



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2016

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. HochschullehrerInnen

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

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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 stressassoziierter Proteasen und (2) die Integrität der Zellmembran des Parasiten. Die Strategie, Pathogene als Sensoren für die Wirkung von Immunverteidigungsmechanismen 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.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: Prof. Dr. Ingo Schmitz

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2015 - 31.03.2018

Die Rolle von c-Rel und I κ appaBNS 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 kBNS 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 kBNS 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 kBNS die Entwicklung regulatorischer T-Zellen steuern.

Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Schüler

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.10.2016 - 30.09.2019

Definition der IL-7 Nische für die lokale und systemische ILC Homo ostase

Innate lymphoid cells (ILCs) sind Zellen des angeborenen Immunsystems, die sowohl antimikrobielle Immunantworten als auch die Regeneration geschädigter Gewebe regulieren. Für die Entwicklung und Funktion aller bisher bekannten ILC Subtypen wird das Zytokin Interleukin-7 (IL-7) benötigt. In der embryonalen Leber, dem adulten Knochenmark und dem Darm wird IL-7 vornehmlich von Nicht-Immunzellen produziert. Es ist unklar, ob die IL-7 Produktion in den genannten Organen die Bildung, das Überleben und/oder die Funktion von ILCs ausschließlich lokal oder auch systemisch beeinflusst. Diese Frage soll im vorliegenden Projekt mittels organspezifischer Inaktivierung von IL-7 untersucht werden.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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 mAb 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.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold

Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt; 01.01.2016 - 31.12.2018

"Autonomie im Alter" - Entwicklung neuartiger präventiver und/oder therapeutischer Wirkprinzipien

Entzündliche Prozesse im Rahmen von Herz-Kreislauf-, Autoimmun- und neuroinflammatorischen Erkrankungen treten weltweit immer häufiger auf, insbesondere bei älteren Patienten. Die Entwicklung und Evaluierung neuartiger präventiv und/oder therapeutisch applizierbarer Wirkstoffe zur Minimierung entzündlicher immunologischer Reaktionen stellt daher eine zentrale Aufgabe der modernen Medizin dar.

Im Rahmen des Projektes sollen einerseits klinisch-zugelassene Zink-Präparate auf ihre Eignung als Modulatoren entzündlicher und neuro-inflammatorischer/neurodegenerativer Prozesse getestet werden (präklinische Aufklärung von Wirkmechanismen und klinische Studie). Weiterhin sollen neue anti-entzündliche Wirkstoffkandidaten (Hemmer der Aktivierung von T-Lymphozyten, Inhibitoren des immunregulatorischen ADAP/SKAP-Komplexes) entwickelt und in etablierten immunologischen und neuroinflammatorischen *in vitro*- und *in vivo*-Testsystemen validiert werden.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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.

Projektleitung: 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 Mechanismen 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.

Projektleitung: 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 Tyrosinkinasen, 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 Tyrosinkinasen. 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 Sulfenylierung in Lymphozyten sind noch weitgehend unbekannt. Daher mit Hilfe Dimedon-basierter Systemen, haben wir die Sulfenylierungsmuster in Lymphozyten von gesunden Spendern als auch von CLL-Patienten untersucht. Wir haben festgestellt, dass beide gesund Lymphozyten und Leukämiezellen mehrere sulfenylierten Proteine zeigen. Interessanterweise zeigen CLL-Zellen ein spezifisches Muster von Protein Cystein Sulfenylierung, die sich von Zellen von gesunden Spendern unterscheidet. Eines der Ziele dieses Projekts ist auch sulfenylierten 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.

Projektleitung: Dr. Luca Simeoni

Förderer: Stiftungen - Sonstige; 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.

