

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

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 AuTophagy 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: Prof. Dr. Thomas Schüler

Förderer: DFG; 01.07.2011 - 31.12.2013

The regulation of intestinal homeostasis by Interleukin-

IL-7 ist wesentlich an der Entstehung chronischer Darmentzündungen beteiligt. Unter Einsatz einer IL-7-Reportermaus konnten wir zeigen, dass IL-7 die Homöostase des intestinalen Epithels, die Barrierefunktion und die Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota reguliert. Unter Verwendung konditionaler knock out-Mäuse soll geklärt werden, ob diese Effekte durch eine direkte Wirkung von IL-7 auf das Epithel vermittelt werden. Ziel ist es zu klären, über welche molekularen und zellulären Mechanismen IL-7 die intestinale Homöostase unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen reguliert.

Projektleiter: Prof. Dr. Ulrike Seifert

Förderer: DFG; 01.07.2010 - 30.06.2014

Adoptive T Zell-Therapie gegen Tumore mit Defekten in der Antigen Prozessierungsmaschinerie

Tumorwachstum ist oft mit abnormer Expression von Komponenten der Antigenprozessierungs- maschinerie (APM) assoziiert. Dies interferiert mit der Antwort auf eine T-Zell-Immuntherapie. Daher werden wir uns darauf konzentrieren, T-Zellen zu identifizieren, die Tumorzellen mit Defekten in der APM erkennen, wie z.B. beim Fehlen von ER-Aminopeptidase 1 (ERAP1). Die Effektivität dieser T-Zellen, das Tumorwachstum zu kontrollieren, werden wir in ERAP1-KO-Mäusen untersuchen und dies mit der Kapazität humaner Aminopeptidase-defizienter Melanomzellen vergleichen, Tumorantigen-spezifische T-Zellen zu stimulieren.

Projektleiter: Prof. Dr. Ulrike Seifert

Kooperationen: PD Dr. Annette Paschen, Prof. Dr. Dirk Schadendorf, Uniklinikum Essen

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.01.2013 - 31.12.2013

Analyse der Proteasom-Inhibition in Chemotherapeutika-resistenten und Metastatischen Melanomzellen

Proteasom-Inhibitoren sind in der Anti-Tumor Therapie fest etabliert, sie hemmen die Aktivität des Proteasom-Komplexes, einer multikatalytischen Protease, die fehlgefaltete und auch regulatorische Proteine abbaut und damit für die Aufrechterhaltung der Proteinhomeostase und das Überleben einer Zelle entscheidend ist. Der Einsatz von herkömmlichen Chemotherapeutika wie Cisplatin oder Etoposid kann auf der anderen Seite zur Resistenzentwicklung und zum Auswachsen von resistenten Tumorzellen führen, die sich der Therapie durch Minimierung zellulärer Angriffspunkte entziehen. Die Entwicklung Immunoproteasom-spezifischer Inhibitoren, die gezielt eine Sonderform des Proteasoms inhibieren, stellt eine weitere Gruppe wirksamer Therapeutika mit potentiell Einsatz in der Tumorthherapie dar. In unseren Vorarbeiten konnten wir am Beispiel von Zellen des Malignen Melanoms zeigen, dass durch den kombinierten Einsatz von Substanzen, die auf verschiedene proteolytische Wege in der Zelle abzielen, die Resistenzentwicklung von Tumorzellen umgangen werden kann. Basierend auf diesen Vorbefunden ist das Ziel des hier beantragten Projektes, Melanomzellen mit einer Resistenz gegenüber Etoposid im Hinblick auf ihre Sensitivität auf Proteasom-Inhibitoren zu testen sowie verschiedene Melanomzellen aus metastatischen Läsionen abhängig von ihrer Population von Proteasomen mit unterschiedlichen Proteasom-Inhibitoren *in vitro* zu behandeln. Zusätzlich soll an Melanomzellen aus primären und metastatischen Läsionen eines Patienten die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren auf das Migrations-Verhalten analysiert werden. Die hier gewonnenen Daten sollen eine Aussage darüber geben, welche Mechanismen bei der Resistenzentwicklung eine Rolle spielen und wie diese durch den Einsatz von Proteasom-Inhibitoren überwunden werden können. Darüber hinaus sollen Informationen gewonnen werden, wie die Therapie mit Proteasom-Inhibitoren abhängig von der zellulär exprimierten Proteasom-Subpopulation optimiert werden kann.

