



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2017

Institut für Experimentelle Innere Medizin

# INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE INNERE MEDIZIN

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 13227, Fax +49 (0)391 67 13312  
Naumann@med.ovgu.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann (Institutsdirektor)

## 2. HochschullehrerInnen

Prof. Dr. rer. nat. habil. Michael Naumann

## 3. Forschungsprofil

- NF- $\kappa$ B in Entzündung und Neoplasie
- NF- $\kappa$ B und Pathogen-Infektionen
- NF- $\kappa$ B und Apoptose
- Wirkstoffforschung
- Mathematische Modellierung von Signalprozessen
- Systembiologie Seneszenz
- Massenspektrometrie

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleitung:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

### **E3 Ubiquitin Ligase-abhängige NF- $\kappa$ B Regulation in der *Helicobacter pylori* Infektion**

Ziel des Projektes ist die Aufklärung des Mechanismus der NF- $\kappa$ B Regulation bei der Infektion mit dem humanpathogenen Keim *Helicobacter pylori*. Insbesondere soll die Regulation von TAK1 und assoziierte Faktoren, z.B. Ubiquitin E3 Ligasen untersucht werden.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Förderer:** Bund; 01.06.2014 - 31.05.2017

### **Identifizierung neuer Zielmoleküle für die klinische Therapie der akuten myeloischen Leukämie**

Besonderheit des Forschungsverbundes ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten, Biochemikern und Systembiologen mit dem Ziel Mechanismen, die der akuten myeloischen Leukämie (AML) zugrunde liegen zu entschlüsseln. Hierzu werden von den Wissenschaftlern unter Einbindung von klinischer Expertise und Verfahren der Hochtechnologie (Massenspektrometrie) die experimentellen Daten in einem iterativen Prozess mittels mathematischer Methoden analysiert. Die Erkenntnisse aus dem Projekt sollen zur Entwicklung therapeutischer Interventionsstrategien, insbesondere zur Individualtherapie beitragen und können zudem zur Identifizierung wichtiger Biomarker bei der Diagnose der AML führen. Das vom BMBF geförderte e:Bio Projekt passt in hervorragender Weise in die Magdeburger Forschungslandschaft und erfüllt eine wichtige Brückenfunktion zwischen dem grundlagenorientierten OVGU-Forschungszentrum „**Dynamische Systeme: Biosystemtechnik** (CDS) und dem auf eine patientennahe klinische Krankenversorgung, exzellenter klinisch-wissenschaftlicher Ausbildung und translationaler Forschung ausgerichteten Gesundheitscampus Immunologie, Infektiologie und Inflammation (GC-I).

An dem Projekt sind die Magdeburger Arbeitsgruppen von Prof. Michael Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin), Prof. Inna Lavrik (Bereich Translationale Entzündungsforschung), Prof. Thomas Fischer (Klinik für Hämatologie und Onkologie) und Prof. Kai Sundmacher (Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik und Direktor am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme) beteiligt.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Michael Naumann

**Projektbearbeitung:** Schlüter, Naumann

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.01.2014 - 31.12.2017

**Immunregulatory function of the deubiquitinating enzymes A20 and OTUB1 in infectious and autoimmune diseases**

We focus on NF- $\kappa$ B-dependent immune response and their regulation by the DUBs A20 and otubain-1 (OTUB1). With respect to A20, we concentrate on its role in T cells, because our preliminary work shows that T cell-specific deletion of A20 has a protective effect in listeriosis and reduces the clinical severity of EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis). We hypothesize that loss of A20 augments the expansion of pathogen-specific T cells, thus, resulting in improved control of *L. monocytogenes*. Moreover, its loss may lead to increased numbers of regulatory T cells in EAE. Thus, we characterize the molecular function of A20 in these disorders. In addition, we have established a novel conditional OTUB1-deficient mouse strain. OTUB1 has a preferential specificity for K48-linked ubiquitin chains but can also inhibit ubiquitin transfer from E2 to E3 ligases and, thus, block ubiquitination of E3 ligase target molecules. The *in vivo* function of OTUB1 is unknown and OTUB1-deficient mice have not been reported so far. First results from our novel conditional OTUB1-deficient mouse strain show that ubiquitous OTUB1 deletion results in embryonic lethality. However, mice with either DC- or T cell-specific OTUB1-deletion are viable, and we use these mouse strains to study the function of OTUB1 in DCs and T cells in listeriosis, toxoplasmosis and EAE. To gain mechanistic insights in the cellular function of OTUB1 we analyze its modifications and intricate interactions with target molecules during infection. The comparison of mice with DC and T cell-specific deletion of A20 and OTUB1, respectively, will help to understand the differential regulation of immune responses by these two NF- $\kappa$ B-regulating DUBs.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Inna Lavrik

