



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2017

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. Anne Dudeck  
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 Kreuz, 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:** EU - ERC HORIZONT 2020; 01.03.2017 - 28.02.2022

### **ERC Starting Grant ImmProDynamics, Dissecting the interplay between the dynamics of immune responses and pathogen proliferation in vivo**

Manche Krankheitserreger können in Zellen eindringen und sich so vor den Abwehrmechanismen des Immunsystems verstecken. Einige leben und vermehren sich sogar in Immunzellen, deren Aufgabe es eigentlich wäre diese unschädlich zu machen. Wie das Vermehrungsverhalten von Krankheitserregern und die Immunantwort sich gegenseitig beeinflussen ist bislang kaum nachvollziehbar.

Unsere Forschungsgruppe hat eine innovative Methode entwickelt, mit der das Wachstum von Krankheitserregern im lebenden Gewebe sichtbar gemacht werden kann, um ungeklärte Fragen im Zusammenspiel von Immunsystem und Infektion zu erforschen. So ist es beispielsweise unbekannt, durch welchen molekularen Mechanismus die Immunantwort die verschiedenen Keime auf zellulärer Ebene und in Bezug auf die von ihnen ausgehende Gefahr unterscheiden kann. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Krankheitserreger könnte ein solches Gefahrensignal sein, anhand dessen das Immunsystem die Bedrohung durch Infektionen genauer einstufen kann. Ob dies der Fall ist, und welche molekularen Mechanismen von Immunzellen benutzt werden könnten, um Pathogenwachstum spezifisch zu erkennen, ist eine ungeklärte Frage. Neben einer möglichen Beeinflussung des Verhaltens von Immunzellen beeinflusst die Wachstumsgeschwindigkeit von Keimen auch deren Fähigkeit, Antibiotikabehandlungen und Abwehrmechanismen der Immunantwort zu widerstehen. Dies ist wichtig für unser Verständnis, wie Krankheitserreger in chronischen Infektionen überleben und gegen Antibiotika resistent werden.

Die Methode erlaubt nun erstmals, mit der so genannten 2-Photonenmikroskopie bei einer Hautinfektion einerseits das Verhalten von Zellen des Immunsystems, andererseits gleichzeitig das Wachstumsverhalten der Krankheitskeime zu

vermessen.

ImmProDynamics wird deshalb zum ersten Mal Erkenntnisse darüber geben, wie Zellen des Immunsystems auf unterschiedliche Wachstumsgeschwindigkeiten von Erregern reagieren. Dies wird unser Wissen über Wirt-Pathogen-Interaktionen, die entscheidend für die Konstruktion effizienter Impfstoffe und antimikrobieller Therapien sind, erheblich erweitern.

Das Projekt wird gefördert durch den Europäischen Forschungsrat (ERC) im EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation Horizont 2020 (Grant Agreement Nr. 714233).

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Andreas Müller

**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt; 01.09.2017 - 31.08.2020

**NeutrEat - Rolle von "Eat Me" Signalen auf Neutrophilen Granulozyten als Schutz- und Pathomechanismus bei Schlaganfall und Infektionskrankheiten**

Im beantragten Projekt soll die Expertise im Rahmen des Sonderforschungsbereichs 854 (SFB854) etablierten Modellen für Schlaganfall mit den unter anderem im Rahmen des ERC Starting Grant "ImmProDynamics" (ERC StG) aufgebauten Systemen zur intravitalen Bildgebung von Infektionskrankheiten kombiniert werden, um die Aufnahme von neutrophilen Granulozyten durch andere Immunzellen zu erforschen. Bisherige Arbeiten zeigen, dass dieser Prozess ein wichtiger Schutzmechanismus sein könnte, um die Folgen einer Entzündung bei Schlaganfall, abzumildern. Umgekehrt kann derselbe Vorgang bei Infektionskrankheiten die Verbreitung des Erregers im Körper fördern. Durch Untersuchung dieses Phänomens in Infektions- und Schlaganfallmodellen, die beide am Standort etabliert sind, sollen molekulare Angriffspunkte für Behandlungen, beispielsweise eine Eindämmung schädlicher Granulozyten bei Schlaganfall oder die Unterdrückung der Verbreitung von Krankheitserregern erforscht werden.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Andreas Müller

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.12.2014 - 30.05.2018

**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 intravitaler 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

