

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. Ingo Schmitz

Förderer: DFG; 01.01.2012 - 31.12.2014

Analysis of molecular interactions between c-FLIP and initiator caspases in the DISC of death receptors

Apoptose ist essentiell bei der Entwicklung mehrzelliger Organismen sowie im Immunsystem von Vertebraten. Eine Deregulation der Apoptose ist eng mit dem Auftreten verschiedener Erkrankungen assoziiert, wie z.B. bei AIDS (zu viel Apoptose) oder bei verschiedenen Tumorerkrankungen (zu wenig Apoptose). Apoptose kann durch Todesrezeptoren, wie z.B. CD95, ausgelöst werden. Obwohl in den letzten Jahren viele Details der molekularen Mechanismen der CD95 Signaltransduktion aufgeklärt wurden, ist immer noch nicht bekannt, welche Moleküle genau im *death inducing signaling complex* (DISC) miteinander dimerisieren. Auch ist die Stöchiometrie der einzelnen Komponenten im DISC unbekannt. Diese noch offenen Fragen wollen wir mit Hilfe zweier neuer Methoden beantworten. Die *bimolecular fluorescence complementation* (BiFC) erlaubt uns die direkte Beobachtung von Dimerisierungsprozessen in lebenden Zellen. Mit Hilfe der Durchflusszytometrie-gekoppelten Immunpräzipitation (IP-FCM) wollen wir die Zusammensetzung des DISC quantitativ bestimmen. Weiterhin haben wir in der ersten Förderperiode essentielle Strukturmerkmale im Caspase-Inhibitor c-FLIP für die Rekrutierung in den DISC identifizieren können. Da c-FLIP in vielen Tumoren überexprimiert ist, stellt es ein hochinteressantes, therapeutisches Target dar. Bislang gibt es jedoch noch keine Substanz, die c-FLIP direkt beeinflusst. Um geeignete Zielstrukturen in c-FLIP aufzuzeigen, wollen wir deshalb unsere Struktur-Funktionsanalysen zu c-FLIP ausdehnen.

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

Förderer: DFG; 01.04.2012 - 31.03.2015

Regulation von Autophagie durch Gadd45B-abhängige Signalkomplexe

Als kataboler Prozess, der in Mangelsituationen Nährstoffe zur Verfügung stellt, wirkt Autophagie grundsätzlich als Überlebensmechanismus. Autophagie kann allerdings bei übermäßiger Aktivierung auch zum Zelltod führen, der entweder klassisch apoptotisch, oder auch Caspase-unabhängig als sogenannter Typ II Zelltod ablaufen kann. Autophagie ist insofern eng mit der Apoptose verknüpft, da es auf der molekularen Ebene eine Reihe von direkten Interaktionen zwischen Autophagie- und Apoptose-Proteinen gibt. So inhibiert z.B. die Bindung des anti-apoptotischen Proteins Bcl-2 an Beclin-1 (ATG6) die Induktion von Autophagie. Bei der Autophagie werden

Doppelmembran-umschlossene Vesikel gebildet, die einen Teil des Zytosols und ggf. Organellen einschließen, und diese dann dem lysosomalen Abbau zuführen. Der Prozess der Autophagie wird durch evolutionär konservierte Proteine der AtPhaGy related gene (ATG) Familie gesteuert. Für die Autophagie essentiell sind zwei Ubiquitin-ähnliche Konjugationssysteme, an denen die Proteine ATG5 und LC3 (ATG8) beteiligt sind. Die subzelluläre Lokalisation und die posttranslationale Modifikation von LC3 durch die Konjugation an Phosphatidylethanolamin (PE) dienen häufig als Marker für autophagische Aktivität. Bei der Suche nach Genen, die in apoptotischen Thymozyten induziert werden, haben wir Gadd45b identifiziert. Wir konnten zeigen, dass Gadd45b über die MAP Kinase Kinase Kinase MEKK4 spezifisch p38 MAPK aktiviert. In topologischen Untersuchungen zeigte sich, dass die durch Gadd45b aktivierte p38 MAPK nicht wie erwartet in den Zellkern transloziert, sondern an Autophagosomen bindet. Dort phosphoryliert sie ATG5, was zu einer Inhibierung des autophagischen Flusses führt. Gadd45b kann also abhängig von der räumlichen Aktivierung der p38 MAPK Autophagie beeinflussen. Die genauen molekularen Mechanismen sind aber zur Zeit noch unklar und sollen im Rahmen dieses Vorhabens untersucht werden. Mit Hilfe einer Gadd45b-defizienten, sowie einer konditional Gadd45b-transgenen Maus, wollen wir die physiologische Rolle dieses Proteins bei der Regulation von Autophagie im Immunsystem untersuchen. Darüber hinaus wollen wir die molekularen Mechanismen, die diese Regulation vermitteln, aufklären. Insgesamt erwarten wir von unseren Untersuchungen ein besseres Verständnis der Funktion von Autophagie für das Überleben von Zellen bzw. den Zelltod.