Projektleiter: Prof. Dr. Ulrike Seifert

Förderer: Haushalt; 01.04.2013 - 31.12.2013

The ubiquitin-proteasome-system in immune response to infection

The ubiquitin-proteasome system (UPS) is responsible for the maintenance of cellular protein homeostasis. As response to pathogenic challenges type I and type II interferons are released and in consequence the expression of various components of the UPS is altered. Based on our previous results that ubiquitinating enzymes E1, E2 and E3 are affected by interferon (Seifert et al., 2010), we will analyze the expression and function of enzymes involved in ubiquitylation during infection. In addition, our previous results pointed to a role of immunoproteasomes, a specific isoform of proteasomes containing the immunosubunits LMP2, LMP7 and MECL-1, for enhanced degradation of the inhibitor of NFkappaB, ikappaBalpha. The goal of our project is to determine alterations in enzymes involved in ubiquitylation and deubiquitylation of components of the NFkappaB signalling pathway. The data obtained from these experiments will be used as basis for the generation of combined mathematical and biological models of the UPS in infection.

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: BMWi/AIF; 01.03.2013 - 31.12.2014

Entwicklung von spezifischen ELISA-Systemen zur Quantifizierung des Proteins GP2 in Seren von Patienten mit Pankreatitis

Gegenstand des Projektes ist die Entwicklung von ELISAs zur Quantifizierung der vier Isoformen des Glycoproteins 2, einem neuen Marker für gastrointestinale Erkrankungen, in Seren von Patienten mit Pankreatitis. Es soll untersucht werden, ob es Korrelationen zwischen dem Gehalt an Isoformen des GP2 im Blut und den verschiedenen klinischen Erscheinungsformen der Pankreatitis gibt. Ziel ist die Verbesserung der Differentialdiagnose der Pankreatitis.

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 Antigenen löst die Aktivierung und Differenzierung immunkompetenter Zellen aus. Hierbei werden von außen applizierte Signale intrazellulär durch zahlreiche biochemische Reaktionsketten weitergeleitet, die zum Teil auf Konformationsänderungen und Komplexbildung signalübertragender Proteine beruhen. Um den Mechanismus der intrazellulären Signalintegration genauer studieren zu können, müssen Informationen sowohl über die Interaktionen zwischen signalübertragenden Proteinen als auch über induzierte Strukturänderungen der signalübertragenden Proteine als eine Funktion von Ort und Zeit in lebenden Zellen visualisiert werden. Eine der ersten biochemischen Reaktionen während der T-Zell-Aktivierung stellt die Phosphorylierung von ITAMs (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) durch die Src-Kinase Lck dar. Der genaue Ablauf, wann und wie Lck während der T-Zell-Stimulation aktiviert wird, ist jedoch immer noch nicht eindeutig geklärt. Ziel des vorliegenden Forschungsprojektes ist daher, die stimulus-induzierte Aktivierung von Lck in lebenden immunkompetenten Zellen zu untersuchen. Hierzu sollen mittels optischer Analyse dynamische Konformationsänderungen von Lck visualisiert und Interaktionen zwischen signalübertragenden Proteinen untersucht werden.

