

# 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. Burkhard Schraven (geschäftsführender Leiter)

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Burkhard 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. 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

**Förderer:** Bund; 01.01.2011 - 31.12.2013

**Verbundprojekt: PROTumor - modifizierte probiotische Bakterien für die Behandlung solider Tumoren; Visualisierung der Interaktion zwischen Bakterien, Tumor und Wirt, Teilprojekt**

In this project we investigate the ability of probiotic bacteria to home to and destroy solid tumors in experimental models. We have generated bacteria that express fluorescent proteins. At the same time, experimental tumors also express fluorescence of a different wavelength. Then we study, how the bacteria enter the tumor and how the tumor reacts to this. Also the role of the immune system during the destruction of the tumor will be analyzed. This could one day lead to novel anti tumor therapies.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ingo Schmitz

**Projektbearbeiter:** Tanja Telleps

**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. Das Projekt wird ab 2012 von der DFG weiter finanziert.

---

**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 Tumorthérapien, könnten aber gut auf immun-basierte Therapien ansprechen, die u.a. durch Todesrezeptor-induzierte Apoptose vermittelt werden. Im Rahmen dieses Projektes konnten wir vor kurzem zeigen, dass c-FLIP eine Rolle in der Therapieresistenz des Harnblasenkarzinoms spielt.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Ingo Schmitz

**Projektbearbeiter:** Tanja Teliéps

**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:** Bund; 01.01.2011 - 31.12.2012

**Entwicklung eines automatisierten Zell-Mikropartikel-Kombinationsassays für die Detektion antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) klinische Validierung und Evaluierung des Kombinationsassays**

Die Diagnostik von Autoantikörpern erfolgt routinemäßig durch indirekte Immunfluoreszenzteste (IFT, Screening-Test) mit verschiedenen Zellen und Geweben als Substrat und Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA). Die in den letzten Jahren wachsende Anzahl relevanter Autoantikörper für die Diagnostik von Autoimmunerkrankungen erfordert die Entwicklung von Testsystemen, die mehrere Parameter in einem Ansatz bestimmen können. Dazu gehören Mikropartikel-basierte Immunoassays die oft als Bestätigungstest eingesetzt werden. Eine Kombination der positiven Eigenschaften von Screening (IFT)- und Bestätigungstesten (Mikropartikel-Assay) sollte zu einer verbesserten Diagnostik und zu einer höheren Kosteneffizienz führen. Im vorliegenden Projektantrag soll ein automatisierter Zell-Mikropartikel-Kombinationsassay (ZMK) für die Detektion antineutrophiler zytoplasmatischer Antikörper (ANCA) entwickelt werden.

---

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold

**Förderer:** EU; 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 Glutamaterezeptoren 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; 31.05.2008 - 31.05.2013

#### **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. 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

**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:** 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:** 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**

**Albrecht, Daniela; Kniemeyer, Olaf; Mech, Franziska; Gunzer, Matthias; Brakhage, Axel; Guthke, Reinhard**

On the way toward systems biology of *Aspergillus fumigatus* infection

In: International journal of medical microbiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 301.2011, 5, S. 453-459; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,399]

**Ansorge, Siegfried; Nordhoff, Karsten; Bank, Ute; Heimbürg, Anke; Julius, Heiko; Breyer, Doreen; Thielitz, Anja; Reinhold, Dirk; Täger, Michael**

Novel aspects of cellular action of dipeptidyl peptidase IV/CD26

In: Biological chemistry. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 392.2011, 3, S. 153-168; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,603]

**Arndt, Borge; Krieger, Tina; Kalinski, Thomas; Thielitz, Anja; Reinhold, Dirk; Roessner, Albert; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca**

The transmembrane adaptor protein SIT inhibits TCR-mediated signaling

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 9, insges. 7 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,411]

**Bank, Ute; Heimbürg, Anke; Wohlfarth, Astrid; Koch, Gudrun; Nordhoff, Karsten; Julius, Heiko; Helmuth, Martin; Breyer, Doreen; Reinhold, Dirk; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried**

Outside or inside: role of the subcellular localization of DP4-like enzymes for substrate conversion and inhibitor effects

In: Biological chemistry. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 392.2011, 3, S. 169-187; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,603]

**Beyer, Tilo; Busse, Mandy; Hristov, Kroum; Gurbiel, Slavyana; Smida, Michal; Haus, Utz-Uwe; Ballerstein, Kathrin; Pfeuffer, Frank; Weismantel, Robert; Schraven, Burkhard; Lindquist, Jonathan A.**