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Schüler

Förderer: DFG; 01.07.2011 - 30.06.2013

Die Regulation intestinaler Homöostase durch Interleukin-

Interleukin-7 (IL-7) ist von zentraler Bedeutung für die Entwicklung und das Überleben zahlreicher Immunzellen. Ist die Wirkung von IL-7 eingeschränkt, kommt es zu schweren Immundefekten. Wird zuviel IL-7 produziert, führt dies zur Überaktivierung des Immunsystems und Autoimmunität. Die Entwicklung entzündlicher Darmerkrankungen ist mit der Fehlregulation der IL-7 Produktion und der IL-7-abhängigen Aktivierung pathogener T-Zellen assoziiert. Wir konnten kürzlich zeigen, dass IL-7 die Homöostase des intestinalen Epithels, die Barrierefunktion des Darms und die Zusammensetzung der intestinalen Flora reguliert. Ob diese Veränderungen auf die direkte Wirkung von IL-7 auf das Darmepithel zurück zu führen sind und ob dies die Entwicklung entzündlicher Darmerkrankungen beeinflusst, wird im vorliegenden Projekt studiert.

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Schüler

Förderer: DFG; 01.07.2011 - 30.09.2014

Die Rolle von Interferon- bei der Differenzierung von CD8+ Gedächtnis T-Zellen

Die Bildung von immunologischem Gedächtnis ist von zentraler Bedeutung für das Überleben des Wirtes. Nach dem primären Kontakt mit einem Pathogen werden zunächst große Zahlen an Effektor T-Zellen gebildet, von denen 90-95% nach Eliminierung des Krankheitserregers wieder absterben. Die verbleibenden T-Zellen differenzieren zu langlebigen Gedächtnis T-Zellen (TM), die bei einem zweiten Kontakt mit demselben Pathogen eine schnelle und effektive sekundäre Immunantwort gewährleisten. Die Erzeugung langlebiger TM ist das Ziel von Impfungen und bei der adoptiven Immuntherapie. Die molekularen Mechanismen, die zur Bildung von TM führen, sind jedoch weitgehend unklar. Ein besseres Verständnis dieser Mechanismen ist unerlässlich, um Vakzinierungsstrategien und Immuntherapien optimieren zu können. Kürzlich konnten wir zeigen, dass Interferon- (IFN-) die Bildung und Differenzierung von CD8+ TM beeinflusst. Wie dies auf molekularer Ebene reguliert wird, soll im vorliegenden Versuchsvorhaben studiert werden. Ziel der vorgeschlagenen Experimente ist es zu verstehen, ob und wie die T-Zellrezeptor Signalstärke die Differenzierung von TM beeinflusst und ob dies durch IFN- beeinflusst wird.

Projektleiter: Prof. Dr. Thomas Schüler

Förderer: DFG; 01.07.2010 - 30.06.2014

Regulation homöostatischer T-Zell Proliferation

Lymphopenie verbessert die adoptive T-Zell Therapie (ATT) bei Krebs. Nichtsdestotrotz wird eine vollständige Tumorabstoßung nur selten erreicht. Dies legt nahe, dass Interaktionen zwischen Wirt und T-Zelle die Effizienz der ATT limitieren. Über die Faktoren, die das langfristige Überleben und die Funktion therapeutischer T-Zellen unter lymphopenischen Bedingungen regulieren, ist wenig bekannt. Interferon- (IFN-) und Interleukin-7 (IL-7) sind zentrale Regulatoren der T-Zell Homöostase. Wir haben neue transgene Mausmodelle etabliert, um IFN-/IL-7-abhängige Signalwege zu identifizieren, deren Manipulation die Effizienz von ATT verbessern sollen.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. habil. 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: 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: 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. Swen Engelmann

Förderer: DFG; 01.09.2009 - 31.08.2013

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 adhäreren, 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