Projektleiter: Dr. Stefanie Kliche

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

Arndt, Börge; Kalinski, Thomas; Reinhold, Dirk; Thielitz, Anja; Roessner, Albert; Schraven, Burkhardt; Simeoni, Luca

Cooperative immunoregulatory function of the transmembrane adaptor proteins SIT and LAX

In: Journal of leukocyte biology. - Bethesda, Md: FASEB, Bd. 93.2013, 3, S. 353-362;

[Imp.fact.: 4,568]

Arndt, Börge; Poltorak, Mateusz; Kowtharapu, Bhavani S.; Reichardt, Peter; Philipsen, Lars; Lindquist, Jonathan A.; Schraven, Burkhardt; Simeoni, Luca

Analysis of TCR activation kinetics in primary human T cells upon focal or soluble stimulation

In: Journal of immunological methods. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 387.2013, 1/2, S. 276-283;

[Imp.fact.: 2,225]

Ballerstein, Kathrin; Haus, Utz-Uwe; Lindquist, Jonathan Axel; Beyer, Tilo; Schraven, Burkhardt; Weismantel, Robert

Discrete, qualitative models of interaction networks

In: Frontiers in bioscience. - Searington, NYFrontiers in bioscience / Scholar edition, Bd. 5.2013, 1, S. 149-166;

Ebstein, Frédéric; Voigt, Antje; Lange, Nicole; Warnatsch, Annika; Schröter, Friederike; Prozorovski, Timour; Kuckelkorn, Ulrike; Aktas, Orhan; Seifert, Ulrike; Kloetzel, Peter-M.; Krüger, Elke

Immunoproteasomes are important for proteostasis in immune responses

In: Cell. - [Cambridge, Mass.]: Cell Press, Bd. 152.2013, 5, S. 935-937;

[Imp.fact.: 31,957]

Engelmann, Swen; Togni, Mauro; Reinhold, Dirk; Thielitz, Anja; Reichardt, Peter; Kliche, Stefanie; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhardt; Reinhold, Annegret

T cell-independent modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in ADAP-deficient mice

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 191.2013, 10, S. 4950-4959;

[Imp.fact.: 5,520]

Filippo, Katia De; Dudeck, Anne; Hasenberg, Mike; Nye, Emma; Rooijen, Nico van; Hartmann, Karin; Gunzer, Matthias; Roers, Axel; Hogg, Nancy

Mast cell and macrophage chemokines CXCL1/CXCL2 control the early stage of neutrophil recruitment during tissue inflammation

In: Blood. - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 121.2013, 24, S. 4930-4937;

[Imp.fact.: 9,060]

Franco, Rodrigo; Bortner, Carl D.; Schmitz, Ingo; Cidlowski, John A.

Glutathione depletion regulates both extrinsic and intrinsic apoptotic signaling cascades independent from multidrug resistance protein

In: Apoptosis. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 18.2013, insges. 18 S.;

[Imp.fact.: 3,949]

Hildebrand, Dominic G.; Alexander, Eva; Hörber, Sebastian; Lehle, Simon; Obermayer, Kerstin; Münck, Niels-Arne; Rothfuss, Oliver; Frick, Julia-Stefanie; Morimatsu, Masami; Schmitz, Ingo; Roth, Johannes; Ehrchen, Jan M.; Essmann, Frank; Schulze-Osthoff, Klaus

I[κ]B[ζ] is a transcriptional key regulator of CCL2/MCP-

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: American Assoc. of Immunologists, Bd. 190.2013, 9, S. 4812-4820;

[Imp.fact.: 5,520]

Höcker, Ralf; Walker, Alisha; Schmitz, Ingo

Inhibition of autophagy through MAPK14-mediated phosphorylation of ATG5

In: Autophagy. - Austin, Tex. : Landes Bioscience, Bd. 9.2013, 3, S. 426-428;

[Imp.fact.: 12,042]

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[β]MEKK4-p38 pathway inhibits autophagy

In: Cell death & differentiation. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 20.2013, 2, S. 321-332;

[Imp.fact.: 8,371]

Lapp, Thabo; Reinhold, Dirk; Böhringer, Daniel; Reinhard, Thomas

Humanes Leukozytenantigenensystem in der Augenheilkunde

In: Der Ophthalmologe. - Berlin: Springer, Bd. 110.2013, 9, S. 849-861;

[Imp.fact.: 0,529]

Lek, Hwee San; Morrison, Vicky L.; Conneely, Michael; Campbell, Paul A.; McGloin, David; Kliche, Stefanie; Watts,

Colin; Prescott, Alan; Fagerholm, Susanna C.