Integrating signals from the T-cell receptor and the interleukin-2 receptor

In: Public Library of Science: PLoS Computational Biology. - San Francisco, Calif. : Public Library of Science, Bd. 7.2011, 8, insges. 15 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,515]

**Bhattacharyya, Sankar; Deb, Jolly; Patra, Amiya K. ; Pham, Duong Anh Thuy; Chen, Wen; Väh, Martin; Berberich-Siebelt, Friederike; Klein-Hessling, Stefan; Lamperti, Edward D. ; Reifenberg, Kurt; Jellusova, Julia; Schweizer, Astrid; Nitschke, Lars; Leich, Ellen; Rosenwald, Andreas; Brunner, Cornelia; Engelmann, Swen; Bommhardt, Ursula; Avots, Andris; Müller, Martin R. ; Kondo, Eisaku; Serfling, Edgar**

NFATc1 affects mouse splenic B cell function by controlling the calcineurin-NFAT signaling network

In: The journal of experimental medicine. - New York, NY: Rockefeller Univ. Press, Bd. 208.2011, 4, S. 823-839;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 14,776]

**Biton, Aliza; Ansorge, Siegfried; Bank, Ute; Täger, Michael; Reinhold, Dirk; Brocke, Stefan**

Divergent actions by inhibitors of DP IV and APN family enzymes on CD4+ Teff cell motility and functions

In: Immunobiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 216.2011, 12, S. 1295-1301; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,114]

**Bogdanos, Dimitrios P. ; Rigopoulou, Eirini I. ; Smyk, Daniel S. ; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Forbes, Alastair; Laass, Martin W. ; Conrad, Karsten**

Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies

In: Autoimmunity reviews. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 11.2011, 2, S. 143-148; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 6,556]

**Bühling, Frank; Kouadio, Martin; Chwieralski, Caroline E. ; Kern, Ursula; Hohlfeld, Jens M. ; Klemm, Nicole; Friedrichs, Nicole; Roth, Wera; Deussing, Jan M. ; Peters, Christoph; Reinheckel, Thomas**

Gene targeting of the cysteine peptidase cathepsin H impairs lung surfactant in mice

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 10, insges. 8 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

**Burns, Jeremy C. ; Corbo, Evann; Degen, Janine; Gohil, Mercy; Anterasian, Christine; Schraven, Burkhardt; Koretzky, Gary A. ; Kliche, Stefanie; Jordan, Martha S.**

The SLP-76 Src homology 2 domain is required for T cell development and activation

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 187.2011, 9, S. 4459-4466;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,745]

**Dudeck, Anne; Dudeck, Jan; Scholten, Julia; Petzold, Anke; Surianarayanan, Sangeetha; Köhler, Anja; Peschke, Katrin; Vöhringer, David; Waskow, Claudia; Krieg, Thomas; Müller, Werner; Waisman, Ari; Hartmann, Karin; Gunzer, Matthias; Roers, Axel**

Mast cells are key promoters of contact allergy that mediate the adjuvant effects of haptens

In: Immunity. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 34.2011, 6, S. 973-984; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 24,221]

**Ewald, Frida; Ueffing, Nana; Brockmann, L. ; Hader, Christiane; Telieps, Tanja; Schuster, Marc; Schulz, Wolfgang A. ; Schmitz, Ingo**

The role of c-FLIP splice variants in urothelial tumours

In: Cell death & disease. - London [u.a.]: Nature Publishing Group, Bd. 2.2011, insges. 10 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

**Haroon, Fahad; Drögemüller, Katrin; Händel, Ulrike; Brunn, Anna; Reinhold, Dirk; Nishanth, Gopala; Mueller, Werner; Trautwein, Christian; Ernst, Matthias; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk**

Gp130-dependent astrocytic survival is critical for the control of autoimmune central nervous system inflammation

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 186.2011, 11, S. 6521-6531;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,745]

**Hartmann, Thomas; Sasse, Christoph; Schedler, Anette; Hasenberg, Mike; Gunzer, Matthias; Krappmann, Sven**  
Shaping the fungal adaptome - stress responses of *Aspergillus fumigatus*

In: International journal of medical microbiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 301.2011, 5, S. 408-416; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,399]

**Hasenberg, Mike; Köhler, Anja; Bonifatius, Susanne; Jeron, Andreas; Gunzer, Matthias**

Direct observation of phagocytosis and NET-formation by neutrophils in infected lungs using 2-photon microscopy

In: Journal of visualized experiments. - [S.l.], Bd. 52.2011, insges. 6 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

**Hasenberg, Mike; Behnsen, Judith; Krappmann, Sven; Brakhage, Axel; Gunzer, Matthias**

Phagocyte responses towards *Aspergillus fumigatus*

In: International journal of medical microbiology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 301.2011, 5, S. 436-444; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,399]