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.09.2014 - 31.08.2017

**CD95 Komplexe**

The induction of a particular CD95 pathway is crucially dependent on the formation of the corresponding signaling platform or multiprotein complex. The induction of apoptosis *via* CD95 is regulated by the death-inducing signaling complex, which comprises oligomerized, CD95, the adaptor protein FADD, procaspases-8/10 and cellular FLICE inhibitory proteins (c-FLIP). The interactions between the molecules at the DISC are based on the homotypic contacts. The DD of CD95 interacts with the DD of FADD, while the death-effector domain (DED) of FADD interacts with the N-terminal tandem DEDs of procaspase-8/10 and the c-FLIP proteins.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Inna Lavrik

**Förderer:** Bund; 01.06.2014 - 31.05.2017

**Identifizierung neuer Zielmoleküle für die klinische Therapie der akuten myeloischen Leukämie**

Die Erkenntnisse aus dem Projekt sollen zur Entwicklung therapeutischer Interventionsstrategien, insbesondere zur Individualtherapie beitragen und können zudem zur Identifizierung wichtiger Biomarker bei der Diagnose der AML führen.

An dem Projekt sind die Magdeburger Arbeitsgruppen von Prof. Michael Naumann (Institut für Experimentelle Innere Medizin), Prof. Inna Lavrik (Bereich Translationale Entzündungsforschung), Prof. Thomas Fischer (Klinik für Hämatologie und Onkologie) und Prof. Kai Sundmacher (Lehrstuhl für Systemverfahrenstechnik und Direktor am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme) beteiligt.

## 5. Veröffentlichungen

### **Begutachtete Zeitschriftenaufsätze**

Böge, Yannick Thimotheus; Malehmir, Mohsen; Healy, Marc E.; Bettermann, Kira; Lorentzen, Anna; Vucur, Mihael; Ahuja, Akshay Kumar; Böhm, Friederike; Mertens, Joachim C.; Shimizu, Yutaka; Frick, Lukas; Remouchamps, Caroline;

**Mutreja, Karun; Kähne, Thilo; Sundaravinayagam, Devakumar; Wolf, Monika J.; Rehrauer, Hubert; Koppe, Christiane; Speicher, Tobias; Padrisa-Altés, Susagna; Maire, Renaud; Schattenberg, Jörn Markus; Jeong, Ju-Seong; Liu, Lei; Zwirner, Stefan; Boger, Regina; Hüser, Norbert; Davis, Roger J.; Müllhaupt, Beat; Moch, Holger; Schulze-Bergkamen, Henning; Clavien, Pierre-Alain; Werner, Sabine; Borsig, Lubor; Luther, Sanjiv A.; Jost, Philipp J.; Weinlich, Ricardo; Unger, Kristian; Behrens, Axel; Hillert, Laura; Dillon, Christopher; Virgilio, Michela; Wallach, David; Dejardin, Emmanuel; Zender, Lars; Naumann, Michael; Walczak, Henning; Green, Douglas R.; Lopes, Massimo; Lavrik, Inna N.; Lüdde, Tom; Heikenwälder, Mathias; Weber, Achim**

A dual role of caspase-8 in triggering and sensing proliferation-associated DNA damage, a key determinant of liver cancer development

In: Cancer cell - Cambridge, Mass: Cell Press, Bd. 32.2017, 3, S. 342-359

[Imp.fact.: 27,407]

**Caviedes, Ariel; Varas-Godoy, Manuel; Lafourcade, Carlos; Sandoval, Soledad; Bravo-Alegria, Javiera; Kaehne, Thilo; Massmann, Angela; Figueroa, Jorge P.; Nualart, Francisco; Wyneken, Ursula**

Endothelial nitric oxide synthase is present in dendritic spines of neurons in primary cultures

In: Frontiers in cellular neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 11.2017, Art.-Nr. 180, insges. 11 S.