**Kooperationen:** Prof. Dr. Eva Medina, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.11.2017 - 31.10.2020

## **Untersuchung intrazellulärer Überlebensstrategien von *Staphylococcus aureus* mittels eines neuen Reportersystems zur Proliferationsmessung**

Die zunehmende Verbreitung antibiotikaresistenter *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) erfordert dringend die Verbesserung von Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten. Dafür ist ein verbessertes Verständnis der Pathogenese von *S. aureus* unumgänglich. Obwohl bislang als extrazellulärer Erreger klassiert, gibt es zunehmend Hinweise auf Überleben und Vermehrung von *S. aureus* in nichtphagozytierenden wie professionell phagozytierenden Zellen. Diese Eigenschaft könnte ein Weg für *S. aureus* sein, zu persistieren oder von der Infektionsstelle zu disseminieren, jedoch ist das Zusammenspiel der Proliferationsaktivität der Bakterien mit einer intrazellulären Lebensweise und der Immunantwort des infizierten Wirts sehr schlecht verstanden.

In diesem Projekt soll die Proliferation von *S. aureus* im Hinblick auf die Reifung intrazellulärer Phagozytenkompartimente und bakterielle Aufnahmemechanismen in die Zellen untersucht werden. Darüber hinaus soll die Beziehung zwischen der Proliferation der Bakterien und ihrer Interaktion mit Phagozyten *in vivo*, sowie der transkriptionellen Reaktion der Phagozyten bestimmt werden. Zu diesem Zweck wurde eine Methode zur *in vivo* Messung der bakteriellen Proliferationsaktivität entwickelt, die auf der Expression der photokonvertierbaren Fluoreszenzproteins mKikumeGR in den Bakterien beruht. Dieses System ermöglicht mittels eines Lichtpulses (405 nm) die Konversion des grünen mKikumeGR in ein rotfluoreszierendes Protein. Das Wiedererlangen grüner Fluoreszenz (durch *de novo* Produktion des grünen und Ausverdünnung des roten Proteins) korreliert dabei eng mit der bakteriellen Proliferationsrate. Damit wird die gleichzeitige Charakterisierung des *S. aureus*-enthaltenden Kompartiments mit der Bestimmung der bakteriellen Proliferationsrate möglich. Um während einer laufenden Infektion zu untersuchen, wie die Proliferation des Pathogens das Verhalten von Neutrophilen, Monozyten und dendritischen Zellen beeinflusst, soll das Proliferationsreportersystem darüber hinaus in der intravitalen Zweiphotonenmikroskopie angewendet werden. Außerdem sollen die verschiedenen Phagozyten-Subpopulationen entsprechend ihrem Gehalt an stark oder schwach proliferierenden *S. aureus* isoliert und das Transkriptom sowohl der isolierten Zellen als auch der darin enthaltenen *S. aureus* mit dualer RNA-Sequenzierung bestimmt werden.

Die Untersuchung sowohl der Vorgänge, die die Entwicklung eines für *S. aureus*-Proliferation permissiven intrazellulären Kompartiments ermöglichen, als auch der Verbindung zwischen Pathogenproliferation und dem Verhalten von Phagozyten *in vivo*, ist entscheidend für das Verständnis der Pathogenitätsmechanismen von *S. aureus*. Durch die Aufklärung der Nische für die intrazelluläre Proliferation, und Messung der Proliferationsaktivität *in vivo* könnte dieses Projekts neue Wege aufzeigen, wie die Bekämpfung von intrazellulären *S. aureus* durch Phagozyten gefördert und die Immunantwort während einer Infektion verstärkt werden könnte.

---

**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- $\kappa$ B Inhibitor Proteins I $\kappa$ BNS in Effektor-T-Zellen**

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

Effektor-T-Zellen *in vivo* zu adressieren. Diese Ansätze werden dazu führen, die Wichtigkeit von IκBNS 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 IκappaBNS 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-κB und Proteine, die seine Aktivität regulieren, für die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen sehr wichtig sind. Dabei kommt der NF-κB-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-κB wird von den Inhibitoren von NF-κB (IκB) Proteinen reguliert. IκBNS gehört zur Gruppe der ungewöhnlichen IκB Proteine, da es induzierbar und obligatorisch kernständig ist.