Projektleitung: 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; Plaza-Sirvent, Carlos; Schuster, Marc; Katsoulis-Dimitriou, Konstantinos; Kliche, Stefanie; Schraven, Burkhard; Schmitz, Ingo

Atypical I[κ]B proteins in immune cell differentiation and function

In: Immunology letters. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 171.2016, S. 26-35;

[Imp.fact.: 2,483]

Bank, Ute; Deiser, Katrin; Finke, Daniela; Hämmerling, Günter J.; Arnold, Bernd; Schüler, Thomas

Cutting edge - innate lymphoid cells suppress homeostatic T cell expansion in neonatal mice

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 196.2016, 9, S. 3532-3536;

[Imp.fact.: 4,985]

Cammann, Clemens; Rath, Alexander; Reichl, Udo; Lingel, Holger; Brunner-Weinzierl, Monika; Simeoni, Luca; Schraven, Burkhard; Lindquist, Jonathan A.

Early changes in the metabolic profile of activated CD8+ T cells

In: BMC cell biology. - London: BioMed Central; Bd. 17 (2016), Art.-Nr. 28, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 2,584]

Danzer, Claudia; Koller, Anna; Baier, Julia; Arnold, Harald; Giessler, Claudia; Opoka, Robert; Schmidt, Stephanie; Willers, Maike; Mihai, Sidonia; Parsch, Hans; Wirtz, Stefan; Daniel, Christoph; Reinhold, Annegret; Engelmann, Swen; Kliche, Stefanie; Bogdan, Christian; Hoebe, Kasper; Mattner, Jochen

A mutation within the SH2 domain of slp-76 regulates the tissue distribution and cytokine production of iNKT cells in mice

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 46.2016, 9, S. 2121-2136;

[Imp.fact.: 4,179]

Degenhardt, Frauke; Dirmeier, Andrea; Lopez, Rocio; Lang, Sylvia; Kunst, Claudia; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Szymczak, Silke; Rogler, Gerhard; Klebl, Frank; Franke, Andre; Rieder, Florian

Serologic anti-GP2 antibodies are associated with genetic polymorphisms, fibrostenosis, and need for surgical resection in Crohn's disease

In: Inflammatory bowel diseases: official journal of the Crohn's & Colitis Foundation of America. - Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, Bd. 22.2016, 11, S. 2648-2657;

[Imp.fact.: 4,358]

Deiser, Katrin; Stoycheva, Diana; Bank, Ute; Blankenstein, Thomas; Schüler, Thomas

Interleukin-7 modulates anti-tumor CD8+ T cell responses via its action on host cells

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 11 (2016), 7, Art.-Nr. e0159690, insges. 17 S.;

[Imp.fact.: 3,057]

Ebstein, Frédéric; Keller, Martin; Paschen, Annette; Walden, Peter; Seeger, Michael; Bürger, Elke; Krüger, Elke; Schadendorf, Dirk; Kloetzel, Peter-M.; Seifert, Ulrike

Exposure to Melan-A/MART-126-35 tumor epitope specific CD8+T cells reveals immune escape by affecting the ubiquitin-proteasome system (UPS)

In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 6 (2016), Art.-Nr. 25208, insges. 12 S.;

[Imp.fact.: 5,228]

Fatahi, Mahsa; Reddig, Annika; Friebe, Björn; Hartig, Roland; Prihoda, Thomas J.; Ricke, Jens; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Speck, Oliver

DNA double-strand breaks and micronuclei in human blood lymphocytes after repeated whole body exposures to 7T Magnetic Resonance Imaging

In: NeuroImage: a journal of brain function. - Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 133.2016, S. 288-293;

[Imp.fact.: 5,463]

Grossmann, Kai; Röber, Nadja; Hiemann, Rico; Rödiger, Stefan; Schierack, Peter; Reinhold, Dirk; Laass, Martin W.; Conrad, Karsten; Roggenbuck, Dirk

Simultaneous detection of celiac disease-specific IgA antibodies and total IgA

In: Autoimmunity highlights. - Mailand: Springer Milan; Bd. 7.2016, 1, Art.-Nr. 2, insges. 10 S.;

Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk; Wedemeyer, Heiner

The role of zinc in liver cirrhosis

In: Annals of hepatology: the official journal of the Mexican Association of Hepatology. - México: Assoc, Bd. 15.2016, 1, S. 7-16;

[Imp.fact.: 1,816]