[Imp.fact.: 4,555]

**Dubiel, Dawadschargal; Bintig, Willem; Kähne, Thilo; Dubiel, Wolfgang; Naumann, Michael**

Cul3 neddylation is crucial for gradual lipid droplet formation during adipogenesis

In: Biochimica et biophysica acta / Molecular cell research - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 1864.2017, 8, S. 1405-1412

[Imp.fact.: 4,521]

**Fernández-Orth, Juncal; Ehling, Petra; Ruck, Tobias; Pankratz, Susann; Hofmann, Majella-Sophie; Landgraf, Peter; Dieterich, Daniela Christiane; Smalla, Karl-Heinz; Kähne, Thilo; Seebohm, Guiscard Friedrich Aldous; Budde, Thomas; Wiendl, Heinz; Bittner, Stefan; Meuth, Sven**

14-3-3 proteins regulate K2P5.1 surface expression on T lymphocytes

In: Traffic: the international journal of intracellular transport - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 18.2017, 1, S. 29-43

[Imp.fact.: 4,133]

**Figueiredo, Ana Sofia**

Data sharing - convert challenges into opportunities

In: Frontiers in Public Health - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 5.2017, Art.-Nr. 327, insges. 6 S.

**Figueiredo, Ana Sofia; Kouril, Theresa; Esser, Dominik; Haferkamp, Patrick; Wieloch, Patricia Anna; Schomburg, Dietmar; Ruoff, Peter; Siebers, Bettina; Schaber, Jörg**

Systems biology of the modified branched Entner-Doudoroff pathway in *Sulfolobus solfataricus*

In: PLoS one - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 12.2017, 7, Art.-Nr. e0180331, insges. 25 S.

[Imp.fact.: 2,806]

**Haurat, M. Florencia; Figueiredo, Ana Sofia; Hoffmann, Lena; Li, Lingling; Herr, Katharina; Wilson, Amanda J.; Beeby, Morgan; Schaber, Jörg; Albers, Sonja-Verena**

ArnS, a kinase involved in starvation-induced archaeal expression

In: Molecular microbiology - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell, Bd. 103.2017, 1, S. 181-194

[Imp.fact.: 3,898]

**Korthals, Mark; Langnaese, Kristina; Smalla, Karl-Heinz; Kähne, Thilo; Herrera-Molina, Rodrigo; Handschuh, Juliane; Lehmann, Anne-Christin; Mamula, Dejan; Naumann, Michael; Seidenbecher, Constanze; Zuschratter, Werner; Tedford, Kerry; Gundelfinger, Eckhard D.; Montag, Dirk; Fischer, Klaus-Dieter; Thomas, Ulrich**

A complex of neuroplastin and plasma membrane Ca<sup>2+</sup> ATPase controls T cell activation

In: Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 7.2017, Art.-Nr. 8358, insges. 13 S.

[Imp.fact.: 4,259]

**Lim, Michelle C.C.; Maubach, Gunter; Sokolova, Olga; Feige, Michael H.; Diezko, Rolf Christian; Buchbinder, Jörn;**

**Backert, Steffen; Schlüter, Dirk; Lavrik, Inna N.; Naumann, Michael**

Pathogen-induced ubiquitin-editing enzyme A20 bifunctionally shuts off NF- $\kappa$ B and caspase-8-dependent apoptotic cell death

In: Cell death and differentiation - Houndmills, Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 24.2017, 9, S. 1621-1631  
[Imp.fact.: 8,218]

**Maubach, Gunter; Naumann, Michael**

NEMO links nuclear factor- $\kappa$ B to human diseases

In: Trends in molecular medicine - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 23.2017, 12, S. 1138-1155  
[Imp.fact.: 10,732]

**Naumann, Michael; Sokolova, Olga; Tegtmeyer, Nicole; Backert, Steffen**

Helicobacter pylori - a paradigm pathogen for subverting host cell signal transmission

In: Trends in microbiology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 25.2017, 4, S. 316-328  
[Imp.fact.: 11,020]

**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]

**Saik, Olga V.; Konovalova, Nathalia A.; Demenkov, Pavel S.; Ivanisenko, Nikita V.; Ivanisenko, Timofey V.; Ivanoshchuk, Dinara E.; Konovalova, Olga S.; Podkolodnaya, Olga A.; Lavrik, Inna N.; Kolchanov, Nikolay A.; Ivanisenko, Vladimir A.**