Bemerkenswerterweise kann es sowohl inhibierend, als auch induzierend auf die Transkription einwirken. Unsere Analysen zeigen in IκBNS-defizienten Mäusen ebenfalls eine 50%-ige Verringerung der regulatorischen T-Zellen. Interessanterweise akkumulieren Vorläufer von regulatorischen T-Zellen im Thymus IκBNS-defizienter Mäuse, was wir auf die verzögerte Induktion von Foxp3 zurückführen.

Die Ähnlichkeiten im Phänotyp der IκBNS- 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 IκBNS 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 IκBNS 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 IκBNS die Entwicklung regulatorischer T-Zellen steuern.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Ingo Schmitz

**Projektbearbeitung:** Shah, M.Sc. Aneriben

**Kooperationen:** Prof. Dr. Peter R. Mertens, Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Diabetologie und Endokrinologie

**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt; 01.05.2017 - 30.11.2021

**Orchestration of phagocytic macrophage activity to clear bacterial infections by cold shock proteins and NF- B signaling in healthy and immunosuppressed elderly patients**

Clear links exist between infections and autoimmunity in the elderly population. For instance, autoimmune reactions are often observed during an immune response towards a pathogen and examples of molecular mimicry of self and foreign antigens have been described. On the other hand, patients with autoimmune diseases receive immunosuppressive medication and, thus, are prone to infectious complications. Since macrophages constitute a first line of defense against invading pathogens, but are also involved in autoimmune disease and tissue repair, we will concentrate on this cell type. We and others have shown that NF-κB and YB-1 are important regulators of macrophage biology. Therefore, we will perform extensive immune phenotyping in autoimmune patients and healthy controls and measure the expression levels of NF-κB components and YB-1. Furthermore, we will analyze primary macrophages from patients and controls with respect to cytokine production and phagocytic activity.

---

**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 Homöostase**

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 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.

---

**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:** 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 - 31.12.2017

**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.

---

**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 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 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-translationale 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-translationale 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**

**Arnim, Ulrike; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Miehke, Stephan; Jechorek, Dörthe; Reinhold, Dirk; Wex, Thomas; Malfertheiner, Peter**

Clinical symptom tool that raises the index of suspicion for eosinophilic oesophagitis in adults and drives earlier biopsy for definitive diagnosis

In: Alimentary pharmacology & therapeutics - Oxford: Blackwell Science, Bd. 45.2017, 3, S. 417-426

[Imp.fact.: 7,286]

**Arnim, Ulrike; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Miehke, Stephan; Jechorek, Dörthe; Reinhold, Dirk; Wex, Thomas; Malfertheiner, Peter**

Letter - multivariate clinical model for eosinophilic oesophagitis is this generalisable to a general population?: Authors reply

In: Alimentary pharmacology & therapeutics - Oxford: Blackwell Science, Bd. 45.2017, 6, S. 861

[Imp.fact.: 7,286]

**Bernhardt, Anja; Fehr, Alexander; Brandt, Sabine; Jerchel, Saskia; Ballhause, Tobias M.; Philipsen, Lars; Stolze, Saskia; Geffers, Robert; Weng, Honglei; Fischer, Klaus-Dieter; Isermann, Berend; Brunner-Weinzierl, Monika; Batra, Arvind; Siegmund, Britta; Zhu, Cheng; Lindquist, Jonathan A.; Mertens, Peter Rene**

Inflammatory cell infiltration and resolution of kidney inflammation is orchestrated by the cold-shock protein Y-box binding protein-1

In: Kidney international: official journal of the International Society of Nephrology - New York, NY: Elsevier, Bd. 92.2017,

5, S. 1157-1177

[Imp.fact.: 8,395]

**Biswas, Aindrila; French, Timothy; Düsedau, Henning P.; Mueller, Nancy; Riek-Burchardt, Monika; Dudeck, Anne; Bank, Ute; Schüler, Thomas; Dunay, Ildikò Rita**

Behavior of neutrophil granulocytes during *Toxoplasma gondii* infection in the central nervous system

In: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 259, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 4,300]

**Boras, Mark; Volmering, Stephanie; Bokemeyer, Arne; Rossaint, Jan Peter; Block, Helena; Bardel, Bernadette; Marck, Veerle; Heitplatz, Barbara; Kliche, Stefanie; Reinhold, Annegret; Lowell, Clifford; Zarbock, Alexander**

Skap2 is required for  $\beta$ 2 integrin-mediated neutrophil recruitment and functions

In: *Journal of experimental medicine: JEM* - New York, NY: Rockefeller Univ. Press, Bd. 214.2017, 3, S. 851-874

[Imp.fact.: 11,991]

**Busse, Mandy; Hettler, Vanessa; Fischer, Victoria; Mawrin, Christian; Hartig, Roland; Dobrowolny, Henrik; Bogerts, Bernhard; Frodl, Thomas; Busse, Stefan**

Increased quinolinic acid in peripheral mononuclear cells in Alzheimer's dementia

In: *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 267.2017, insges. 8 S.