Heinrich, Annina; Heyl, Kerstin A.; Klaile, Esther; Müller, Mario M.; Klassert, Tilman E.; Wiessner, Alexandra; Fischer, Katja; Schumann, Ralf R.; Seifert, Ulrike; Riesbeck, Kristian; Moter, Annette; Singer, Bernhard B.; Bachmann, Sebastian; Slevogt, Hortense

Moraxella catarrhalis induces CEACAM3-Syk-CARD9-dependent activation of human granulocytes

In: Cellular microbiology. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 18.2016, 11, S. 1570-1582;

[Imp.fact.: 4,460]

Hrdinka, Matous; Sudan, Kritika; Just, Sissy; Drobek, Ales; Stepanek, Ondrej; Schlüter, Dirk; Reinhold, Dirk; Jordan, Bryen A.; Gintschel, Patricia; Schraven, Burkhardt; Kreutz, Michael R.

Normal development and function of T cells in proline rich 7 (Prr7) deficient mice

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 11 (2016), 9, Art.-Nr. e0162863, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 3,057]

Kahlert, Stefan; Junnikkala, Sami; Renner, Lydia; Hynönen, Ulla; Hartig, Roland; Nossol, Constanze; Barta-Böszörményi, Anikó; Dänicke, Sven; Souffrant, Wolfgang-Bernhard; Palva, Airi; Rothkötter, Hermann-Josef; Klüss, Jeannette

Physiological concentration of exogenous lactate reduces antimycin a triggered oxidative stress in intestinal epithelial cell line IPEC-1 and IPEC-J2 in vitro

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 11 (2016), 4, Art.-Nr. e0153135, insges. 17 S.;

[Imp.fact.: 3,057]

Kuropka, Benno; Schraven, Burkhardt; Kliche, Stefanie; Krause, Eberhard; Freund, Christian

Tyrosine-phosphorylation of the scaffold protein ADAP and its role in T cell signaling

In: Expert review of proteomics. - Abingdon: Taylor & Francis Group, Bd. 13.2016, 6, S. 545-554;

[Imp.fact.: 3,465]

Lowinus, Theresa; Bose, Tanima; Busse, Stefan; Busse, Mandy; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhardt; Bommhardt, Ursula H. H.

Immunomodulation by memantine in therapy of Alzheimer's disease is mediated through inhibition of Kv1.3 channels and T cell responsiveness

In: OncoTarget: open access impact journal. - [S.l.]: Impact Journals LLC, Bd. 7.2016, 33, S. 53797-53807;

[Imp.fact.: 5,008]

Möhle, Luisa; Israel, Nicole; Paarmann, Kristin; Krohn, Markus; Pietkiewicz, Sabine; Müller, Andreas; Lavrik, Inna N.;

Buguliskis, Jeffrey S.; Schott, Björn H.; Schlüter, Dirk; Gundelfinger, Eckart D.; Montag, Dirk; Seifert, Ulrike; Pahnke, Jens; Dunay, Ildiko Rita

Chronic *Toxoplasma gondii* infection enhances [beta]-amyloid phagocytosis and clearance by recruited monocytes
In: *Acta Neuropathologica Communications*. - London: Biomed Central; Bd. 4.2016, Art.-Nr. 25, insges. 19 S.;

Mürke, Eik; Stoll, Steffan; Lendeckel, Uwe; Reinhold, Dirk; Schild, Lorenz

The mitochondrial phospholipid cardiolipin is involved in the regulation of T-cell proliferation

In: *Biochimica et biophysica acta / Molecular and cell biology of lipids*. - Amsterdam: Elsevier; Bd. 1861.2016, 8 Pt. A, Seite 748-754;

[Imp.fact.: 4,779]

Neumann, Yvonne; Bruns, Svenja A.; Rohde, Manfred; Prajsnar, Tomasz K.; Foster, Simon J.; Schmitz, Ingo

Intracellular *Staphylococcus aureus* eludes selective autophagy by activating a host cell kinase

In: *Autophagy*. - Abingdon, Oxon: Taylor & Francis, Bd. 12.2016, 11, S. 2069-2084;

[Imp.fact.: 9,108]

