



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2015

Institut für Molekulare und Klinische Immunologie

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. rer. nat. Thomas Schüler
Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Seifert
Prof. Dr. med. Dirk Reinhold
Prof. Dr. rer. nat. Ursula Bommhardt
Prof. Dr. rer. nat. Andreas Müller

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. Kooperationen

- Dr. Kai-Michael Toellner, University of Birmingham, England
- Dr. Marie Kosco-Vilbois, NovImmuno S.A., Genf, Schweiz

5. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Burkhard Schraven

Kooperationen: Dr. Michael Kreutz, IfN; Institut für Experimentelle Innere Medizin

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

Molekulare Organisation der Zellulären Kommunikation im Immunsystem

Inter- und intrazelluläre Kommunikationsprozesse stellen die Grundlage für die Funktion des Immunsystems dar. Die Frage, wie die intra- und interzelluläre Kommunikation im Immunsystem auf molekularer Ebene gesteuert wird, ist von zentraler Bedeutung für das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Immunreaktionen. Dieser Fragestellung widmet sich der Sonderforschungsbereich (SFB) 854.

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Müller

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.12.2014 - 30.11.2017

Pathogene als Sensorsysteme zur Messung der Wirksamkeit einer Immunantwort während der Infektion

Der mechanistische Zusammenhang zwischen einer Immunantwort und der Physiologie des abgewehrten Pathogens ist von grösster Bedeutung für das Verständnis einer Infektionskrankheit: Ob ein Erreger vom Immunsystem direkt getötet oder nur in seinem Wachstum gehemmt oder an seiner Ausbreitung gehindert wird, hat wichtige Auswirkungen auf den Verlauf der Infektion, mögliche Immunpathologien und auf die Empfindlichkeit des Pathogens gegen antimikrobielle Therapien. Bis jetzt war es jedoch nicht möglich, diesen Aktionsmodus der Immunantwort während einer laufenden Infektion zu bestimmen. Im vorliegenden Projekt sollen in vivo-Reportersysteme in den intrazellulären Parasiten *Leishmania major* eingebracht werden, um zu bestimmen, wie das Pathogen auf den Stress reagiert, dem es aufgrund der einsetzenden Immunantwort ausgesetzt ist. Dazu werden fluoreszente Proteinkonstrukte verwendet, welche die Messung zweier biologischer Parameter im lebenden Parasiten ermöglichen: (1) die Aktivität stressassoziiertes Proteasen und (2) die Integrität der Zellmembran des Parasiten. Die Strategie, Pathogene als Sensoren für die Wirkung von Immunabwehrmechanismen zu benutzen, soll das Vermessen der Immunantwort im Hinblick auf ihren Einfluss auf die Pathogenphysiologie ermöglichen. So wird mittels intravitale Zweiphotonenmikroskopie der Aktionsmodus einer protektiven Immunantwort im Verlauf einer Infektion kartiert. Unter Einbezug von Knockout-Mäusen und Inhibitoren der Produktion von reaktivem Sauerstoff (ROI) und Stickstoff (RNI) soll dabei die Bedeutung dieser zellulären Verteidigungsmechanismen für den jeweiligen Aktionsmodus bestimmt werden. Ausserdem soll mit Inhibitoren der ROI/RNI-Produktion in transgenen Mäusen mit fluoreszenzmarkierten Phagozytenpopulationen die Zellspezifität der Wirkung von ROI und RNI aufgeklärt werden. Schliesslich soll in einem Experiment, das teilweise ROI-produktionsdefiziente Knochenmarkschimären mit der Inhibition der RNI-Produktion

kombiniert, eine mögliche Synergie von ROI und RNI für deren antimikrobielle Wirkung analysiert werden. Die beantragten Experimente sollen aufklären, wie sich einzelne zelluläre Verteidigungsmechanismen, die vom Immunsystem induziert werden, auf die Biologie des Pathogens auswirken und wie diese Einflussnahme mit dem Erfolg der Abwehr gegen einen Infektionserreger zusammenhängt. Eine erweiterte Kenntnis dieser Wechselbeziehung ist entscheidend für ein besseres Verständnis, wie eine protektive Immunantwort eine Infektion kontrollieren kann.

Projektleiter: Prof. Dr. Andreas Müller

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

Zentrale Plattform für Bildgebungsverfahren

Inter- und intrazelluläre Kommunikationsprozesse stellen die Grundlage für die Funktion des Immunsystems dar. Die Frage, wie die intra- und interzelluläre Kommunikation im Immunsystem auf molekularer Ebene gesteuert wird, ist von zentraler Bedeutung für das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Immunreaktionen. Dieser Fragestellung widmet sich der Sonderforschungsbereich (SFB) 854.

Das Z-Projekt bietet dem SFB eine Palette hochspezialisierter Imaging-Techniken und optimiert diese, entsprechend der Fragestellungen der einzelnen TP, gezielt. Spezialanwendungen sollen so permanent und in gleichbleibend hoher Qualität zur Verfügung stehen, wie es einzelnen TP allein nicht möglich wäre. Das Z-Projekt beinhaltet schwerpunktmäßig Imaging-Techniken zur Topomanalyse von Zell-Zell-Kontakten (Multi-Epitop-Ligand-Kartographie MELK), Multi-Photonen-Intravitalmikroskopie, Lebendzell-Weitfeld-Fluoreszenzmikroskopie (FRET/FLIM) einschließlich low-light-Verfahren zur Langzeitbeobachtung von Protein-Protein-Wechselwirkungen.

