



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2018

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, Tumormmunologie, 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. Anne Dudeck
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

SFB854/A28N - Molekulare Mechanismen der Kontrolle der Blut-Hirn-Schranke durch Kommunikation zwischen Mast- und Endothelzellen (A28*)

Mastzellen (MZ) spielen eine wichtige Rolle bei neuroinflammatorischen Erkrankungen, doch die zugrunde liegenden Mechanismen sind bisher kaum untersucht. A28N wird daher die zerebralen MZ und deren interzelluläre Interaktionen innerhalb der neurovaskulären Einheit detailliert charakterisieren. Weiterhin wird der Einfluss der MZ auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und die Aktivierung der Blutgefäße bei akuten und chronischen Entzündungen im Gehirn in vivo durch intravitale 2-Photonenmikroskopie, MZ-defiziente Mäuse und MZ-spezifische TNF knockouts untersucht. Außerdem werden spezialisierte in vitro Methoden angewandt, um die molekularen Mechanismen der MZ-Effekte auf die Regulation der Blut-Hirn-Schranke aufzuklären.

Projektleitung: Prof. Dr. Anne Dudeck
Kooperationen: Otto-von-Guericke Universität, Medizinische Fakultät, Prof. Dr. Andreas J. Müller; LIN - Leibniz Institut für Neurobiologie Magdeburg, Dr. Werner Zuschratter
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

SFB854/Z01 - Multimodale Bildgebungsplattform

Im SFB 854 bietet Z01 modernste Bildgebungsverfahren wie die intravitale 2-Photonenmikroskopie, die multi-Epitop-Ligandenkartographie, hochauflösende Mikroskopie und Fluoreszenzlebenszeit-messung/FRET an. Durch das Bereitstellen technischer Expertise und umfangreicher methodologischer Kenntnisse unterstützt Z01 die anderen Projekte des SFB 854 bei der Untersuchung dynamischer Interaktionsprozesse von Immunzellen im komplexen in vivo Umfeld, molekularer Signalwege in lebenden Zellen, und Interaktionen auf molekularer Ebene mittels hochauflösender Mikroskopie. Projekt Z01 plant überdies eine weitere Professionalisierung im Hinblick auf die effektive Nutzung der Bildgebungsinfrastruktur über die dritte Förderperiode hinaus.

Projektleitung: Prof. Dr. Anne Dudeck
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.10.2018 - 31.12.2022

GRK2408/TP4 - Relevance of mast cells in maladaptation of the epidermal and endothelial barrier during chronic skin inflammation

Chronische Erkrankungen stellen eine zunehmende gesundheitspolitische Herausforderung dar. Zelluläre Maladaptationen und die fehlgeleitete Zell-Zellkommunikation an physiologischen Barrieren sind mechanistische Aspekte von zentraler Bedeutung bei chronischen Erkrankungen wie Atherosklerose oder chronische Erkrankungen der Niere, der Haut, oder des Gastrointestinaltrakts. Physiologische Grenzflächen werden durch hoch spezialisierte Zellen, z. B. Endothelzellen oder Epithelzellen, definiert. Störungen in der Regulation und Funktion dieser Grenzflächen führen zu einem pathophysiologischen Mikromilieu, charakterisiert z. B. durch ein spezifisches Sekretom sowie der Aktivierung lokaler Zellen und/oder Rekrutierung von Entzündungszellen. Von besonderer Bedeutung bei chronischen Erkrankungen ist die Perpetuierung maladaptiver Prozesse, die auf posttranslationalen Proteinmodifikationen beruhen. Das Verständnis molekularer Veränderungen, die maladaptiven Krankheitsprozessen an physiologischen Grenzflächen zugrunde liegen, ist derzeit noch sehr limitiert. Innerhalb des GRKs beabsichtigen wir Krankheit-auslösende maladaptive Prozesse an endothelialen und epithelialen Grenzflächen zu erforschen. Mittels systematischer Ansätze planen wir Untersuchungen zur Bedeutung posttranslationaler Modifikationen für die Barrierefunktion (z. B. Zellmigration), die Proteostase (z. B. Bedeutung des endoplasmatischen Retikulums, des Proteintransports und Abbaus), sowie molekularer Netzwerke (z. B. HIF oder NF- κ B Signaltransduktion, Zytokine) an endothelialen und epithelialen Grenzflächen. Die vergleichenden Untersuchungen dieser beiden Grenzflächen-definierenden Zelltypen ermöglicht den Studenten einen Ideenaustausch sowie die gemeinsame Nutzung experimenteller (z. B. Tiermodelle, Ko-Kultur Systeme) und technologischer (z. B. hochauflösendes 3D-imaging, Intravital 2-photon-Mikroskopie, Massenspektrometrie) Systeme, von Reagenzien und methodischen Ansätzen, was einen erheblichen Mehrwert in der Ausbildung der Studenten darstellt. Zudem unterstützt die unmittelbare Interaktion mit Medizinstudenten und Klinikern eine translationale Ausrichtung der Projekte. Somit wird das GRK junge Wissenschaftler in einem hoch-relevanten Thema unter Verwendung von state-of-the-art Techniken ausbilden und ihnen eine breit angelegte Basis für eine wissenschaftliche Karriere bieten.