Parzmair, Gerald P.; Gereke, Marcus; Haberkorn, Oxana; Annemann, Michaela; Podlasly, Lisa; Kliche, Stefanie; Reinhold, Annegret; Schraven, Burkhard; Bruder, Dunja

ADAP plays a pivotal role in CD4+ T cell activation but is only marginally involved in CD8+ T cell activation, differentiation, and immunity to pathogens

In: *Journal of leukocyte biology: JLB*. - Bethesda, Md: Soc. for Leukocyte Biology, Bd. 101.2017, insges. 14 S., 2016;

[Imp.fact.: 4,165]

Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Baumgart, Daniel C.; Schierack, Peter; Conrad, Karsten; Laass, Martin W.

Autoimmunity in Crohn's disease - a putative stratification factor of the clinical phenotype

In: *Advances in clinical chemistry*. - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 77.2016, S. 77-101;

[Imp.fact.: 2,295]

Sack, Ulrich; Boldt, Andreas; Mallouk, Nora; Gruber, Rudolf; Krenn, Veit; Berger-Depincé, Anne-Emmanuelle; Conrad, Karsten; Tarnok, Attila; Lambert, Claude; Reinhold, Dirk; Fricke, Stephan

Cellular analyses in the monitoring of autoimmune diseases

In: *Autoimmunity reviews*. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 15.2016, 9, S. 883-889;

[Imp.fact.: 8,490]

Schmiedeberg, Kristin; Krause, Hardy; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Hartig, Roland; Jorch, Gerhard; Brunner-Weinzierl, Monika C.

T cells of infants are mature, but hyporeactive due to limited Ca²⁺ influx

In: *PLoS one*. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 11 (2016), 11, Art.-Nr. e0166633, insges. 27 S.;

[Imp.fact.: 3,057]

Schneble, Nadine; Müller, Julia; Kliche, Stefanie; Bauer, Reinhard; Wetzker, Reinhard; Böhmer, Frank-D.; Wang, Zhao-Qi; Müller, Jörg P.

The protein-tyrosine phosphatase DEP-1 promotes migration and phagocytic activity of microglial cells in part through negative regulation of fyn tyrosine kinase

In: *Glia*. - Bognor Regis [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 65.2017, 2016;

[Imp.fact.: 5,997]

Simeoni, Luca; Thurm, Christoph; Kritikos, Andreas; Linkermann, Andreas

Redox homeostasis, T cells and kidney diseases - three faces in the dark

In: *Clinical kidney journal: CKJ*. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 9.2016, 1, S. 1-10;

Sosna, Justyna; Philipp, Stephan; Chico, Johaiber Fuchslocher; Saggau, Carina; Fritsch, Jürgen; Föll, Alexandra; Plenge, Johannes; Arenz, Christoph; Pinkert, Thomas; Kalthoff, Holger; Trauzold, Anna; Schmitz, Ingo; Schütze, Stefan; Adam, Dieter

Differences and similarities in TRAIL- and tumor necrosis factor-mediated necroptotic signaling in cancer cells

In: *Molecular and cellular biology: MCB*. - Washington, DC: Soc, Bd. 36.2016, 20, S. 2626-2644;

[Imp.fact.: 4,427]

Tapia-Pérez, Jorge Humberto; Preininger, Robert; Kirches, Elmar; Reinhold, Annegret; Butzmann, Jana; Prilloff, Sylvia; Mawrin, Christian; Schneider, Thomas

Simultaneous administration of statins and pioglitazone limits tumor growth in a rat model of malignant glioma

In: Anticancer research: international journal of cancer research and treatment. - Attiki, Bd. 36.2016, 12, S. 6357-6365;

[Imp.fact.: 1,895]

Thiere, Marlen; Kliche, Stefanie; Müller, Bettina; Teuber, Jan; Nold, Isabell; Stork, Oliver

Integrin activation through the hematopoietic adapter molecule ADAP regulates dendritic development of hippocampal neurons

In: Frontiers in molecular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 9 (2016), Art.-Nr. 91, insges. 14 S.;

[Imp.fact.: 5,154]