Das Projekt wird von Dr. Monika Riek-Burchardt, Prof. Dr. Andreas Müller (Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, OvGU Magdeburg) und Dr. Werner Zuschratter (LIN Magdeburg) geleitet.

Projektleiter: Prof. Dr. Ingo Schmitz

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2012 - 31.05.2015

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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

Die Rolle des atypischen NF- κ B Inhibitor Proteins I κ BNS in Effektor-T-Zellen

NF- κ B ist für Entwicklung und Funktion von Immunzellen ein entscheidender Transkriptionsfaktor und wird durch I κ B Proteine reguliert. I κ BNS ist ein funktionell nur unzureichend charakterisierter, ungewöhnliches I κ B Protein. Wir werden die Funktion von I κ BNS in Effektor-T-Zellen bei Differenzierung, Effektor-Funktion und Plastizität identifizieren. Wir wollen direkte Zielgene von I κ BNS sowie neue Interaktionspartner von I κ BNS identifizieren, um die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen aufzuklären. Desweiteren werden wir Infektionsmodelle nutzen, um die Rolle von I κ BNS in Effektor-T-Zellen *in vivo* zu adressieren. Diese Ansätze werden dazu führen, die Wichtigkeit von I κ BNS für die Entwicklung und Funktion von Effektor-T-Zellen aufzuklären.

Projektleiter: Prof. Dr. Ingo Schmitz

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2015 - 31.03.2018

Die Rolle von c-Rel und Ikbans bei der Entwicklung regulatorischer T-Zellen

Regulatorische T-Zellen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase des Immunsystems. Darüber hinaus etablieren sie einen Schwellenwert für die Aktivierung von Effektor-T-Zellen und regulieren die Stärke und Dauer einer Immunantwort. Der Verlust regulatorischer T-Zellen führt zu massiven systemischen Autoimmun-erkrankungen. Analysen verschiedener Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass der Transkriptionsfaktor Foxp3 sowohl für die Bildung von CD4-positiven regulatorischen T-Zellen, als auch die Aufrechterhaltung des suppressiven Phänotyps essentiell ist.

Vor kurzem konnte gezeigt werden, dass der Transkriptionsfaktor NF- κ B und Proteine, die seine Aktivität regulieren, für die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen sehr wichtig sind. Dabei kommt der NF- κ B-Untereinheit c-Rel eine besondere Rolle zu, denn c-Rel-defiziente Mäuse zeigen eine systemische Verringerung der regulatorischen T-Zellen um ca. 50%, die auf eine direkte Induktion von Foxp3 durch c-Rel während der Differenzierung im Thymus zurückgeführt wird. Die Aktivität von NF- κ B wird von den Inhibitoren von NF- κ B (I κ B) Proteinen reguliert. I κ BNS gehört zur Gruppe der ungewöhnlichen I κ B Proteine, da es induzierbar und obligatorisch kernständig ist.

Bemerkenswerterweise kann es sowohl inhibierend, als auch induzierend auf die Transkription einwirken. Unsere Analysen zeigen in I κ BNS-defizienten Mäusen ebenfalls eine 50%-ige Verringerung der regulatorischen T-Zellen.

Interessanterweise akkumulieren Vorläufer von regulatorischen T-Zellen im Thymus I κ BNS-defizienter Mäuse, was wir auf die verzögerte Induktion von Foxp3 zurückführen.

Die Ähnlichkeiten im Phänotyp der I κ BNS- und c-Rel-defizienten Mäuse legen ein Zusammenspiel beider Proteine auf molekularer oder funktioneller Ebene nahe. Ziel dieses Projektes ist die Klärung, in welcher Weise I κ BNS und c-Rel die Foxp3-Induktion *in vivo* und damit die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen regulieren. Zu diesem Zweck wollen wir eine mögliche Kooperativität von I κ BNS und c-Rel auf der funktionellen Ebene durch die Analyse von doppel-defizienten Mäusen untersuchen. Darüber hinaus wollen wir die molekularen Mechanismen aufklären, über die c-Rel und I κ BNS die Entwicklung regulatorischer T-Zellen steuern.

Projektleiter: Prof. Dr. Ingo Schmitz

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2012 - 31.12.2015

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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

Die Regulation intestinaler Homöostase durch Interleukin-7

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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.07.2011 - 30.09.2015

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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

Spatiotemporal and cellular requirements for the regulation of T cell responses by type I interferon

In der vergangenen Förderperiode des SFB854 konnten wir Signalgebungsprozesse identifizieren, die die widersprüchlichen Daten erklären, die mit dem superagonistischen anti-CD28 mAk TGN1412 erzielt wurden. In der aktuellen Förderperiode werden wir uns auf Typ I Interferon (IFN) konzentrieren, dessen immunulatorische Wirkung zur Behandlung zahlreicher Erkrankungen genutzt wird. Die räumlichen und zeitlichen Voraussetzungen für die Wirkung von IFN sind jedoch weitgehend unklar. Zur Beantwortung dieser Frage werden wir konditionale knock-out Mäuse verwenden, die eine Inaktivierung der IFN Signalgebung in CD8+ T-Zellen und nicht-hämatopoetischen Stromazellen im Zuge anti-viraler Immunantworten ermöglichen.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold

Förderer: BMWi/AIF; 01.06.2014 - 31.05.2016

Entwicklung eines neuartigen dsDNA-Fluorescence-Linked Immuno-sorbent Assay (FLISA)-Testsystems für die verbesserte Diagnostik systemischer Autoimmunerkrankungen, insbesondere des Systemischen Lupus erythematoses (SLE)

Ziel des Kooperationsprojektes ist die Entwicklung eines anti-dsDNA-AK-Fluorescence-Linked Immunosorbent Assay (FLISA)-Testsystems für eine verbesserte Stufendiagnostik systemischer Autoimmunerkrankungen, insbesondere der SLE. Die Analyse und Quantifizierung des dsDNA-FLISA-Assays soll fluoreszenzbasiert auf der von der Firma GA Generic Assays entwickelten AKLIDES-Plattform erfolgen. Die Firma GA wird das FLISA-Testsystem für den Nachweis von AAK gegen dsDNA aufbauen und die dazugehörige Software für das AKLIDES entwickeln. Durch die Verwendung von Kinetoplast DNA soll die Sensitivität des Assays entscheidend erhöht werden. Die AG Anderer beschäftigt sich mit der Kultivierung von *Crithidia luciliae* und *fasciculata*, um aus diesen Flagellaten die dsDNA-haltigen Kinetoplasten zu isolieren. Daneben wird die Arbeitsgruppe dsDNA aus verschiedenen humanen Zelllinien (z. B. Hep-2, Jurkat) isolieren, die auch als Grundlage für den Aufbau eines dsDNA-FLISA verwendet werden soll. Die AG Reinhold wird die Einzelkomponenten und Prototypen der entwickelten neuartigen anti-dsDNA/Kinetoplast-FLISA-Testsysteme validieren und auf ihre Eignung zur serologischen Routinediagnostik evaluieren.

Projektleiter: Dr. Stefanie Kliche

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

SFB 854/2, B10: Integrin-vermittelte Inside-out/Outside-in Signale im Immun- und Nervensystem

Integrin-vermittelte (inside-out/outside-in) Signale sind für viele zelluläre Prozesse des Immun- und Nervensystems unverzichtbar. In der ersten Förderperiode konnten wir die Interaktion des hämatopoetischen Adaptorproteinkomplexes ADAP/SKAP55(HOM) mit der Serin/Threonin Kinase Ndr2 bei der Integrinaktivierung in T Zellen und Neuronen nachweisen. Mit konventionellen und konditionalen Mausmutanten, Knock-down und Reexpression werden wir nun die Bedeutung von ADAP, SKAP55(HOM) sowie Ndr2 und ihrer Interaktion für die integrinabhängige Entwicklung und Funktion dieser Zellen untersuchen, assoziierte Signalwege identifizieren und ihre Funktionen im Immun- und Nervensystems *in vivo* aufklären.

Projektleiter: Dr. Stefanie Kliche

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

SFB 854/2, B12: Membran-proximale Signalübertragung des ADAP-SKAP55-Moduls

Die Regulation von Integrinen durch intrazelluläre Adaptor-Proteine ist ein zentraler Mechanismus zur Kontrolle der Adhäsion und Migration von T-Zellen. Hier wollen wir den Mechanismus der Modulation von Affinität und Avidität der Integrine durch die zwei interagierenden Moleküle Adhesion and Degranulation promoting Adaptor Protein (ADAP) und Src kinase associated phosphoprotein of 55 kD (SKAP55) aufklären. Wir planen insbesondere die Frage zu beantworten wie der Komplex die Membran-Assoziation mit der zytoskeletalen Verankerung der Integrine verbindet.

Projektleiter: Dr. Annegret Reinhold

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.05.2014 - 28.04.2017

Molekulare Mechanismen der verminderten Suszeptibilität ADAP-defizienter Mäusen in der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE)

Das Adapterprotein ADAP (adhesion and degranulation-promoting adapter protein) wird in T-Zellen, myeloischen Zellen und Plättchen exprimiert und spielt eine Rolle bei der Integrinaktivierung und Adhäsion. In den Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass ADAP-defiziente Mäuse sowohl im Modell aktiven Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) als auch im Modell der passiven EAE einen deutlich milderen Krankheitsverlauf zeigen. Der verminderte klinische Schweregrad der EAE war assoziiert mit einer deutlich verringerten Einwanderung von Entzündungszellen in das ZNS und einer gleichzeitigen Akkumulation der enzephalitogenen T-Zellen an den lymphatischen Gefäßen im Lymphknoten. Experimente mit Knochenmark-Chimären ergaben, dass die attenuierte EAE wahrscheinlich durch radio-resistente, nicht hämatopoetische Zellen verursacht wird. Unklar ist, welche Zellen oder Strukturen daran beteiligt sind. Im Rahmen des Projektes wollen wir die zellulären und molekularen Mechanismus der Akkumulation von enzephalitogenen T-Zellen in den Lymphknoten ADAP-defizienter Mäuse bei der EAE aufklären. Der Schwerpunkt des Projektes sind Untersuchungen zur EAE in linienspezifischen ADAP-Knock-out-Mäusen. Unsere Ergebnisse werden zum besseren Verständnis der Immunpathogenese der EAE beitragen und sind eine wichtige Voraussetzung für die Entwicklung neuer Wirkstoffe zur Behandlung neuroinflammatorischer Erkrankungen.

Projektleiter: Dr. Luca Simeoni

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.05.2014 - 30.04.2017

Funktionale Charakterisierung der Cysteinen von Lck und Zap-70 und Identifizierung neuer Oxidationstargets in Lymphozyten unter physiologischen und pathologischen Bedingungen.