**Hasenberg, Mike; Köhler, Anja; Bonifatius, Susanne; Borucki, Katrin; Riek-Burchardt, Monika; Achilles, Julia; Männ, Linda; Baumgart, Kathleen; Schraven, Burkhard; Gunzer, Matthias**

Rapid immunomagnetic negative enrichment of neutrophil granulocytes from murine bone marrow for functional studies in vitro and in vivo

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 2, insges. 11 S.; [Abstract unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 4,411]

**Hözl, Markus A. ; Hofer, Johannes; Kovarik, Johannes J. ; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Goihl, Alexander; Gärtner, Miriam; Steinberger, Peter; Zlabinger, Gerhard J.**

The zymogen granule protein 2 (GP2) binds to scavenger receptor expressed on endothelial cells I (SREC-I)

In: Cellular immunology. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 267.2011, 2, S. 88-93; [Link unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 2,575]

**Hristov, Kroum; Lindquist, Jonathan; Schraven, Burkhard**

Protocol optimization for DOK2 immunoprecipitation from murine splenic and thymic T-cell preparations

In: Balgarska Akademija na Naukite <Sofija>: Dokladi na Balgarskata Akademija na Naukite. - Sofija: Akademija, Bd. 64.2011, 7, S. 979-986; [Link unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 0,219]

**Köhler, Anja; Filippo, Katia De; Hasenberg, Mike; Brandt, Cindy van den; Nye, Emma; Hosking, Martin P. ; Lane, Thomas E. ; Männ, Linda; Ransohoff, Richard M. ; Hauser, Anja E. ; Winter, Oliver; Schraven, Burkhard; Geiger, Hartmut; Hogg, Nancy; Gunzer, Matthias**

G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 117.2011, 16, S. 4349-4357; [Link unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 10,558]

**Lindquist, Sabine; Hassinger, Sarah; Lindquist, Jonathan A. ; Sailer, Michael**

The balance of pro-inflammatory and trophic factors in multiple sclerosis patients: effects of acute relapse and immunomodulatory treatment

In: Multiple sclerosis journal. - London: Sage, Bd. 17.2011, 7, S. 851-866; [Link unter URL](#); 2011

**Lindquist, Sabine; Karitkina, Diana; Langnäse, Kristina; Posevitz-Fejfar, Anita; Schraven, Burkhard; Xavier, Ramnik; Seed, Brian; Lindquist, Jonathan A.**

Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains differentially modulates Src kinase activity in brain maturation

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 9, insges. 14 S.; [Abstract unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 4,411]

**Nossol, Constanze; Diesing, Anne-Kathrin; Walk, Nicole; Faber-Zuschratter, Heidrun; Hartig, Roland; Post, Andreas; Klüss, Jeannette; Rothkötter, Hermann-Josef; Kahlert, Stefan**

Air-liquid interface cultures enhance the oxygen supply and trigger the structural and functional differentiation of intestinal porcine epithelial cells (IPEC)

In: Histochemistry and cell biology. - Berlin: Springer, Bd. 136.2011, 1, S. 103-115; [Link unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 4,727]

**Ocana-Morgner, Carlos; Reichardt, Peter; Chopin, Michael; Braungart, Sarah; Wahren, Christine; Gunzer, Matthias; Jessberger, Rolf**

Sphingosine 1-phosphate-induced motility and endocytosis of dendritic cells is regulated by SWAP-70 through RhoA

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 186.2011, 9, S. 5345-5355; [Link unter URL](#); 2011 [Imp.fact.: 5,745]

**Pöhlmann, Angela; Habel, Caroline; Walluscheck, Diana; Reissig, Kathrin; Bajbouj, Khuloud; Ullrich, Oliver; Hartig,**

**Roland; Gali-Muhtasib, Hala; Diestel, Antje; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine**

Cutting edge: Chk1 directs senescence and mitotic catastrophe in recovery from G2 checkpoint arrest

In: Journal of cellular and molecular medicine. - Bucharest: "Carol Davila" Univ. Press, Bd. 15.2011, 7, S. 1528-1541;

[Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,608]

**Reinhold, Dirk; Bank, Ute; Entz, Dominik; Goihl, Alexander; Stoye, Diana; Wrenger, Sabine; Brocke, Stefan; Thielitz, Anja; Stefin, Sofia; Nordhoff, Karsten; Heimbürg, Anke; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried**

PETIR-001, a dual inhibitor of dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN), ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL/J mice