The spontaneously adhesive leukocyte function-associated antigen-1 (LFA-1) integrin in effector T cells mediates rapid actin- and calmodulin-dependent adhesion strengthening to ligand under shear flow

In: The journal of biological chemistry. - Bethesda, Md: Soc. Bd. 288.2013, 21, S. 14698-14708;

[Imp.fact.: 4,651]

Liaskos, Christos; Spyrou, Vassiliki; Roggenbuck, Dirk; Athanasiou, Labrini V.; Orfanidou, Timoklia; Mavropoulos, Athanasios; Reinhold, Dirk; Rigopoulou, Eirini I.; Amiridis, Georgios S.; Billinis, Charalambos; Bogdanos, Dimitrios P.

Crohn s disease-specific pancreatic autoantibodies are specifically present in ruminants with paratuberculosis - Implications for the pathogenesis of the human disease

In: Autoimmunity. - London: Informa Healthcare, Bd. 46.2013, 6, S. 388-394;

[Imp.fact.: 2,767]

Patra, Amiya K.; Avots, Andris; Zahedi, René P.; Schüler, Thomas; Sickmann, Albert; Bommhardt, Ursula; Serfling, Edgar

An alternative NFAT-activation pathway mediated by IL-7 is critical for early thymocyte development

In: Nature immunology. - New York, NY: Nature Publ. Group, Bd. 14.2013, 2, S. 127-135;

[Imp.fact.: 26,199]

Philipson, Lars; Engels, Thomas; Schilling, Kerstin; Gurbiel, Slavyana; Fischer, Klaus-Dieter; Tedford, Kerry; Schraven, Burkhard; Gunzer, Matthias; Reichardt, Peter

Multimolecular analysis of stable immunological synapses reveals sustained recruitment and sequential assembly of signaling clusters

In: Molecular & cellular proteomics. - Bethesda, Md: The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Bd. 12.2013, 9, S. 2551-2567;

[Imp.fact.: 7,251]

Pöhlmann, Angela; Reissig, Kathrin; Just, Andrea; Walluscheck, Diana; Hartig, Roland; Schinlauer, Antje; Lessel, Wiebke; Günther, Thomas; Silver, Andrew; Steinberg, Pablo; Roessner, Albert

Non-apoptotic function of caspases in a cellular model of hydrogen peroxide-associated colitis

In: Journal of cellular and molecular medicine. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 17.2013, 7, S. 901-913;

[Imp.fact.: 4,753]

Pöhlmann, Angela; Reissig, Kathrin; Schönfeld, Peter; Walluscheck, Diana; Schinlauer, Antje; Hartig, Roland; Lessel, Wiebke; Günther, Thomas; Silver, Andrew; Roessner, Albert

Repeated H2O2 exposure drives cell cycle progression in an in vitro model of ulcerative colitis

In: Journal of cellular and molecular medicine. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 17.2013, insges. 13 S.;

[Imp.fact.: 4,753]

Poltorak, Mateusz; Arndt, Borge; Kowtharapu, Bhavani S.; Reddycherla, Amarendra V.; Witte, Vanessa; Lindquist, Jonathan A.; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

TCR activation kinetics and feedback regulation in primary human T cells

In: Cell communication and signaling. - London: Biomed Central, Bd. 11.2013, insges. 22 S.;

[Imp.fact.: 5,093]

Roggenbuck, Dirk; Hiemann, Rico; Bogdanos, Dimitrios; Reinhold, Dirk; Conrad, Karsten

Standardization of automated interpretation of immunofluorescence tests. Letter to the editor

In: Clinica chimica acta. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 421.2013, S. 168-169;

[Imp.fact.: 2,850]

Roggenbuck, Dirk; Humbel, René-Louis; Reinhold, Dirk; Bogdanos, Dimitrios P.; Conrad, Karsten; Laass, Martin W.