Lck und ZAP-70 sind zwei wichtige Tyrosinkinase, die das proximale TCR Signal orchestrieren. Neue Daten haben gezeigt, dass sie auch in der Signaltransduktion abwärts der BCR in Leukämiezellen beteiligt. Aktivierung von Lck und ZAP-70 als auch von vielen anderen Kinasen, über reversible Phosphorylierung von entscheidender Bedeutung Tyrosinreste geregelt. Die experimentelle Daten deuten darauf hin, dass, zusätzlich zu Tyrosinphosphorylierung auch reversible Oxidation (zB Sulfenylierung) von Cysteinresten, spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der enzymatischen Aktivität von Tyrosinkinase. Allerdings sind, ob Lck und ZAP-70 in einem Cystein reguliert Oxidations-abhängigen Weise noch nicht vollständig verstanden. Das Ziel dieses Projektes ist es, die funktionelle Rolle der Cysteinreste innerhalb Lck und ZAP-70 untersuchen sowohl unter physiologischen und pathologischen Bedingungen. Zu diesem Zweck haben wir Konstrukte erzeugt, die C bis A Substitutionen tragen und damit eine funktionale Charakterisierung mittels Lck- oder Zap-70-defizienten Jurkat T-Zelllinien durchgeführt. Vorläufige Daten zeigen, dass Cysteine innerhalb Lck (C217, C224, C378, und C476) und Zap-70 (C575) von entscheidender Bedeutung für die Funktion dieser Kinasen sind, da C bis A Mutanten nicht in vollem Umfang wiederherzustellen TCR-vermittelten Signaltransduktion in der Jurkat T-Zelllinien. Die Ziele dieses Projektes sind: (i) weitere biochemische und funktionelle

Charakterisierung der Cystein-Mutanten, (ii) Generierung von Mausmodellen, um die Relevanz der Cysteinreste *in vivo* zu beurteilen, und (iii) Untersuchung Lck und ZAP-70 Cysteine in Leukämiezellen (zB chronische lymphatische Leukämie, CLL). Neben Lck und ZAP-70, können andere Signalmoleküle in einer Oxidations-abhängigen Weise geregelt werden. Targets der Sulfonylierung in Lymphozyten sind noch weitgehend unbekannt. Daher mit Hilfe Dimedon-basierter Systemen, haben wir die Sulfonylierungsmuster in Lymphozyten von gesunden Spendern als auch von CLL-Patienten untersucht. Wir haben festgestellt, dass beide gesunde Lymphozyten und Leukämiezellen mehrere sulfonylierten Proteine zeigen. Interessanterweise zeigen CLL-Zellen ein spezifisches Muster von Protein Cystein Sulfonylierung, die sich von Zellen von gesunden Spendern unterscheidet. Eines der Ziele dieses Projekts ist auch sulfonylierten Protein (redoxome) in Lymphozyten sowohl von gesunden Spendern als auch von Leukämie-Patienten zu identifizieren. Wir hoffen, dass unsere Untersuchungen zur Entwicklung neuer molekularen und pharmakologischen Werkzeugen beitragen zur Modulation der Lymphozyten-Aktivierung um Autoimmunität, Immundefizienz und Leukämie zu behandeln.

Projektleiter: Dr. Luca Simeoni

Förderer: Weitere Stiftungen; 01.04.2014 - 31.03.2017

LPS induzierte post-translazionale Modifikationen der FLT3-Kinase als therapeutischer Angriffspunkt bei der akuten myeloischen Leukämie (AML)

Zahlreiche Krebserkrankungen werden durch unterliegende inflammatorische Prozesse initiiert oder getrieben. Eine entzündliche Umgebung kann sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen bedingen, die zur malignen Transformation der Zelle beitragen. Auch post-translazionale Modifikationen von Proteinen werden entzündlich modifiziert und können zur Krebsentstehung beitragen. Unser Ziel ist es diese Frage für eine in der Leukämogenese häufig betroffene Tyrosin-Kinase (FLT3) zu adressieren. Cystein-Oxidierung (Sulfonylierung) der FLT3-Kinase stellt einen neuen potentiellen Mechanismus der onkogenen Transformation dar. Speziell werden wir die Oxidierung von konservierten Cysteinen der FLT3-Kinase in Abhängigkeit eines entzündlichen Reizes (TLR-Rezeptor-Stimulation) untersuchen. Diese Untersuchungen werden im Zellkulturmodell wie auch an primärem Patientenmaterial erfolgen. Das Verständnis der Regulation dieser post-translationalen Modifikationen kann nicht nur zum besseren Verständnis der Leukämogenese sondern auch zur Entwicklung innovativer Therapiekonzepte beitragen.

Projektleiter: Dr. Luca Simeoni

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

“In vitro and in vivo analyses of posttranslational modifications of the Src family kinases Lck and Fyn”

In enger Kooperation mit der AG Schraven, fokussiert die Arbeitsgruppe Simeoni auf der mikroskopischen und biochemischen Analyse der Konformationsänderungen, die die Tyrosinkinase Src-Familie Lck im Rahmen der T-Zellaktivierung unterläuft. Die Frage, ob und ggf. wie das Lck-Molekül im Rahmen der T-Zellaktivierung aktiviert/modifiziert wird, beschäftigt die Immunologie seit mehreren Jahrzehnten. Mit Hilfe neuer mikroskopischer und hochaufgelöster Verfahren konnte von der Arbeitsgruppe Schraven vor Kurzem erstmals der Hinweis erbracht werden, dass das Lck-Molekül unmittelbar nach T-Zellaktivierung einer massiven konformationellen Änderung unterworfen wird, die zur Aktivierung der Kinase und somit zur Phosphorylierung von membrannahen Signalmolekülen führt. Die Arbeit wurde in 2013 in der Zeitschrift *Science Signaling* veröffentlicht und hat in der immunologischen Community reges Interesse hervorgerufen.

6. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Annemann, Michaela; Wang, Zuobai; Plaza-Sirvent, Carlos; Glauben, Rainer; Schuster, Marc; Sander, Frida Ewald;

Mamareli, Panagiota; Kühl, Anja A.; Siegmund, Britta; Lochner, Matthias; Schmitz, Ingo

I[κ]BNS regulates murine Th17 differentiation during gut inflammation and infection

In: *The journal of immunology*. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 194.2015, 6, S. 2888-2898;

[Imp.fact.: 5,362]

Belikov, Aleksey V.; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

T cells and reactive oxygen species

In: *Journal of biomedical science: an international and Asian forum for high-impact biomedical research*. - London:

BioMed Central; Bd. 22.2015, Art.-Nr. 85, insges. 11 S.;
[Imp.fact.: 2,763]

Bennecke, Elena; Werner-Rosen, Knut; Thyen, Ute; Kleinemeier, Eva; Lux, Anke; Jürgensen, Martina; Grüters, Annette; Köhler, Birgit

Subjective need for psychological support (PsySupp) in parents of children and adolescents with disorders of sex development (dsd)

In: European journal of pediatrics: official organ of the Belgian Pediatric Association. - Berlin: Springer Science & Business Media B.V, Bd. 174.2015, 10, S. 1287-1297;

[Imp.fact.: 1,890]

Bou-Hanna, Chantal; Jarry, Anne; Lode, Laurence; Schmitz, Ingo; Schulze-Osthoff, Klaus; Kury, Sébastien; Bezieau, Stéphane; Mosnier, Jean-François; Laboisse, Christian L.

Acute cytotoxicity of MIRA-1/NSC19630, a mutant p53-reactivating small molecule, against human normal and cancer cells via a caspase-9-dependent apoptosis

In: Cancer letters: an international journal providing a forum for original and pertinent contributions in cancer research. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 359.2015, 2, S. 211-217;

[Imp.fact.: 5,621]

Bronietzki, Alisha W.; Schuster, Marc; Schmitz, Ingo

Autophagy in T-cell development, activation and differentiation

In: Immunology and cell biology. - Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 93.2015, 1, S. 25-34;

[Imp.fact.: 4,205]

Busse, Stefan; Steiner, Johann; Alter, Juliane; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Bogerts, Bernhard; Hartig, Roland; Busse, Mandy

Expression of HLA-DR, CD80, and CD86 in healthy aging and Alzheimer's disease

In: Journal of Alzheimer's disease. - Amsterdam: IOS Press, Bd. 47.2015, 1, S. 177-184;

[Imp.fact.: 4,151]

Busse, Stefan; Steiner, Johann; Glorius, Sarah; Dobrowolny, Henrik; Greiner-Bohl, Sabrina; Mawrin, Christian; Bommhardt, Ursula; Hartig, Roland; Bogerts, Bernhard; Busse, Mandy

VGF expression by T lymphocytes in patients with Alzheimer's disease

In: OncoTarget: open access impact journal. - [S.l.]: Impact Journals LLC, Bd. 6.2015, 17, S. 14843-14851;

[Imp.fact.: 6,359]

Drynda, Andreas; Singh, Gurpal; Buchhorn, Gottfried H.; Awiszus, Friedemann; Ruetschi, Marcel; Feuerstein, Bernd; Kliche, Stefanie; Lohmann, Christoph H.

Metallic wear debris may regulate CXCR4 expression in vitro and in vivo

In: Journal of biomedical materials research. - New York, NY [u.a.]: WileyJournal of biomedical materials research / A, Bd. 103.2015, 2014;

[Imp.fact.: 2,841]

Engelmann, Swen; Togni, Mauro; Kliche, Stefanie; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhard; Reinhold, Annegret

The adhesion- and degranulation-promoting adaptor protein and its role in the modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis

In: Critical reviews in immunology. - Boca Raton, Fla: CRC Press, Bd. 35.2015, 1, S. 1-14;

[Imp.fact.: 3,698]

Formaglio, Pauline; Amino, Rogerio

Looking for blood

In: eLife. - Cambridge: eLife Sciences Publications; Bd. 4.2015, Art. e11284, insges. 3 S.;

[Imp.fact.: 9,322]

Glimm, Ekkehard; Scala, Lilla Di

An approach to confirmatory testing of subpopulations in clinical trials

In: Biometrical journal. - Berlin: Wiley-VCH, Bd. 57.2015, 5, S. 897-913;
[Imp.fact.: 0,945]

Hasenberg, Anja; Hasenberg, Mike; Männ, Linda; Neumann, Franziska; Borkenstein, Lars; Stecher, Manuel; Kraus, Andreas; Engel, Daniel R.; Klingberg, Anika; Seddigh, Pegah; Abdullah, Zeinab; Klebow, Sabrina; Engelmann, Swen; Reinhold, Annegret; Brandau, Sven; Seeling, Michaela; Waisman, Ari; Schraven, Burkhardt; Göthert, Joachim R.; Nimmerjahn, Falk; Gunzer, Matthias