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Andrae, Nadine; Kirches, Elmar; Hartig, Roland; Haase, Daniela; Keilhoff, Gerburg; Kalinski, Thomas; Mawrin, Christian
Sunitinib targets PDGF-receptor and Flt3 and reduces survival and migration of human meningioma cells
In: The European journal of cancer. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 48.2012, 12, S. 1831-1841; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 5,536]

Bajbouj, Khuloud; Mawrin, Christian; Hartig, Roland; Schulze-Luehrmann, Jan; Wilisch-Neumann, Annette; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine
P53-dependent antiproliferative and pro-apoptotic effects of trichostatin A (TSA) in glioblastoma cells
In: Journal of neuro-oncology. - Dordrecht: Springer, Bd. 107.2012, 3, S. 503-516; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 3,214]

Block, Helena; Herter, Jan M.; Rossaint, Jan; Stadtmann, Anika; Kliche, Stefanie; Lowell, Clifford A.; Zarbock, Alexander
Crucial role of SLP-76 and ADAP for neutrophil recruitment in mouse kidney ischemia-reperfusion injury
In: The journal of experimental medicine. - New York, NY: Rockefeller Univ. PressThe journal of experimental medicine <New York, NY>, Bd. 209.2012, 2, S. 407-421; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 13,853]

Bogdanos, Dimitrios P.; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Wex, Thomas; Pavlidis, Polychronis; Arnim, Ulrike von; Malfertheiner, Peter; Forbes, Alastair; Conrad, Karsten; Laass, Martin W.
Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease
In: BMC gastroenterology. - London: BioMed Central, Bd. 12.2012, insges. 9 S.; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,422]

Conrad, Karsten; Roggenbuck, Dirk; Ittenson, Annelore; Reinhold, Dirk; Büttner, Thomas; Laass, Martin W.
A new dot immunoassay for simultaneous detection of celiac specific antibodies and IgA-deficiency
In: Clinical chemistry and laboratory medicine. - Berlin: de Gruyter, Bd. 50.2012, 2, S. 337-343; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,150]

Conrad, Karsten; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Sack, Ulrich
Autoantibody diagnostics in clinical practice
In: Autoimmunity reviews. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 11.2012, 3, S. 207-211; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 6,624]

Donat, Stefanie; Hasenberg, Mike; Schäfer, Tina; Ohlsen, Knut; Gunzer, Matthias; Einsele, Hermann; Löffler, Jürgen; Beilhack, Andreas; Krappmann, Sven
Surface display of *Gaussia princeps* luciferase allows sensitive fungal pathogen detection during cutaneous aspergillosis
In: Virulence. - Austin, Tex: Landes Bioscience, Bd. 3.2012, 1, S. 51-61; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,264]

Ebstein, Frédéric; Kloetzel, Peter-Michael; Krüger, Elke; Seifert, Ulrike
Emerging roles of immunoproteasomes beyond MHC class I antigen processing
In: Cellular and molecular life sciences. - Basel: Springer, Bd. 69.2012, 15, S. 2543-2558; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 6,570]

Goihl, Alexander; Rolle, Anna-Maria; Kähne, Thilo; Reinhold, Annegret; Wrenger, Sabine; Reinhold, Dirk
Methodologic issues in the measurement of interleukin-16 in clinical blood samples using immunoassays
In: Cytokine. - Philadelphia, Pa: Saunders, Bd. 58.2012, 1, S. 1-5; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 3,019]

Gonzalez-Nieto, Daniel; Li, Lina; Kohler, Anja; Ghiaur, Gabriel; Ishikawa, Eri; Sengupta, Amitava; Madhu, Malav; Arnett, Jordan L.; Santho, Rebecca A.; Dunn, Susan K.; Fishman, Glenn I.; Gutstein, David E.; Civitelli, Roberto; Barrio,

Luis C.; Gunzer, Matthias; Cancelas, Jose A.