[Imp.fact.: 3,569]

**Busse, Mandy; Michler, Enrico; Hoff, Franz; Dobrowolny, Henrik; Hartig, Roland; Frodl, Thomas; Busse, Stefan**

Alterations in the peripheral immune system in dementia

In: *Journal of Alzheimer's disease* - Amsterdam: IOS Press, Bd. 58.2017, 4, S. 1303-1313

[Imp.fact.: 3,731]

**Chaudhry, M. Zeeshan; Kasmapour Seighalani, Bahram; Plaza Sirvent, Carlos; Bajagic, Milica; Casalegno Garduño, Rosaely; Borkner, Lisa; Roviš, Tihana Lenac; Scrima, Andrea; Jonjic, Stipan; Schmitz, Ingo; Cicin-Sain, Luka**

UL36 rescues apoptosis inhibition and in vivo replication of a chimeric MCMV lacking the M36 gene

In: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 312, insges. 12 S.

[Imp.fact.: 4,300]

**Glodde, Nicole Erika; Bald, Tobias; Boorn-Konijnenberg, Debby; Nakamura, Kyohei; O'Donnell, Jake S.; Szczepanski, Sabrina; Brandes, Maria; Eickhoff, Sarah; Das, Indrajit; Shridhar, Naveen; Hinze, Daniel; Rogava, Meri; Sluis, Tetje C.; Ruotsalainen, Janne J.; Gaffal, Evelyn; Landsberg, Jennifer Caroline; Ludwig, Kerstin U.; Wilhelm, Christoph; Riek-Burchardt, Monika; Müller, Andreas J.; Gebhardt, Christoffer; Scolyer, Richard A.; Long, Georgina; Janzen, Viktor; Teng, Michele W.L.; Kastenmüller, Wolfgang; Mazzone, Massimiliano; Smyth, Mark J.; Tüting, Thomas; Hölzel, Michael**

Reactive neutrophil responses dependent on the receptor tyrosine kinase c-MET limit cancer immunotherapy

In: *Immunity* - [Cambridge, Mass.]: Cell Press, Bd. 47.2017, 4, S. 789-802

[Imp.fact.: 22,845]

**Gupta, Nibedita; Edelmann, Bärbel; Schnöder, Tina; Saalfeld, Felix C.; Wolleschak, Denise; Kliche, Stefanie; Schraven, Burkhard; Heidel, Florian; Fischer, Thomas**

JAK2-V617F activates  $\beta$ 1-integrin-mediated adhesion of granulocytes to vascular cell adhesion molecule 1

In: *Leukemia: normal and malignant hemopoiesis: a peer-reviewed journal* - London: Springer Nature, Bd. 31.2017, 5, S. 1223-1226

[Imp.fact.: 11,702]

**Ham, Marco; Teich, René; Philipsen, Lars; Niemz, Jana; Amsberg, Nicole; Wissing, Josef; Nimtz, Manfred; Gröbe, Lothar; Kliche, Stefanie; Thiel, Nadine; Klawonn, Frank; Hubo, Mario; Jonuleit, Helmut; Reichardt, Peter; Müller, Andreas J.; Hühn, Jochen; Jänsch, Lothar**

TCR signalling network organization at the immunological synapses of murine regulatory T cells

In: *European journal of immunology* - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 47.2017, 12, S. 2043-2058

[Imp.fact.: 4,227]

**Lindquist, Jonathan A.; Hildebrandt, Josephine; Philipsen, Lars; Mertens, Peter Rene**

Immune complexes and complexity - investigating mechanisms of renal disease

In: International urology and nephrology - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 49.2017, 4, S. 735-739

[Imp.fact.: 1,564]

**Mirdamadi, Yasaman Sadat; Bommhardt, Ursula; Goihl, Alexander; Guttek, Karina; Zouboulis, Christos C.; Quist, Sven Roy; Gollnick, Harald**

Insulin and insulin-like growth factor-1 can activate the phosphoinositide-3-kinase /Akt/FoxO1 pathway in T cells in vitro  
In: Dermato-endocrinology - Austin, Tex: Landes Bioscience, Bd. 9.2017, Art.-Nr. e1356518, insges. 13 S.

