells is pivotal for germinal center onset and affinity maturation

In: Immunity. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 33.2010, 1, S. 84-95; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 20,589]

**Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk**

Zinc: a complementary factor in the treatment of chronic hepatitis C? (Review)

In: Molecular medicine reports. - Athens: Spandidos Publ., Bd. 3.2010, 3, S. 371-375; [Abstract unter URL](#); 2010

**Nishanth, Gopala; Sakowicz-Burkiewicz, Monika; Händel, Ulrike; Kliche, Stefanie; Wang, Xiaoqian; Naumann, Michael; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk**

Protective toxoplasma gondii-specific T-cell responses require T-cell-specific expression of protein kinase C-theta

In: Infection and immunity. - Washington, DC: Soc., Bd. 78.2010, 8, S. 3454-3464; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,205]

**Rieke, Cornelia; Kähne, Thilo; Schweitzer, Katrin; Schraven, Burkhard; Wienands, Jürgen; Engelke, Michael; Naumann, Michael**

Non-T cell activation linker regulates ERK activation in Helicobacter pylori-infected epithelial cells

In: Cellular signalling. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 22.2010, 3, S. 395-403; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,094]

**Roggenbuck, Dirk; Conrad, Karsten; Reinhold, Dirk**

High sensitive detection of double-stranded DNA antibodies by a modified Crithidia luciliae immunofluorescence test may improve diagnosis of systemic lupus erythematosus

In: Clinica chimica acta. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 411.2010, 21/22, S. 1837-1838; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,535]

**Rubio, Ignacio; Grund, Stefan; Song, Shu-Ping; Biskup, Christoph; Bandemer, Sabine; Fricke, Melanie; Förster, Martin; Graziani, Andrea; Wittig, Ute; Kliche, Stefanie**

TCR-induced activation of Ras proceeds at the plasma membrane and requires palmitoylation of N-Ras

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 185.2010, 6, S. 3536-3543;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,646]

**Ryan, Marnie A. ; Nattamai, Kalpana J. ; Xing, Ellen; Schleimer, David; Daria, Deidre; Sengupta, Amitava; Köhler, Anja; Liu, Wei; Gunzer, Matthias; Jansen, Michael; Ratner, Nancy; Le Cras, Timothy D. ; Waterstrat, Amanda; Zant, Gary van; Cancelas, Jose A. ; Zheng, Yi; Geiger, Hartmut**

Pharmacological inhibition of EGFR signaling enhances G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization

In: Nature medicine. - New York, NY: Nature Publ. Co., Bd. 16.2010, 10, S. 1141-1146; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 27,136]

**Swamy, Mahima; Siegers, Gabrielle M; Fiala, Gina J; Molnar, Eszter; Dopfer, Elaine P; Fisch, Paul; Schraven, Burkhard; Schamel, Wolfgang W. A.**

Stoichiometry and intracellular fate of TRIM-containing TCR complexes

In: Cell communication and signaling. - London: Biomed Central, Bd. 8.2010, insges. 10 S.; [Abstract unter URL](#); 2010

**Sylvester, Marc; Kliche, Stefanie; Lange, Sabine; Geithner, Sabine; Klemm, Clementine; Schlosser, Andreas; Großmann, Arndt; Stelzl, Ulrich; Schraven, Burkhard; Krause, Eberhard; Freund, Christian**

Adhesion and degranulation promoting adapter protein (ADAP) is a central hub for phosphotyrosine-mediated interactions in T cells

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 5.2010, 7, insges. 11 S.; [Abstract unter URL](#); 2010 [Imp.fact.: 4,351]

**Tegtmeyer, Nicole; Hartig, Roland; Delahay, Robin M. ; Rohde, Manfred; Brandt, Sabine; Conradi, Jens; Takahashi, Seiichiro; Smolka, Adam J. ; Sewald, Norbert; Backert, Steffen**

A small fibronectin-mimicking protein from bacteria induces cell spreading and focal adhesion formation

In: The journal of biological chemistry. - Bethesda, Md. : ASBMB, Bd. 285.2010, 30, S. 23515-23526; [Link unter URL](#); 2010 [Imp.fact.: 5,328]

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

**Reichardt, Peter; Dornbach, Bastian; Gunzer, Matthias**

APC, T cells, and the immune synapse

In: Immunological synapse. - Berlin: Springer, ISBN 978-3-642-03857-0, S. 229-249; [Link unter URL](#), 2010; 2010 [Imp.fact.: 4,160]

### ***Artikel in Fachzeitschriften der Industrie, Gesellschaften, Verbände etc.***

**Höfer, Thomas; Lindquist, Jonathan; Schraven, Burkhard; Schamel, Wolfgang**

Exploring the immune system - systems biology research networks in quest for new therapy options

In: Systembiologie.de. - Heidelberg: Dt. Krebsforschungszentrum, Abt. Theoret. Bioinformatik, 1, S. 51-55; [Link unter URL](#), 2010; 2010

### ***Dissertationen***

**Drewes, Thomas**

Cross-talk of protein kinase B (PKB/Akt) with the transcription factor NFAT and the Src kinase Fyn in T lymphocytes. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2010; [Link unter URL](#); III, 116 S.: graph. Darst.; 2010

**Lapp, Benjamin Thabo**

Untersuchungen zur Funktion der Proteinkinase B (PKB/Akt) bei der Migration und Adhäsion von Maus-Lymphozyten. - Magdeburg, Univ., Medizin. Fakultät, Diss., 2010; 103 Bl.: III., graph. Darst.; 2010