Connexin-43 in the osteogenic BM niche regulates its cellular composition and the bidirectional traffic of hematopoietic stem cells and progenitors

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 119.2012, 22, S. 5144-5154; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 9,898]

Guerrero, Alan D.; Schmitz, Ingo; Chen, Min; Wang, Jin

Promotion of caspase activation by caspase-9-mediated feedback amplification of mitochondrial damage

In: Journal of Clinical & Cellular Immunology. - Sunnyvale, Calif: OMICS Publishing Group, Bd. 3.2012, 3, insges. 9 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

Hansen, Wiebke; Hutzler, Marina; Abel, Simone; Alter, Christina; Stockmann, Christian; Kliche, Stefanie; Albert, Juliane; Sparwasser, Tim; Sakaguchi, Shimon; Westendorf, Astrid M.; Schadendorf, Dirk; Buer, Jan; Helfrich, Iris

Neuropilin 1 deficiency on CD4+Foxp3+ regulatory T cells impairs mouse melanoma growth

In: The journal of experimental medicine. - New York, NY: Rockefeller Univ. PressThe journal of experimental medicine <New York, NY>, Bd. 209.2012, 11, S. 2001-2016; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 13,853]

Hristov, Kroum; Lindquist, Jonathan; Schraven, Burkhard

An inhibitor study of interleukin 2 receptor (IL2R) signalling mechanisms in human T-lymphoblasts

In: Dokladi na B Igarskata Akademija na Naukite. - Sofija: Akademija, Bd. 65.2012, 1, S. 53-62; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 0,210]

Keil, Eric; Höcker, Ralf; Schuster, Marc; Essmann, Frank; Ueffing, Nana; Hoffman, Barbara; Liebermann, Dan A.; Pfeffer, Klaus; Schulze-Osthoff, Klaus; Schmitz, Ingo

Phosphorylation of Atg5 by the Gadd45[beta]-MEKK4-p38 pathway inhibits autophagy

In: Cell death & differentiation. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 19.2012, insges. 12 S.; 2012
[Imp.fact.: 8,849]

Kliche, Stefanie; Worbs, Tim; Wang, Xiaoqian; Degen, Janine; Patzak, Irene; Meineke, Bernhard; Togni, Mauro; Moser, Markus; Reinhold, Annegret; Kiefer, Friedemann; Freund, Christian; Förster, Reinhold; Schraven, Burkhard

CCR7-mediated LFA-1 functions in T cells are regulated by 2 independent ADAP/SKAP55 modules

In: Blood. - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 119.2012, 3, S. 777-785; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 9,898]

König, Sebastian; Probst-Kepper, Michael; Reinl, Tobias; Jeron, Andreas; Hühn, Jochen; Schraven, Burkhard; Jansch, Lothar

First insight into the kinome of human regulatory T cells

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 7.2012, 7, insges. 12 S.; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 4,092]

Lapp, Thabo; Reinhold, Dirk; Maier, Philip; Reinhard, Thomas

Altes Immunsystem - neue Erkenntnisse? - Bedeutung mononukleärer Zellen bei der allogenen Hornhauttransplantatabstoßung

In: Der Ophthalmologe. - Heidelberg: Springer-Medizin-Verl, Bd. 109.2012, 9, S. 869-878; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 0,617]

Linka, René M.; Risse, S. L.; Bienemann, K.; Werner, Markus; Linka, Yvonne; Krux, Frank; Synaeva, Cindy; Deenen, René; Ginzel, Sebastian; Dvorsky, Radovan; Gombert, Michael; Halenius, Anne; Hartig, Roland; Helminen, Merja; Fischer, Alain; Stepensky, Polina; Vettenranta, Kim; Köhrer, Karl; Ahmadian, M. Reza; Laws, Hans-Jürgen; Fleckenstein, Bernhard; Jumaa, Hassan; Latour, Sylvain; Schraven, Burkhard; Borkhardt, Arndt

Loss-of-function mutations within the IL-2 inducible kinase ITK in patients with EBV-associated lymphoproliferative diseases

In: Leukemia. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 26.2012, 5, S. 963-971; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 9,561]

Louis-Dit-Sully, Christine; Kubatzky, Katharina F.; Lindquist, Jonathan A.; Blattner, Christine; Janssen, Ottmar; Schamel, Wolfgang W. A.

Meeting report: Signal transduction meets systems biology

In: Cell communication and signaling. - London: Biomed Central, Bd. 10.2012, insges. 10 S.; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 5,500]

Mobashir, Mohammad; Schraven, Burkhard; Beyer, Tilo

Simulated Evolution of Signal Transduction Networks

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 7.2012, 12, insges. 10 S.; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 4,092]

Pierau, Mandy; Na, Shin-Young; Simma, Narasimhulu; Lowinus, Theresa; Marx, Alexander; Schraven, Burkhard; Bommhardt, Ursula H.