In: Biological chemistry. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 392.2011, 3, S. 233-237; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,603]

**Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Wex, Thomas; Goihl, Alexander; Arnim, Ulrike von; Malfertheiner, Peter; Büttner, Thomas; Porstmann, Tomas; Porstmann, Silvia; Liedvogel, Bodo; Bogdanos, Dimitrios P. ; Laass, Martin W. ; Conrad, Karsten**

Autoantibodies to GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, are new markers in Crohn's disease

In: Clinica chimica acta. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 412.2011, 9/10, S. 718-724; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,388]

**Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Hiemann, Rico; Anderer, Ursula; Conrad, Karsten**

Standardized detection of anti-ds DNA antibodies by indirect immunofluorescence - a new age for confirmatory tests in SLE diagnostics. Letter to the editor

In: Clinica chimica acta. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 412.2011, 21/22, S. 2011-2012; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,388]

**Schilling, Thomas; Kozián, Alf; Sentürk, Mert; Huth, Christof; Reinhold, Annegret; Hedenstierna, Göran; Hachenberg, Thomas**

Effects of volatile and intravenous anesthesia on the alveolar and systemic inflammatory response in thoracic surgical patients

In: Anesthesiology. - Hagerstown, Md. : Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 115.2011, 1, S. 65-74; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,486]

**Schmidt, Angelika; Oberle, Nina; Weiß, Eva-Maria; Vobis, Diana; Frischbutter, Stefan; Baumgrass, Ria; Falk, Christine S. ; Haag, Mathias; Brügger, Britta; Lin, Hongying; Mayr, Georg W. ; Reichardt, Peter; Gunzer, Matthias; Suri-Payer, Elisabeth; Krammer, Peter H.**

Human regulatory T cells rapidly suppress T cell receptor-induced Ca<sup>2+</sup>, NF- $\kappa$ B, and NFAT signaling in conventional T cells

In: Science signaling. - Washington, DC [u.a.]: Assoc., Bd. 4.2011, 204, insges. 14 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 6,354]

**Smith, Alyson J. ; Dai, Haiming; Correia, Cristina; Takahashi, Rie; Lee, Sun-Hee; Schmitz, Ingo; Kaufmann, Scott H.**

Noxa/Bcl-2 protein interactions contribute to bortezomib resistance in human lymphoid cells

In: The journal of biological chemistry. - Bethesda, Md. : ASBMB, Bd. 286.2011, 20, S. 17682-17692; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,328]

**Tegtmeyer, Nicole; Wittelsberger, Ruth; Hartig, Roland; Wessler, Silja; Martinez-Quiles, Narcisa; Backert, Steffen**

Serine phosphorylation of cortactin controls focal adhesion kinase activity and cell scattering induced by Helicobacter pylori

In: Cell host & microbe. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 9.2011, 6, S. 520-531; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 13,728]

**Vitali, Marco; Picazo, Fernando; Prokazov, Yury; Duci, Alessandro; Turbin, Evgeny; Götze, Christian; Llopis, Juan; Hartig, Roland; Visser, Antonie J. W. G. ; Zusratner, Werner**

Wide-Field Multi-Parameter FLIM: long-term minimal invasive observation of proteins in living cells

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 2, insges. 12 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

**Wiechec, Emilia**

Implications of genomic instability in the diagnosis and treatment of breast cancer

In: Expert review of molecular diagnostics. - London: Expert Reviews Ltd., Bd. 11.2011, 4, S. 445-453; [Link unter URL](#); 2011  
[Imp.fact.: 4,652]

**Wienecke, Jana; Hebel, Katrin; Hegel, K. J. ; Pierau, Mandy; Brune, Thomas; Reinhold, Dirk; Pethe, Annette; Brunner-Weinzierl, Monika Christine**

Pro-inflammatory effector Th cells transmigrate through anti-inflammatory environments into the murine fetus

In: Placenta. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 32.2011, insges. 8 S.; 2011  
[Imp.fact.: 2,985]

**Originalartikel in begutachteten zeitschriftenartigen Reihen**

**Köhler, Anja; Geiger, Hartmut; Gunzer, Matthias**

Imaging hematopoietic stem cells in the marrow of long bones in vivo

In: Stem cell migration. - New York [u.a.]: Humana Pr., ISBN 978-1-617-79144-4, Bd. 750.2011, S. 215-224; [Link unter URL](#)  
; 2011

**Dissertationen**

**Engelmann, Swen**

Einfluss von Proteinkinase B (PKB/Akt) auf Differenzierungsprozesse von T-Helferzellen und den Verlauf der

Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE). - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2011; III, 104 S.:  
graph. Darst.; 2011