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

Oxyntic gastric atrophy in Helicobacter pylori gastritis is distinct from autoimmune gastritis

In: Journal of clinical pathology: JCP; the scientific journal of the Association of Clinical Pathologists. - London: BMJ Publ. Group, Bd. 69.2016, insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 2,912]

Zhao, Lu; Zhao, Yue; Schwarz, Bettina; Mysliwietz, Josef; Hartig, Roland; Camaj, Peter; Bao, Qi; Jauch, Karl-Walter; Guba, Markus; Ellwart, Joachim Walter; Nelson, Peter Jon; Bruns, Christiane Josephine

Verapamil inhibits tumor progression of chemotherapy-resistant pancreatic cancer side population cells

In: International journal of oncology. - Athens: Spandidos Publ, Bd. 49.2016, 1, S. 99-110;

[Imp.fact.: 3,018]

Znalesniak, Eva B.; Fu, Ting; Guttek, Karina; Händel, Ulrike; Reinhold, Dirk; Hoffmann, Werner

Increased cerebral Tff1 expression in two murine models of neuroinflammation

In: Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry and pharmacology. - Basel: Karger, Bd. 39.2016, 6, S. 2287-2296;

[Imp.fact.: 4,652]

Abstracts

Baer, Claudia; Zuschratter, Werner; Riek-Burchardt, Monika; Deffge, Christian; Wagner, Martin; Weinert, Sönke; Braun-Dullaeus, Rüdiger C.; Herold, Jörg

In vivo imaging of monocyte homing in a mouse hind limb arteriogenesis model

In: Cardiac Physiology and Experimental Cardiology Workshop 2016: Freitag 16. September - Samstag 17. September, S. 20;

Baer, Claudia; Zuschratter, Werner; Riek-Burchardt, Monika; Wagner, Martin; Deffge, Christian; Weinert, Sönke; Braun-Dullaeus, Rüdiger C.; Herold, Jörg

Intravital microscopy (IVM), a new method for in vivo imaging of monocyte homing in a mouse hind limb arteriogenesis model

In: Cardiovascular research. - Oxford: Oxford University Press; Bd. 111.2016, Suppl. 1, Abs. 57, S. S11;

[Imp.fact.: 5,465]

Kolesnik, Malgorzata; Ambach, Andreas; Lux, Anke; Reinhold, Dirk; Bonnekoh, Bernd; Gollnick, Harald

Characterisation of 242 patients with bullous pemphigoid with and without neurological disorder

In: Experimental dermatology: the official journal of the European Immunodermatology Society. - Oxford: Wiley-Blackwell; Bd. 25.2016, 3, P098, S. E17;

[Imp.fact.: 2,675]

Dissertationen

Belikov, Aleksey Vitalyevich; Simeoni, Luca [GutachterIn]

The role of reactive oxygen species and mitochondria in T-cell activation. - Magdeburg, 2015; 118 Blätter: Illustrationen
[Literaturverzeichnis: Blatt 98-115];

Cammann, Clemens; Lindquist, Jonathan [GutachterIn]

Metabolic reprogramming upon CD8 T cell activation. - Magdeburg, 2015; 68 Blätter: Illustrationen
[Literaturverzeichnis: Blatt 57-63];

Straubel, Diana; Brunner-Weinzierl, Monika [AkademischeR BetreuerIn]; Weise, Jens [AkademischeR BetreuerIn]

Untersuchungen zum therapeutischen Potential von Zink-Hydrogenaspartat als Monotherapie und in Kombination mit Intravenösen Immunglobulinen in der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; VI, 108 Blätter: Illustrationen, Diagramme;

Theophil, Ines; Seifert, Ulrike [AkademischeR BetreuerIn]; Karsak, Meliha [AkademischeR BetreuerIn]

Antiinflammation, Neuroprotektion und Neurogenese durch die Pflanzen *Knema laurina* und *Styrax fraserensis* - neue Therapieoptionen für die Immunmodulation des ischämischen Schlaganfalls. - Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2016; ii-viii, 166 Blätter, 9 ungezählte Blätter: Illustrationen, Diagramme;