Constitutive Akt1 signals attenuate B-cell receptor signaling and proliferation, but enhance B-cell migration and effector function

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 42.2012, 12, S. 3381-3393; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 5,103]

Pilzner, Carolin; Bühling, Frank; Reinheckel, Thomas; Chwieralski, Caroline; Rathinasamy, Anchana; Lauenstein, Hans-Dieter; Wex, Thomas; Welte, Tobias; Braun, Armin; Groneberg, David A.

Allergic airway inflammation in mice deficient for the antigen-processing protease cathepsin

In: International archives of allergy and immunology. - Basel: Karger, Bd. 159.2012, 4, S. 367-383; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 2,403]

Roggenbuck, Dirk; Mytilinaiou, Maria G.; Lapin, Sergey V.; Reinhold, Dirk; Conrad, Karsten

Asialoglycoprotein receptor (ASGPR): a peculiar target of liver-specific autoimmunity

In: Autoimmunity highlights. - Mailand: Springer Milan, Bd. 3.2012, 3, S. 119-125; ... [weitere Infos](#); 2012

Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Wex, Thomas; Arnim, Ulrike von; Malfertheiner, Peter; Sturm, Andreas; Werner, Lael; Bogdanos, Dimitrios P.; Laass, Martin W.; Conrad, Karsten

The Authors' reply. Letter

In: Gut. - London: BMJ Publishing Group, Bd. 61.2012, 1, S. 164-165; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 10,111]

Röhnert, Peter; Schmidt, Werner; Emmerlich, Patrick; Goihl, Alexander; Wrenger, Sabine; Bank, Ute; Nordhoff, Karsten; Täger, Michael; Ansorge, Siegfried; Reinhold, Dirk; Striggow, Frank

Dipeptidyl peptidase IV, aminopeptidase N and DPIV/APN-like proteases in cerebral ischemia

In: Journal of neuroinflammation. - London: BioMed Central, Bd. 9.2012, insges. 15 S.; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 3,827]

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

Propofol and additives: please consider zebras besides horses when you hear hooves - In reply. Correspondence

In: Anesthesiology. - Hagerstown, Md: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 116.2012, 2, S. 492-493; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 5,359]

Schuster, Marc; Glauben, Rainer; Plaza-Sirvent, Carlos; Schreiber, Lisa; Annemann, Michaela; Floess, Stefan; Kühl, Anja A.; Clayton, Linda K.; Sparwasser, Tim; Schulze-Osthoff, Klaus; Pfeffer, Klaus; Huehn, Jochen; Siegmund, Britta; Schmitz, Ingo

I[κ]BNS protein mediates regulatory T cell development via induction of the Foxp3 transcription factor

In: Immunity. - Cambridge, Mass: Cell Press, Bd. 37.2012, 6, S. 998-1008; ... [weitere Infos](#); 2012
[Imp.fact.: 21,637]

Stoye, Diana; Schubert, Claudia; Goihl, Alexander; Guttek, Karina; Reinhold, Annegret; Brocke, Stefan; Grungreiff, Kurt;

Reinhold, Dirk

Zinc aspartate suppresses T cell activation in vitro and relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL/J mice

In: BioMetals. - Oxford: Rapid Communications, Bd. 25.2012, 3, S. 529-539; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 2,823]

Tauber, Svantje; Paulsen, Katrin; Wolf, Susanne; Synwoldt, Peggy; Pahl, Andreas; Schneider-Stock, Regine; Ullrich, Oliver

Regulation of MMP-9 by a WIN-binding site in the monocyte-macrophage system independent from cannabinoid receptors

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 7.2012, 11, insges. 19 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 4,092]

Thiel, Cora S.; Paulsen, Katrin; Bradacs, Gesine; Lust, Karolin; Tauber, Svantje; Dumrese, Claudia; Hilliger, Andre; Schoppmann, Kathrin; Biskup, Josefine; Gölz, Nadine; Sang, Chen; Ziegler, Urs; Grote, Karl-Heinrich; Zipp, Frauke; Zhuang, Fengyuan; Engemann, Frank; Hemmersbach, Ruth; Cogoli, Augusto; Ullrich, Oliver

Rapid alterations of cell cycle control proteins in human T lymphocytes in microgravity

In: Cell communication and signaling. - London: Biomed Central, Bd. 10.2012, insges. 16 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 5,500]

Thielitz, Anja; Bellutti, Michael; Bonnekoh, Bernd; Franke, Ingolf; Wiede, Antje; Lotzing, Marita; Reinhold, Dirk; Gollnick, Harald

Progressive lipo-lymphedema associated with increased activity of dermal fibroblasts in monoclonal gammopathy of undetermined significance: is there a causal relationship?

