

INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE INNERE MEDIZIN

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13227, Fax +49 (0)391 67 13312
Naumann@med.ovgu.de

1. Leitung

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

2. Hochschullehrer

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

3. Forschungsprofil

- Entzündung und Neoplasie
- Differenzierung und NF- κ B
- COP9 Signalosom
- NF- κ B und *Helicobacter pylori* Infektion
- Modellierung von Signalprozessen
- Massenspektrometrie
- Biosensorik

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: Bund; 01.01.2007 - 31.12.2011

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

Projektbearbeiter: Dirk Schlüter, Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

Immunregulatorische Funktion von Deubiquitylasen bei der Toxoplasmose

Um bei Infektionen die Immunantwort zu begrenzen und eine letale Immunpathologie zu verhindern, verfügt der Wirt über unterschiedliche molekulare Strategien. Hier sind die Deubiquitylasen A20, CYLD und natürlich vorkommende CYLD-Splicevarianten von essentieller immunsuppressiver Funktion, da sie durch NF- κ B und MAP Kinasen induzierte

proinflammatorische Immunreaktionen inhibieren können. Ziel des Projektes ist die Aufklärung der molekularen Funktion von A20 und CYLD in CD11c+ Dendritischen Zellen und CD11c+ Mikroglia, zwei Zellpopulationen von zentraler immunologischer Bedeutung bei der murinen chronischen Toxoplasmose.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: Land (Sachsen-Anhalt); 01.01.2007 - 31.12.2011

Modellierung der NF- κ B Signaltransduktion

Mittels mathematischer Modellierung soll eine Netzwerkanalyse zur Regulation des Transkriptionsfaktors NF- κ B durchgeführt werden. Innerhalb des Projekts soll auf der Basis experimenteller Daten in enger Kooperation zwischen den Arbeitsgruppen systematisch ein mathematisches Modell entwickelt werden. Das Signalnetzwerk soll in Teilmodelle (Module) zerlegt werden, um diese dann einzeln zu analysieren und wieder zu einem Gesamtmodell zusammenzuführen. Zu untersuchen ist dann die Dynamik der Aktivitäten und Interaktionen von Biomolekülen sowie der Einfluss von Rückkopplungen innerhalb der Signalkaskaden. Besonderes Interesse soll dem Vergleich der NF- κ B Regulation innerhalb von unterschiedlichen Rezeptor-Systemen zukommen.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Projektbearbeiter: Prof. Sundmacher, Dr. Mangold, Dr. Wulkow

Förderer: Bund; 01.09.2009 - 31.08.2012

MODEXA

In dem interdisziplinären Verbundforschungsprojekt MODEXA sollen modell-gestützte Methoden und Werkzeuge zur optimalen Planung von Experimenten mit dem Ziel der quantitativen Aufklärung der Struktur und Dynamik von Signaltransduktionskaskaden entwickelt werden. Als biomedizinisch relevantes System wird die Signaltransduktion der unter genotoxischer Belastung induzierten NF- κ B Regulation in Säugerzellen betrachtet. Es ist beabsichtigt, innovative experimentelle Techniken und neue systemtheoretische Methoden zu entwickeln, um gültige quantitative Modelle zur Beschreibung der NF- κ B Signaltransduktion bei genotoxischer Belastung zu generieren. Unter Nutzung standardisierter Schnittstellen soll ein modular strukturiertes Software-Werkzeug, welches mathematische, informations- und anwendungstechnische Aspekte gleichermaßen berücksichtigt, entwickelt und anschließend kommerziell als MODEXA-toolbox vermarktet werden.

Projektleiter: 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. Gegenstand des Projektes ist die Frage, wie die *H. pylori*-Infektion den Wnt-Signalweg moduliert und welchen Beitrag dieser Mechanismus für die Invasivität von Magenepithelzellen leistet. Zur Beantwortung der Frage sollen in *H. pylori*-Infektionsmodellen sequentiell die Komponenten des Wnt-Signalweges untersucht werden. Ein Aspekt ist dabei die Analyse der Wnt-abhängigen Regulation der Expression/Aktivität von Sheddases, die aufgrund der schnellen Abspaltung von Oberflächenmolekülen prädestiniert sind für die Regulation von Zell-Zell-Kontakt und Invasionsprozessen.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.10.2008 - 30.09.2011

Nedd8/COP9 Signalosom-abhängige Kontrolle von I κ Bs und RelA

Der COP9 Signalosom (CSN) Multiprotein-Komplex reguliert die Assemblierung und Aktivität von Cullin-RING Ubiquitin Ligasen (CRLs). Neben der Deneddylase-Aktivität weist das CSN Deubiquitinylase- und Kinase-Aktivitäten gegenüber Zielmolekülen, wie z.B. dem NF- κ B Inhibitor I κ B α auf. Ziel des Forschungsprojektes sind neue Erkenntnisse über Mechanismen und regulatorische Funktionen der Nedd8/CSN-abhängigen Kontrolle von I κ Bs und RelA. Schwerpunktmäßig sollen die Funktionen unterschiedlicher UbF-Mitglieder (Nedd8, Ubiquitin, Sumo) und deren Bedeutung für die Regulation von NF- κ B charakterisiert werden.