Molecular mechanisms of the interaction between the processes of the cell response to mechanical stress and neuronal apoptosis in primary open-angle glaucoma

In: Russian journal of genetics / Applied Research - Moscow: MAIK Nauka/Interperiodica Publ, Bd. 7.2017, 5, S. 558-564

**Schmid, Ursula; Stenzel, Werner; Koschel, Josephin; Raptaki, Maria; Wang, Xu; Naumann, Michael; Matuschewski, Kai; Schlüter, Dirk; Nishanth, Gopala**

The deubiquitinating enzyme cylindromatosis dampens CD8+ T cell responses and is a critical factor for experimental cerebral malaria and bloodbrain barrier damage

In: Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 8.2017, Art.-Nr. 27, insges. 17 S.  
[Imp.fact.: 6,429]

**Sokolova, Olga; Naumann, Michael**

NF $\kappa$ B signaling in gastric cancer

In: Toxins - Basel: MDPI, Bd. 9.2017, 4, Art.-Nr. 119, insges. 21 S.  
[Imp.fact.: 3,030]

**Studencka, Maja; Schaber, Jörg**

Senoptosis - non-lethal DNA cleavage as a route to deep senescence

In: OncoTarget: open access impact journal - [S.I.]: Impact Journals LLC, Bd. 8.2017, 19, S. 30656-30671  
[Imp.fact.: 5,168]

**Tegtmeyer, Nicole; Weßler, Silja; Necchi, Vittorio; Rohde, Manfred; Harrer, Aileen; Rau, Tilman Tassilo Rupert; Asche, Carmen Isabell; Boehm, Manja; Löbner, Holger; Figueiredo, Ceu; Naumann, Michael; Palmisano, Ralf; Solcia, Enrico; Ricci, Vittorio; Backert, Steffen**

Helicobacter pylori employs a unique basolateral type IV secretion mechanism for CagA delivery

In: Cell host and microbe - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 22.2017, 4, S. 552-560  
[Imp.fact.: 14,946]

**Yazdi, Samira; Naumann, Michael; Stein, Matthias**

Double phosphorylation-induced structural changes in the signal-receiving domain of I $\kappa$ B $\alpha$  in complex with

NF-[kappa]B

In: Proteins: structure, function, and bioinformatics - New York, NY: Wiley-Liss, Bd. 85.2017, 1, S. 17-29

[Imp.fact.: 2,289]

**Zamaraev, Alexey V.; Kopeina, Gelina S.; Prokhorova, Evgeniia A.; Zhivotovsky, Boris; Lavrik, Inna N.**

Post-translational modification of caspases - the other side of apoptosis regulation

In: Trends in cell biology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 27.2017, 5, S. 322-339

[Imp.fact.: 15,333]

**Zimmermann, Stephanie; Pfannkuch, Lennart; Al-Zeer, Munir A.; Bartfeld, Sina; Koch, Manuel; Liu, Jianping; Rechner, Cindy; Soerensen, Meike; Sokolova, Olga; Zamyatina, Alla; Kosma, Paul; Mäurer, André Gernar Paul; Glowinski, Frithjof; Pleissner, Klaus-Peter; Schmid, Monika; Brinkmann, Volker; Karlas, Alexander; Naumann, Michael; Rother, Marion; Machuy, Nikolaus; Meyer, Thomas F.**

ALPK1- and TIFA-dependent innate immune response triggered by the helicobacter pylori type IV secretion system

In: Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, Bd. 20.2017, 10, S. 2384-2395

[Imp.fact.: 8,282]

### ***Begutachtete Buchbeiträge***

**Bettermann, Kira**

NF-B and its implication in liver health and cancer development

In: Mechanisms of Molecular Carcinogenesis - Volume 1 - Cham: Springer International Publishing, S. 87-114, 2017

### ***Abstracts***

**Herrera-Molina, Rodrigo; Vemula, Sampath Kumar; Naumann, Michael; Seidenbecher, Constanze; Gundelfinger, Eckhard D.**

A new way to create synapses - neuroplastin-TRAF6-dependent signaling induces excitatory synapse formation

In: Journal of neurochemistry: official journal of the International Society for Neurochemistry: JN - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 142.2017, Suppl. 1, MTU08-08, S. 130

[Imp.fact.: 4,083]