In: Lymphology. - Tucson, Ariz: International Society of Lymphology, Bd. 45.2012, 3, S. 124-129; 2012

[Imp.fact.: 1,023]

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

Ektopeptidasen - Von der Forschung in die Klinik

In: Aktuelle Dermatologie. - Stuttgart: Thieme, Bd. 38.2012, 3, S. 85-87; ... [weitere Infos](#); 2012

Togni, Mauro; Engemann, Swen; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhard; Reinhold, Annegret

The adapter protein ADAP is required for selected dendritic cell functions

In: Cell communication and signaling. - London: Biomed Central, Bd. 10.2012, insges. 10 S.; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 5,500]

Urban, Sabrina; Textoris-Taube, Kathrin; Reimann, Barbara; Janek, Katharina; Dannenberg, Tanja; Ebstein, Frédéric; Seifert, Christin; Zhao, Fang; Kessler, Jan H.; Halenius, Anne; Henklein, Petra; Paschke, Julia; Cadel, Sandrine; Bernhard, Helga; Ossendorp, Ferry; Foulon, Thierry; Schadendorf, Dirk; Paschen, Annette; Seifert, Ulrike

The efficiency of human cytomegalovirus pp65 495-503 CD8+ T cell epitope generation is determined by the balanced activities of cytosolic and endoplasmic reticulum-resident peptidases

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: American Assoc. of Immunologists, Bd. 189.2012, 2, S. 529-538;

... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 5,788]

Warnecke, Nicole; Poltorak, Mateusz; Kowtharapu, Bhavani S.; Arndt, Borge; Stone, James C.; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

TCR-mediated Erk activation does not depend on Sos and Grb2 in peripheral human T cells

In: EMBO reports. - London: Nature Publ. Group, Bd. 13.2012, 4, S. 386-391; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 7,355]

Werner, Lael; Paclik, Daniela; Fritz, Christina; Reinhold, Dirk; Roggenbuck, Dirk; Sturm, Andreas

Identification of pancreatic glycoprotein 2 as an endogenous immunomodulator of innate and adaptive immune responses

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: American Assoc. of Immunologists, Bd. 189.2012, 6, S. 2774-2783;

... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 5,788]

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

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

In: Placenta. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 33.2012, 1, S. 39-46; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 3,693]

Willitzki, Annika; Hiemann, Rico; Peters, Vanessa; Sack, Ulrich; Schierack, Peter; Rödiger, Stefan; Anderer, Ursula; Conrad, Karsten; Bogdanos, Dimitrios P.; Reinhold, Dirk; Roggenbuck, Dirk

New platform technology for comprehensive serological diagnostics of autoimmune diseases

In: Clinical & developmental immunology. - New York, NY: Hindawi, insges. 8 S., 2012; ... [weitere Infos](#); 2012

[Imp.fact.: 1,838]

Witte, Amelie; Degen, Janine; Baumgart, Kathleen; Waldt, Natalie; Kuropka, Benno; Freund, Christian; Schraven, Burkhard; Kliche, Stefanie

Emerging roles of ADAP, SKAP55, and SKAP-HOM for integrin and NF- κ B signaling in T cells

In: Journal of Clinical & Cellular Immunology. - Sunnyvale, Calif: OMICS Publishing Group, Bd. 3.2012, 12, insges. 8 S.;

... [weitere Infos](#); 2012

Buchbeiträge

Reinhold, Annegret; Schraven, Burkhard L.

SKAP2/SCAP2 (Src kinase-associated phosphoprotein 2)

In: Choi, Sangdun.: Encyclopedia of Signaling Molecules. - New York, NY: Springer, S. 1736-1740, 2012; 2012

Dissertationen

Pierau, Mandy; Bommhardt, Ursula [Gutachter]

Proteinkinase B- und TGF β 1-Signalwege - Untersuchungen zu ihrer Interaktion bei der Th-Zelldifferenzierung.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2012; 143 Bl.: graph. Darst.; 2012

Schuster, Marc Patrick; Schmitz, Ingo [Gutachter]

The unusual NF κ B inhibitor I κ B NS regulates Foxp3 expression. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss.,

Diss., 2012; 114 Bl.: graph. Darst.; 2012