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

Effects of isotretinoin on the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway and molecular functions of SZ95 sebocytes in vitro

In: Journal of clinical & experimental dermatology research - Los Angeles, CA: Omics international, Bd. 8.2017, 3, Art.-Nr. 1000399, insges. 12 S.

**Niemz, Jana; Kliche, Stefanie; Pils, Marina C.; Morrison, Eliot; Manns, Annika; Freund, Christian; Crittenden, Jill R.; Graybiel, Ann M.; Galla, Melanie; Jänsch, Lothar; Hühn, Jochen**

The guanine-nucleotide exchange factor CalDAG GEF1 fine-tunes functional properties of regulatory T cells  
In: European journal of microbiology and immunology - Budapest: Akad. Kiadó, Bd. 7.2017, 2, S. 112-126

**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, 2, S. 407-419

[Imp.fact.: 4,165]

**Philipsen, Lars; Reddycherla, Amarendra Varma; Hartig, Roland; Gumz, Janine; Kästle, Matthias; Kritikos, Andreas; Poltorak, Mateusz P.; Prokazov, Yuri; Turbin, Evgeny; Weber, André; Zuschratter, Werner; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca; Müller, Andreas J.**

De novo phosphorylation and conformational opening of the tyrosine kinase Lck act in concert to initiate T cell receptor signaling

In: Science signaling: the signal transduction knowledge environment - Washington, DC [u.a.]: Assoc, Bd. 10.2017, 462, insges. 14 S.

[Imp.fact.: 6,494]

**Plaza Sirvent, Carlos; Schuster, Marc; Neumann, Yvonne; Heise, Ulrike; Pils, Marina C.; Schulze-Osthoff, Klaus; Schmitz, Ingo**

c-FLIP expression in Foxp3-expressing cells is essential for survival of regulatory T cells and prevention of autoimmunity

In: Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, Bd. 12.2017, 1, S. 12-22

[Imp.fact.: 8,282]

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

Verrucous lichen planus following contact sensitivity to implanted gentamicin-polymethylmethacrylate bead chains.  
Letter to the editor

In: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 31.2017, 1, S. e35-e36

[Imp.fact.: 3,528]

**Ranjan, Satish; Goihl, Alexander; Kohli, Shrey; Gadi, Ihsan; Pierau, Mandy; Shahzad, Khurram; Gupta, Dheerendra; Bock, Fabian Maximilian; Wang, Hongjie; Shaikh, Haroon; Kähne, Thilo; Reinhold, Dirk; Bank, Ute; Zenclussen, Ana**

**Claudia; Niemz, Jana; Schnöder, Tina; Brunner-Weinzierl, Monika; Fischer, Thomas; Kalinski, Thomas; Schraven, Burkhardt; Luft, Thomas; Hühn, Jochen; Naumann, Michael; Heidel, Florian; Isermann, Berend**

Activated protein C protects from GvHD via PAR2/PAR3 signalling in regulatory T-cells

In: Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 8.2017, Art.-Nr. 311, insges. 16 S.

[Imp.fact.: 12,124]

**Raza, Ahsan Syed; Albrecht, Anne; Çali kan, Gürsel; Müller, Bettina; Demiray, Yunus Emre; Ludewig, Susann; Meis, Susanne; Faber, Nicolai; Hartig, Roland; Schraven, Burkhardt; Leßmann, Volkmar; Schwegler, Herbert; Stork, Oliver**

HIPP neurons in the dentate gyrus mediate the cholinergic modulation of background context memory salience

In: Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Vol. 8.2017, Art. 189, insgesamt 15 S.

[Imp.fact.: 12,124]

**Reddig, Annika; Fatahi, Mahsa; Roggenbuck, Dirk; Ricke, Jens; Reinhold, Dirk; Speck, Oliver; Friebe, Björn**

Impact of in vivo high-field-strength and ultra-high-field-strength MR imaging on DNA double-strand-break formation in human lymphocytes

In: Radiology - Oak Brook, Ill: Soc, Bd. 282.2017, 3, S. 782-789

[Imp.fact.: 7,296]

**Reissig, Kathrin; Silver, Andrew; Hartig, Roland; Schinlauer, Antje; Walluscheck, Diana; Günther, Thomas; Siedentopf, Sandra; Ross, Jochen; Vo, Diep-Khanh; Roessner, Albert; Pöhlmann-Nitsche, Angela**

Chk1 promotes DNA damage response bypass following oxidative stress in a model of hydrogen peroxide-associated ulcerative colitis through JNK inactivation and chromatin binding

In: Oxidative medicine and cellular longevity - Austin, Tex: Landes Bioscience, 2017, Art.-ID 9303158, insges. 20 S.