Catchup - a mouse model for imaging-based tracking and modulation of neutrophil granulocytes

In: Nature methods: techniques for life scientists and chemists. - London [u.a.] Nature Publishing Group, Bd. 12.2015, 5, S. 445-452;
[Imp.fact.: 32,072]

Hurrell, Benjamin P.; Schuster, Steffen; Grün, Eva; Coutaz, Manuel; Williams, Roderick A.; Held, Werner; Malissen, Bernard; Malissen, Marie; Yousefi, Shida; Simon, Hans-Uwe; Müller, Andreas J.; Tacchini-Cottier, Fabienne

Rapid sequestration of *Leishmania mexicana* by neutrophils contributes to the development of chronic lesion

In: PLoS pathogens. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 11.2015, 5, Art.-Nr. e1004929, insges. 23 S.;
[Imp.fact.: 7,562]

Kuropka, Benno; Witte, Amelie; Sticht, Jana; Waldt, Natalie; Majkut, Paul; Hackenberger, Christian P. R.; Schraven, Burkhardt; Krause, Eberhard; Kliche, Stefanie; Freund, Christian

Analysis of phosphorylation-dependent protein interactions of adhesion and degranulation promoting adaptor protein (ADAP) reveals novel interaction partners required for chemokine-directed T cell migration

In: Molecular & cellular proteomics: MCP. - Bethesda, Md: The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Bd. 14.2015, 11, S. 2961-2972;
[Imp.fact.: 6,564]

Linker, Ralf A.; Lee, De-Hyung; Flach, Anne-Christine; Litke, Tanja; Brandt, Jens van den; Reichardt, Holger M.; Lingner, Thomas; Bommhardt, Ursula; Sendtner, Michael; Gold, Ralf; Flügel, Alexander; Lühder, Fred

Thymocyte-derived BDNF influences T-cell maturation at the DN3/DN4 transition stage

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 45.2015, 5, S. 1326-1338;
[Imp.fact.: 4,034]

Loof, Torsten G.; Goldmann, Oliver; Naudin, Clément; Mörgelin, Matthias; Neumann, Yvonne; Pils, Marina C.; Foster, Simon J.; Medina, Eva; Herwald, Heiko

Staphylococcus aureus-induced clotting of plasma is an immune evasion mechanism for persistence within the fibrin network

In: Microbiology. - Reading: Soc, Bd. 161.2015, 3, S. 621-627;
[Imp.fact.: 2,557]

Mirdamadi, Yasaman; Thielitz, Anja; Wiede, Antje; Goihl, Alexander; Papakonstantinou, Eleni; Hartig, Roland; Zouboulis, Christos C.; Reinhold, Dirk; Simeoni, Luca; Bommhardt, Ursula; Quist, Sven; Gollnick, Harald

Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro

In: Molecular and cellular endocrinology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 415.2015, S. 32-44;
[Imp.fact.: 4,405]

Morrison, Eliot; Kuropka, Benno; Kliche, Stefanie; Brügger, Britta; Krause, Eberhard; Freund, Christian

Quantitative analysis of the human T cell palmitome

In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 5.2015, Art.-Nr. 11598, insges. 7 S.;
[Imp.fact.: 5,578]

Neumann, Jens; Riek-Burchardt, Monika; Herz, Josephine; Doepfner, Thorsten R.; König, Rebecca; Hütten, Heiko; Etemire, Eloho; Männ, Linda; Klingberg, Anika; Fischer, Thomas; Görtler, Michael W.; Heinze, Hans-Jochen; Reichardt, Peter; Schraven, Burkhardt; Hermann, Dirk M.; Reymann, Klaus G.; Gunzer, Matthias

Very-late-antigen-4 (VLA-4)-mediated brain invasion by neutrophils leads to interactions with microglia, increased

ischemic injury and impaired behavior in experimental stroke

In: Acta neuropathologica. - Berlin: Springer, Bd. 129.2015, 2, S. 259-277;

[Imp.fact.: 10,762]

Neumann, Yvonne; Ohlsen, Knut; Donat, Stefanie; Engelmann, Susanne; Kusch, Harald; Albrecht, Dirk; Cartron, Michael; Hurd, Alexander; Foster, Simon J.

The effect of skin fatty acids on Staphylococcus aureus

In: Archives of microbiology. - Berlin: Springer, Bd. 197.2015, 2, S. 245-267;

[Imp.fact.: 1,667]

Perner, Florian; Schnöder, Tina M.; Ranjan, Satish; Wolleschak, Denise; Ebert, Carolin; Pils, Marina C.; Frey, Stephanie; Polanetzki, Anja; Fahldieck, Corinna; Schönborn, Uta; Schraven, Burkhardt; Isermann, Berend; Fischer, Thomas; Heidel, Florian H.