Projektleiter: Prof. Dr. Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.01.2007 - 31.12.2010

Regulation der I κ B/NF- κ B Signaltransduktion in der H. pylori-induzierten angeborenen Immunantwort

Der ubiquitäre Transkriptionsfaktor NF- κ B ist ganz maßgeblich an der Induktion der angeborenen Immunantwort beteiligt. Kontrolliert wird die Aktivität des heterodimeren Transkriptionsfaktors durch inhibitorische I κ B-Moleküle sowie durch I κ B-Kinasen (IKK α , β , γ). Grundlegende Details zur Regulation des I κ B/NF- κ B Systems durch up-stream -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 of the lipid-raft localised signal transduction in Helicobacter pylori infection

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

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

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.

Projektleiter: PD Dr. Thilo Kähne

Projektbearbeiter: Thilo Kähne, Michael Naumann

Förderer: DFG; 01.01.2008 - 31.12.2011

Proteomanalytik und Massenspektrometrie

Das Projekt Z1 stellt die biochemische Expertise sowie eine Reihe spezialisierter Technologien zur Aufklärung gedächtnisrelevanter zellbiologischer Prozesse zur Verfügung und versteht sich dadurch als ein zentraler und integrierender Partner innerhalb des SFBs. Während der ersten Förderperiode konzentrieren sich die geplanten Tätigkeiten auf zwei Schwerpunkte. Unter Nutzung eines etablierten Tiermodells (im folgenden als ?Integratives Paradigma? bezeichnet) wird eine qualitative und quantitative Expressionsanalyse zur molekularen Differenzierung appetitiver und aversiver Lernprozesse vorgenommen. Hier wird sowohl der zeitliche Verlauf der Proteinexpression, als auch die Hirnareal-spezifische, zelluläre und subzelluläre Lokalisation von differenziell exprimierten Proteinen verfolgt. Proteine, die bei Prozessen der Gedächtnisbildung und -konsolidierung eine Expressionsänderung erfahren, sollen bezüglich möglicher posttranslationaler Modifikationen und ihrer Interaktionspartner charakterisiert werden.

5. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Backert, Steffen; Naumann, Michael

What a disorder: proinflammatory signaling pathways induced by Helicobacter pylori

In: Trends in microbiology. - Cambridge: Elsevier, Bd. 18.2010, 11, S. 479-486; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 6,894]

Bechtloff, Roland; Goette, Andreas; Bukowska, Alicja; Kähne, Thilo; Peters, Brigitte; Huth, Christof; Wolke, Carmen; Lendeckel, Uwe

Gender and age-dependent differences in the bradykinin-degradation within the pericardial fluid of patients with coronary artery disease

In: International journal of cardiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 137.2009, insges. 7 S., 2010; 2010

[Imp.fact.: 3,469]

Bukowska, Alicja; Röcken, Christoph; Erxleben, Michaela; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Hammwöhner, Matthias; Huth, Christof; Ebert, Matthias P. A. ; Lendeckel, Uwe; Goette, Andreas

Atrial expression of endothelial nitric oxide synthase in patients with and without atrial fibrillation

In: Cardiovascular pathology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 19.2010, 3, S. 51-60; [Abstract unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,956]

Cama, Gianluca; Jacobs, Thomas; Dimaki, Maria I. ; Svendsen, Winnie E. ; Hauptmann, Peter; Naumann, Michael

Disposable micro-fluidic biosensor array for online parallelized cell adhesion kinetics analysis on quartz crystal resonators

In: Measurement science and technology. - Bristol: IOP Publ. Ltd., Bd. 21.2010, 8, insges. 12 S.; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,317]

Gnad, Thorsten; Feoktistova, Maria; Leverkus, Martin; Lendeckel, Uwe; Naumann, Michael

Helicobacter pylori-induced activation of [beta]-catenin involves low density lipoprotein receptor-related protein 6 and dishevelled

In: Molecular cancer. - London: Biomed Central, Bd. 9.2010, 31, insges. 9 S.; [Abstract unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,160]

Mawrin, Christian; Wolke, Carmen; Haase, Daniela; Krüger, Sabine; Firsching, Raimund; Keilhoff, Gerburg; Paulus, Werner; Gutmann, David H. ; Lal, Anita; Lendeckel, Uwe

Reduced activity of CD13/aminopeptidase N (APN) in aggressive meningiomas is associated with increased levels of SPARC