[Imp.fact.: 4,593]

**Roggenbuck, Dirk; Goihl, Alexander; Hanack, Katja; Holzlöhner, Pamela; Hentschel, Christian; Veiczi, Miklós; Schierack, Peter; Reinhold, Dirk; Schulz, Hans-Ulrich**

Serological diagnosis and prognosis of severe acute pancreatitis by analysis of serum glycoprotein 2

In: Clinical chemistry and laboratory medicine - Berlin [u.a.]: De Gruyter, Bd. 55.2017, 6, S. 854-864

[Imp.fact.: 3,432]

**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, 2, S. 416-428

[Imp.fact.: 6,200]

**Schuster, Marc; Plaza Sirvent, Carlos; Matthies, Anne-Marie; Heise, Ulrike; Jeron, Andreas; Bruder, Dunja; Višekruna, Alexander; Hühn, Jochen; Schmitz, Ingo**

c-REL and I[ $\kappa$ ]BNS govern common and independent steps of regulatory T cell development from novel CD122-expressing pre-precursors

In: The journal of immunology - Bethesda, Md: Soc, Bd. 199.2017, 3, S. 920-930

[Imp.fact.: 4,856]

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

Intravital microscopy of monocyte homing and tumor-related angiogenesis in a murine model of peripheral arterial disease. Video article

In: JoVE - [S.l.], Bd. 126.2017, Art.-Nr. e56290, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 1,232]

**Witte, Amelie; Meineke, Bernhard; Sticht, Jana; Philipsen, Lars; Kuropka, Benno; Müller, Andreas J.; Freund, Christian; Schraven, Burkhardt; Kliche, Stefanie**

D120 and K152 within the PH domain of T cell adapter SKAP55 regulate plasma membrane targeting of SKAP55 and LFA-

1 affinity modulation in human T lymphocytes

In: Molecular and cellular biology: MCB - Washington, DC: Soc, Bd. 37.2017, 7, Seite e.00509-e.00516

[Imp.fact.: 4,398]

**Zhao, Gang; Wirth, Dagmar; Schmitz, Ingo; Meyer-Hermann, Michael**

A mathematical model of the impact of insulin secretion dynamics on selective hepatic insulin resistance

In: Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, Bd. 8.2017, Art.-Nr. 1362, insges. 10 S.

[Imp.fact.: 12,124]

**Abstracts**

**Arnim, Ulrike; Roehl, Friedrich W.; Miehle, Stephan; Jechorek, Dörthe; Reinhold, Dirk; Wex, Thomas; Malfertheiner, Peter**

Clinical symptom tool raises index of suspicion for eosinophilic oesophagitis in adults and drives earlier biopsy for definitive diagnosis

In: Gastroenterology: official publication of the American Gastroenterological Association - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 152.2017, 5, Suppl. 1, Abs. Tu1094, S. S-859

[Imp.fact.: 18,392]

**Glodde, Nicole Erika; Bald, Tobias; Boorn-Konijnenberg, Debby; Szczepanski, Sabrina; Brandes, Maria; Eickhoff, Sarah; Shridhar, Naveen; Hinze, Daniel; Rogava, Meri; Sluis, Tetje; Ruotsalainen, Janne; Gaffal, Evelyn; Landsberg, Jennifer Caroline; Ludwig, Kerstin; Riek-Burchardt, Monika; Müller, Andreas J.; Janzen, Viktor; Kastenmüller, Wolfgang; Mazzone, Massimiliano; Tüting, Thomas; Hölzel, Michael**

c-MET dependent neutrophil responses limit anti-tumoral T cell expansion and immunotherapy of cancer

In: Experimental dermatology: the official journal of the European Immunodermatology Society - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 26.2017, 3, P219 (OP01/03), S. E93-E94

[Imp.fact.: 2,679]