Specificity of JAK-kinase inhibition determines impact on human and murine T-cell function

In: Leukemia: normal and malignant hemopoiesis; a peer-reviewed journal. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 29.2015, insges. 4 S.;

[Imp.fact.: 10,431]

Reddig, Annika; Fatahi, Mahsa; Friebe, Björn; Guttek, Karina; Hartig, Roland; Godenschweger, Frank; Roggenbuck, Dirk; Ricke, Jens; Reinhold, Dirk; Speck, Oliver

Analysis of DNA double-strand breaks and cytotoxicity after 7 Tesla magnetic resonance imaging of isolated human lymphocytes

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Vol. 10.2015, 7, Art. e0132702, insgesamt 14 S.;

[Imp.fact.: 3,234]

Reddig, Annika; Lorenz, Sebastian; Hiemann, Rico; Guttek, Karina; Hartig, Roland; Heiserich, Lisa; Eberle, Caroline; Peters, Vanessa; Schierack, Peter; Sack, Ulrich; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk

Assessment of modulated cytosolic drug resistance by automated [gamma]H2AX analysis

In: Cytometry / A. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 87.2015, 8, S. 724-732;

[Imp.fact.: 2,928]

Reddycherla, Amarendra V.; Meinert, Ines; Reinhold, Annegret; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhardt; Simeoni, Luca
MiR-20a inhibits TCR-mediated signaling and cytokine production in human naïve CD4+ T cells

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 10.2015, 4, Art. e0125311, insges. 17 S.;

[Imp.fact.: 3,234]

Roggenbuck, Dirk; Röber, Nadja; Bogdanos, Dimitrios P.; Gohl, Alexander; Reinhold, Dirk; Conrad, Karsten; Laass, Martin W.

Autoreactivity to isoforms of glycoprotein 2 in inflammatory bowel disease. Letter to the editor

In: Clinica chimica acta: international journal of clinical chemistry and applied molecular biology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 442.2015, S. 82-83;

[Imp.fact.: 2,824]

Roggenbuck, Dirk; Vermeire, Severine; Hoffman, Ilse; Reinhold, Dirk; Schierack, Peter; Gohl, Alexander; Arnim, Ulrike von; Hertogh, Gert De; Polymeros, Dimitrios; Bogdanos, Dimitrios P.; Bossuyt, Xavier

Evidence of Crohn's disease-related anti-glycoprotein 2 antibodies in patients with celiac disease

In: Clinical chemistry and laboratory medicine. - Berlin [u.a.]: De Gruyter, Bd. 53.2015, 9, S. 1349-1357;

[Imp.fact.: 2,707]

Schierack, Peter; Rödiger, Stefan; Kolenda, Rafal; Hiemann, Rico; Berger, Enrico; Grzymajło, Krzysztof; Swidsinski, Alexander; Juretzek, Thomas; Meissner, Dirk; Mydlak, Karsten; Reinhold, Dirk; Nolan, Lisa K.; Roggenbuck, Dirk

Species-specific and pathotype-specific binding of bacteria to zymogen granule membrane glycoprotein 2 (GP2).

Postscript

In: Gut: an international journal of gastroenterology and hepatology. - London: BMJ Publishing Group, Bd. 64.2015, 3, S. 517-519;

[Imp.fact.: 14,660]

Scholz, Juliane; Grossmann, Kai; Knütter, Ilka; Hiemann, Rico; Sowa, Mandy; Röber, Nadja; Rödiger, Stefan; Schierack, Peter; Reinhold, Dirk; Bogdanos, Dimitrios P.; Meroni, Pier Luigi; Radice, Antonella; Conrad, Karsten; Roggenbuck, Dirk
Second generation analysis of antinuclear antibody (ANA) by combination of screening and confirmatory testing
In: Clinical chemistry and laboratory medicine. - Berlin [u.a.]: De Gruyter, Bd. 53.2015, 12, S. 1991-2002;
[Imp.fact.: 2,707]

Schubert, Claudia; Guttek, Karina; Reinhold, Annegret; Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk
Der Einfluss des Spurenelements Zink auf das Immunsystem
In: Laboratoriumsmedizin. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 39.2015, 3, S. 135-144;
[Imp.fact.: 0,211]

Simeoni, Luca; Bogeski, Ivan
Redox regulation of T-cell receptor signaling
In: Biological chemistry. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 396.2015, 5, S. 555-569;
[Imp.fact.: 3,268]

Stoycheva, Diana; Deiser, Katrin; Stärck, Lilian; Nishanth, Gopala; Schlüter, Dirk; Uckert, Wolfgang; Schüler, Thomas
IFN- γ regulates CD8+ memory T cell differentiation and survival in response to weak, but not strong, TCR signals
In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 194.2015, 2, S. 553-559;
[Imp.fact.: 4,922]

Teller, Anne; Jechorek, Dörthe; Hartig, Roland; Adolf, Daniela; Reißig, Kathrin; Roessner, Albert; Franke, Sabine
Dysregulation of apoptotic signaling pathways by interaction of RPLP0 and cathepsin X/Z in gastric cancer
In: Pathology, research and practice. - München: Elsevier, Bd. 211.2015, 1, S. 62-70;
[Imp.fact.: 1,562]

Udelnow, Andrej; Jechorek, Dörthe; Wex, Cora; Klose, Silke; Pech, Maciej; Reinhold, Annegret; Meyer, Frank
Possible role of TGF β 1 in inflammatory pseudotumor associated with multiple neuroendocrine tumors of the small intestine
In: Pathology, research and practice. - München: Elsevier, Bd. 211.2015, 10, S. 805-809;
[Imp.fact.: 1,397]

Venerito, Marino; Radünz, Marcus; Reschke, Kirsten; Reinhold, Dirk; Frauenschläger, Katrin; Jechorek, Dörthe; Mario, Francesco Di; Malfertheiner, Peter
Autoimmune gastritis in autoimmune thyroid disease
In: Alimentary pharmacology & therapeutics. - Oxford: Blackwell Science, Bd. 41.2015, insges. 8 S.;
[Imp.fact.: 5,478]