In: Brain pathology. - Oxford: Blackwell, Bd. 20.2010, 1, S. 200-210; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,903]

Mirastschijski, Ursula; Schnabel, Reinhild; Naumann, Michael; Kähne, Thilo

Novel plant metalloproteinase from Dieffenbachia seguine causes fingertip necrosis. Correspondence

In: The British journal of dermatology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 162.2010, 5, S. 1150-1152; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,260]

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]

Podhorecka, Monika; Skladanowski, Andrzej; Bozko, Przemyslaw

H2AX phosphorylation - its role in DNA damage response and cancer therapy

In: Journal of Nucleic Acids. - New York, NY: Hindawi, Bd. 1.2010, insges. 9 S.; [Abstract unter URL](#); 2010

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]

Rollié, Sascha; Lendeckel, Uwe; Naumann, Michael; Reichl, Udo; Sundmacher, Kai

Dynamics of bionanoparticle targeting in mixtures of human tumour cells by validated population balance modelling

In: Soft matter. - Cambridge: RSC Publ., Bd. 6.2010, 6, S. 1203-1216; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,869]

Schaber, Jörg; Adrover, Miquel Àngel; Eriksson, Emma; Pelet, Serge; Petelenz-Kurdziel, Elzbieta; Klein, Dagmara; Posas, Francesc; Goksör, Mattias; Peter, Mathias; Hohmann, Stefan; Klipp, Edda

Biophysical properties of Saccharomyces cerevisiae and their relationship with HOG pathway activation

In: European biophysics journal. - Berlin: Springer, Bd. 39.2010, 11, S. 1547-1556; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,437]

Schmeding, Maximilian; Rademacher, Sebastian; Boas-Knoop, Sabine; Röcken, Christoph; Lendeckel, Uwe; Neuhaus, Peter; Neumann, Ulf P.

rHuEPo reduces ischemia-reperfusion injury and improves survival after transplantation of fatty livers in rats

In: Transplantation. - Hagerstown, Md. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 89.2010, 2, S. 161-168; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,498]

Schweitzer, Katrin; Naumann, Michael

Control of NF- κ B activation by the COP9 signalosome

In: Biochemical Society transactions. - London: Portland Pr., Bd. 38.2010, 1, S. 156-161; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,378]

Schweitzer, Katrin; Sokolova, Olga; Bozko, Przemyslaw M. ; Naumann, Michael

Helicobacter pylori induces NF- κ B independent of CagA. Correspondence

In: European Molecular Biology Organization: EMBO reports. - London: Nature Publ. Group, Bd. 11.2010, 1, S. 10-11;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 6,907]

Valero, Teresa; Moschopoulou, Georgia; Kintzios, Spiridon; Hauptmann, Peter; Naumann, Michael; Jacobs, Thomas

Studies on neuronal differentiation and signalling processes with a novel impedimetric biosensor

In: Biosensors & bioelectronics. - Barking, Essex: Elsevier, Bd. 26.2010, 4, S. 1407-1413; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,429]

Wartmann, Thomas; Mayerle, Julia; Kähne, Thilo; Sahin-Tóth, Miklós; Ruthenbürger, Manuel; Matthias, Rainer; Kruse, Anne; Reinheckel, Thomas; Peters, Christoph; Weiss, F. Ulrich; Sandler, Matthias; Lippert, Hans; Schulz, Hans-Ulrich; Aghdassi, Ali; Dummer, Annegret; Teller, Steffen; Halangk, Walter; Lerch, Markus M.

Cathepsin L inactivates human trypsinogen, whereas cathepsin L-deletion reduces the severity of pancreatitis in mice

In: Gastroenterology. - Philadelphia, Pa. : Elsevier, Bd. 138.2010, 2, S. 726-737; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 12,899]

Wex, Thomas; Leodolter, Andreas; Bornschein, Jan; Küster, Dörthe; Kähne, Thilo; Kropf, Siegfried; Albrecht, Caroline; Naumann, Michael; Roessner, Albert; Malferttheiner, Peter

Interleukin 1 beta (IL1B) gene polymorphisms are not associated with gastric carcinogenesis in Germany

In: Anticancer research. - Kapandriti: International Inst. of Anticancer Research, Bd. 30.2010, 2, S. 505-511;

[Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 1,428]

Dissertationen

Gnad, Thorsten

Modulation des kanonischen Wnt/[Beta]-Catenin-Signalweges in der Helicobacter pylori-Infektion. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2010; [Link unter URL](#); 84 Bl.: graph. Darst.; 30 cm; 2010

Rieke, Cornelia

Regulation und Funktion der Adapterproteine NTAL und LIME in Helicobacter pylori-infizierten Epithelzellen.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2010; VIII, 93 Bl.: graph. Darst.; 2010