Glycoprotein 2 antibodies in inflammatory bowel disease - No association with disease phenotype?. Letters to the editor

In: Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. - Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 56.2013, 1, S. 5;

[Imp.fact.: 2,196]

Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Werner, Lael; Schierack, Peter; Bogdanos, Dimitrios P.; Conrad, Karsten

Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease

In: Advances in clinical chemistry. - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 60.2013, S. 187-208;

[Imp.fact.: 3,674]

Rolle, Luise; Tehran, Maryam Memarzadeh; Morell-García, Anselm; Raeva, Yanitsa; Schumacher, Anne; Hartig, Roland; Costa, Serban-Dan; Jensen, Federico; Zenclussen, Ana Claudia

Cutting edge: IL-10-producing regulatory B cells in early human pregnancy

In: American journal of reproductive immunology. - Oxford: Wiley Blackwell, Bd. 70.2013, 6, S. 448-453;

[Imp.fact.: 3,317]

Smida, Michal; Cammann, Clemens; Gurbel, Slavyana; Kerstin, Nadja; Lingel, Holger; Lindquist, Sabine; Simeoni, Luca; Brunner-Weinzierl, Monika C.; Suchanek, Miloslav; Schraven, Burkhard; Lindquist, Jonathan A.

PAG/Cbp suppression reveals a contribution of CTLA-4 to setting the activation threshold in T cells

In: Cell communication and signaling. - London: Biomed Central, Bd. 11.2013, insges. 13 S.;

[Imp.fact.: 5,093]

Stirnweiss, Anja; Hartig, Roland; Gieseler, Steffi; Lindquist, Jonathan A.; Reichardt, Peter; Philipsen, Lars; Simeoni, Luca; Poltorak, Mateusz; Merten, Camilla; Zuschratter, Werner; Prokazov, Yury; Paster, Wolfgang; Stockinger, Hannes; Harder, Thomas; Gunzer, Matthias; Schraven, Burkhard

T cell activation results in conformational changes in the Src family kinase Lck to induce its activation

In: Science signaling. - Washington, DC [u.a.]: Assoc, Bd. 6.2013, 263, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 7,648]

Teles, Ana; Schumacher, Anne; Kühnle, Marie-Cristine; Linzke, Nadja; Thuere, Catharina; Reichardt, Peter; Tadokoro, Carlos Eduardo; Hämmerling, Günter J.; Zenclussen, Ana Claudia

Control of uterine microenvironment by Foxp3+ cells facilitates embryo implantation

In: Frontiers in immunology. - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 4.2013, insges. 12 S.;

Telieps, Tanja; Ewald, Frida; Gereke, Marcus; Annemann, Michaela; Rauter, Yvonne; Schuster, Marc; Ueffing, Nana; Smolinski, Dorte von; Gruber, Achim D.; Bruder, Dunja; Schmitz, Ingo

Cellular-FLIP, Raji isoform (c-FLIPR) modulates cell death induction upon T-cell activation and infection

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 43.2013, 6, S. 1499-1510;

[Imp.fact.: 4,970]

Walluscheck, Diana; Pöhlmann, Angela; Hartig, Roland; Lendeckel, Uwe; Schönfeld, Peter; Hotz-Wagenblatt, Agnes; Reissig, Kathrin; Bajbouj, Khuloud; Roessner, Albert; Schneider-Stock, Regine

ATF2 knockdown reinforces oxidative stress-induced apoptosis in TE7 cancer cells

In: Journal of cellular and molecular medicine. - Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, Bd. 17.2013, 8, S. 976-988;

[Imp.fact.: 4,753]

Dissertationen

Ewald, Frida Kerstin Elisabeth; Schmitz, Ingo [Gutachter]

The apoptosis-regulator c-FLIP - functional role in urothelial carcinoma and autoimmunity and identification of novel CD95 DISC-interacting proteins. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2013; V, 115 Bl.: graph. Darst.;

Höcker, Ralf-Michael; Schmitz, Ingo [Gutachter]

The role of Gadd45B in apoptosis and autophagy. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2013, 2012; 151 Bl.: graph. Darst.;

Telieps, Tanja; Schmitz, Ingo [Gutachter]

CD95-induced apoptosis in health and disease dimers at the DISC and the effect of c-FLIP R on L. Monocytogenes infection. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2013, 2012; 107 S.: graph. Darst.;