Wostradowski, Tanja; Gudi, Viktoria; Pul, Refik; Gingele, Stefan; Lindquist, Jonathan A.; Stangel, Martin; Lindquist, Sabine
Effect of interferon- β 1b on CXCR4-dependent chemotaxis in T cells from multiple sclerosis patients
In: Clinical and experimental immunology: an official journal of the British Society for Immunology. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 182.2015, 2, S. 162-172;
[Imp.fact.: 3,037]

Abstracts

Assmann, Cora; Lachner, Carolin von; Markwart, Robby; Seifert, Ulrike; Slevogt, Hortense
The impact of the immunoproteasome in E. coli induced sepsis in macrophages
In: Infection: a journal of infectious disease; an official publication of the German Society for Infectious Diseases, the Italian Society of Infectious and Tropical Diseases, the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy and the German Sepsis Society. - Berlin: Springer; Bd. 43.2015, Suppl. 1, Abs. 054, S. S14;
[Imp.fact.: 2,618]

Betzler, Christopher; Bank, Ute; Zhao, Yue; Bruns, Christiane; Schüler, Thomas; Popp, Felix

Mesenchymale Stammzellen (MSC) als Therapie bei der Kolitis-assoziierten Kolonkanzerogenese

In: Zeitschrift für Gastroenterologie: offizielles Organ: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Gastroenterologische Endoskopie; Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie; Ungarische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. - Stuttgart [u.a.]: Thieme; Bd. 53.2015, Nr. 8, KC024, insges. 1 S.; [Imp.fact.: 1,052]

Mirdamadi, Yasaman; Thielitz, Anja; Wiede, Antje; Goihl, Alexander; Zouboulis, Christos C.; Reinhold, Dirk; Bommhardt, Ursula; Quist, Sven; Gollnick, Harald

Effects of isotretinoin on FoxO1 transcriptional regulation and molecular functions of SZ95 sebocytes

In: Experimental dermatology: the official journal of the European Immunodermatology Society. - Oxford: Wiley-Blackwell; Bd. 24.2015, 3, P068, S. E12; [Imp.fact.: 3,762]

Papakonstantinou, Eleni; Ambach, Andreas; Quist, Jennifer; Göppner, Daniela; Reinhold, Annegret; Vlanti, Vasiliki; Franke, Ingolf; Gollnick, Harald; Quist, Sven

Lichen ruber verrucosus als Folge einer Kontaktsensibilisierung auf Gentamicin-Polymethyl-methacrylat (G-PMMA)-Septopal-Ketten

In: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: JDDG; Organ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Österreichischen Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (ÖGDV). - Chichester: Blackwell, Bd. 13.2015, 4, S. 376; [Imp.fact.: 2,050]

Venerito, Marino; Varbanova, Mariya; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Link, Alexander; Reinhold, Dirk; Frauenschläger, Katrin; Malfertheiner, Peter

Serologische Diagnose der fortgeschrittenen oxyntischen Magenatrophie bei Patienten mit Helicobacter pylori Gastritis und Autoimmungastritis

In: Zeitschrift für Gastroenterologie: offizielles Organ: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Gastroenterologische Endoskopie; Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie; Ungarische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie. - Stuttgart [u.a.]: Thieme; Bd. 53.2015, 8, KG019, insges. 1 S.; [Imp.fact.: 1,052]

Venerito, Marino; Varbanova, Mariya; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Reinhold, Dirk; Frauenschläger, Katrin; Weigt, Jochen; Link, Alexander; Malfertheiner, Peter

Oxyntic gastric atrophy in autoimmune gastritis compared to Helicobacter pylori gastritis

In: Helicobacter. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Bd. 20.2015, Suppl. 1, Abs. P01.17, S. 90; [Imp.fact.: 4,106]

Habilitationen

Reinhold, Annegret; Gunzer, Matthias [Gutachter]

Untersuchungen zur Funktion der Adapterproteine SKAP-HOM und ADAP in antigenpräsentierenden Zellen der Maus
In: Magdeburg, Univ., Med. Fak., Habil.-Schr., 2015; 140 Bl: III., graph. Darst.;

Dissertationen

Fischer, Marie Theres; Infanger, Manfred [Gutachter]

Immunmodulatorische Eigenschaften von Extrakten aus Hornstedtia Scyphifera. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2015; 92 Bl: III., graph. Darst.;

Schubert, Claudia; Simeoni, Luca [Gutachter]

Untersuchungen zur Wirkung von Zink-Hydrogenaspartat auf die T-Zell-Aktivierung in vitro und zum therapeutischen

Potenzial einer oralen Applikation dieses Arzneimittels in der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis als Tiermodell der Multiplen Sklerose. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2015; V, 91 Bl: III., graph. Darst.;

Simma, Narasimhulu; Bommhardt, Ursula [Gutachter]

The role of NMDA-receptors (NMDARs) and NMDAR antagonists in murine T- and B-lymphocyte function. - Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2015; 87 Bl.: graph. Darst.;

Wachter, Doreen; Reinhold, Dirk [Gutachter]

Regulation der Interleukin-2-Sekretion in primären humanen T-Lymphozyten durch Cannabinoide. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2015; VIII, 77 Bl: III., graph. Darst.;