**Kappler, Matthias; Kotrba, Johanna; Kaune, Tom; Bache, Matthias; Rot, Svetlana; Bethmann, Daniel; Wichmann, Henri; Guettler, Antje; Bilkenroth, Udo; Gallwitz, L.; Kessler, Jacqueline; Greither, Thomas; Taubert, Helge; Eckert, Alexander W.; Vordermark, Dirk**

P4HA1 - a single-gene surrogate of hypoxia signatures in oral squamous cell carcinoma patients

In: Strahlentherapie und Onkologie: journal of radiation oncology, biology, physics; official journal of the German Society of Radiation Oncology, Austrian Society of Radiation Oncology, Scientific Association of Swiss Radiation Oncology, Hungarian Society of Radiation Oncology, Hellenic Society of Radiation Oncology, Romanian Society of Radiation Oncology, Slovak Society of Radiation Oncology - Heidelberg: Springer, Bd. 193.2017, Suppl. 1, P07-7, S. S84

[Imp.fact.: 2,735]

**Mirdamadi, Yasaman Sadat; Thielitz, Anja; Goihl, Alexander; Guttek, Karina; Zouboulis, Christos C.; Reinhold, Dirk; Bommhardt, Ursula; Quist, Sven Roy; Gollnick, Harald**

Insights into the mechanism of action of insulin-like growth factor-1 and insulin in human T cells in vitro

In: Experimental dermatology: the official journal of the European Immunodermatology Society - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 26.2017, 3, P081 (OP06/06), S. E35

[Imp.fact.: 2,679]

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

Insights into the mechanism of action of isotretinoin in human sebocytes in vitro

In: Experimental dermatology: the official journal of the European Immunodermatology Society - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 26.2017, 3, P082, S. E35-E36

[Imp.fact.: 2,679]

**Venerito, Marino; Weise, Friederike; Goni, Elisabetta; Reinhold, Dirk; Ridwelski, Karsten; Lingohr, Philipp; Matthaei, Hanno; Schildberg, Claus; Kruschewski, Martin; Krasniuk, Iurii; Grimminger, Peter; Möhler, Markus; Lippert, Hans; Wolff, Stefanie; Vieth, Michael; Veits, Lothar; Bruns, Christiane; Lordick, Florian; Gockel, Ines; Malfertheiner, Peter;**

**Schumacher, Johannes**

Gastric cancer in autoimmune gastritis - a casecontrol study from the Star Project on Gastric Cancer Research  
In: Gastroenterology: official publication of the American Gastroenterological Association - Stanford, Calif: HighWire Press, Bd. 152.2017, 5, Suppl. 1, Abs. Tu1991, S. S-1028  
[Imp.fact.: 18,392]

**Venerito, Marino; Weise, Friederike; Reinhold, Dirk; Ridwelski, Karsten; Goni, Elisabetta; Lingohr, Philipp; Matthaei, Hanno; Schildberg, Claus; Kruschewski, Martin; Krasniuk, Iurii; Grimminger, Peter; Möhler, Markus; Lippert, Hans; Wolff, Stefanie; Vieth, Michael; Veits, Lothar; Bruns, Christiane; Lordick, Florian; Gockel, Ines; Malfertheiner, Peter; Schumacher, Johannes**

Magenkarzinom auf dem Boden einer Autoimmungastritis - eine Fall-Kontroll-Studie aus dem staR (gastric cancer research)-Konsortium  
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. 55.2017, 8, insges. 1 S.  
[Imp.fact.: 0,618]

**Dissertationen**

**Bruns, Svenja Anne; Schmitz, Ingo [GutachterIn]**

Autophagy regulation by the p38 MAP kinase. - Magdeburg, 2016, V, 167 Blätter, Illustrationen  
[Literaturverzeichnis: Blatt 144-164]

**Reddycherla, Amarendra Varma; Simeoni, Luca [AkademischeR BetreuerIn]**

Regulation of T cell activation by miRNAs. - Magdeburg, 2016, 90 Blätter, Illustrationen  
[Literaturverzeichnis: Blatt 81-88]

**Witte, Amelie; Kliche, Stefanie [AkademischeR BetreuerIn]**

The two cytosolic adapter proteins ADAP and SKAP55 - new insights into their role in T cell adhesion, migration and interaction with antigen-presenting cells. - Magdeburg, 2017, VIII, 131 Blätter, Illustrationen  
[Literaturverzeichnis: Blatt 106-116]