Projektleitung: Prof. Dr. Andreas Müller
Kooperationen: Dr. Werner Zuschratter, Leibnitz-Institut für Neurobiologie, Magdeburg
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

SFB854 - Multimodal Imaging Platform

The Multimodal Imaging Platform project **Z01** supports all members of **CRC854** by providing state of the art microscope techniques and service for intravital imaging, fluorescence lifetime imaging, confocal-, light-sheet and high resolution fluorescence (i.e. STED) microscopy, electron microscopy, and multi-epitope ligand cartography (MELC). This enables the projects of **CRC854** to study immune cell dynamics in complex *in vivomicro*environments, to dissect molecular signaling processes in life cells and to delineate complex molecular interactions and phenotypes with high spatial resolution. In particular, **Z01** collaborates in the implementation of biosensors for T cell signaling in intravital imaging application, further develop high resolution approaches for multiparameter microscopy, and implement correlative light- and electron microscopy (CLEM). The researchers and PhD students of **CRC854** will be supported and trained in all advanced microscopy techniques required for their respective projects. Also, **Z01** will collaborate with the Combinatorial NeuroImaging Core facility (CNI) at LIN, which provides access to human (e.g. MRI, MEG), animal (e.g. MRI, SPECT) and (sub)cellular imaging techniques, and will assist in establishing imaging approaches for the **CRC854** projects and in developing quantitative imaging data analysis strategies. Finally, **Z01** will use the 3rd funding period to strengthen and standardize all frequently used workflows and procedures that were developed in the course of collaborations within **CRC854**. This will be done in collaboration with the professional project management of CNI that will help to consolidate the platform structures developed within **CRC854** and will ensure the availability of all established techniques during and beyond the 3rd funding period.

Projektleitung: Prof. Dr. Andreas Müller
Kooperationen: Prof. Dr. Michael Meyer-Hermann, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

SFB854 - B31N Dynamic imaging and modelling of the regulation of T cell - pathogen equilibration during chronic infection

The mechanisms which, during chronic infections, permit the equilibration of the immune response with pathogen burden have remained enigmatic. In particular, it is unknown how the interactions of effector and regulatory T cells (T_{eff} and T_{reg}) among each other, and with the pathogen, might impact the establishment of a persisting pathogen reservoir. We have recently developed a genetically encoded reporter system for analyzing *in vivo* the viability of the intracellular pathogen *Leishmania major* (*L. major*). This system will enable us to map pathogen viability concomitantly with immune cell recruitment and activation during the establishment of a chronic infection.

Quantitative data from these experiments will be used to develop and validate differential equation-based models for equilibration of pathogen burden versus the T_{eff} response over the course of the infection. Data-driven model selection will allow dissecting by which mode of action the T cell-mediated activation of phagocytes controls the parasite throughout the course of the infection (i.e. direct pathogen killing versus growth inhibition, phagocyte-intrinsic versus tissue-wide control). Furthermore, we will analyze the molecular signaling dynamics underlying T_{eff} and T_{reg} function delivery at the site of infection. For this, we will investigate by intravital 2PM the behavior of T cells expressing fluorescent *in vivo* reporters for proximal TCR signaling. These data will be used to inform a spatio-temporal agent-based model of immune-pathogen interactions. The mathematical model will allow testing *in silico* different hypotheses of how the interactions between T_{eff} , T_{reg} and antigen-presenting cells (APCs) impact on the activation of the T cells during the establishment and maintenance of chronic infection. These hypotheses will be validated *in vivo* by manipulating cytokine signaling, antigen presentation and immunological checkpoints during intravital 2-photon microscopy (2PM). Taken together, the presented project will elucidate (1) the modes of pathogen containment into which T cell effector functions are translated during the establishment of chronic infections, and (2) the dynamics of T cell activation signaling underlying the interactions of T_{eff} , T_{reg} and APCs in this process. These results will reveal, on the one hand, T cell strategies in the fight against invading pathogens and, on the other hand, pathogen strategies for immune evasion. Both might define novel intervention points for antimicrobial as well as immunomodulatory therapeutic approaches.

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: 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: 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 Horizon 2020 (Grant Agreement Nr. 714233).

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. Ingo Schmitz

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.04.2015 - 30.09.2018

Die Rolle von c-Rel und I κ BNS 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 B_{NS} 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 B_{NS}-defizienten Mäusen ebenfalls eine 50%-ige Verringerung der regulatorischen T-Zellen. Interessanterweise akkumulieren Vorläufer von regulatorischen T-Zellen im Thymus I κ B_{NS}-defizienter Mäuse, was wir auf die verzögerte Induktion von Foxp3 zurückführen. Die Ähnlichkeiten im Phänotyp der I κ B_{NS}- und c-Rel-defizienten Mäuse legen ein Zusammenspiel beider Proteine auf molekularer oder funktioneller Ebene nahe. Ziel dieses Projektes ist die Klärung, in welcher Weise I κ B_{NS} und c-Rel die Foxp3-Induktion *in vivo* und damit die Entwicklung von regulatorischen T-Zellen regulieren. Zu diesem Zweck wollen wir eine mögliche Kooperativität von I κ B_{NS} und c-Rel auf der funktionellen Ebene durch die Analyse von doppel-defizienten Mäusen untersuchen. Darüber hinaus wollen wir die molekularen Mechanismen aufklären, über die c-Rel und I κ B_{NS} die Entwicklung regulatorischer T-Zellen steuern.

Projektleitung: Prof. Dr. Ingo Schmitz
Kooperationen: Prof. Dr. Dunja Bruder, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung & Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

SFB854, Teilprojekt A23: Die Rolle des atypischen NF- κ B Inhibitorproteins I κ BNS in Effektor-Zellen

NF- κ B ist für Entwicklung und Funktion von Immunzellen ein entscheidender Transkriptionsfaktor und wird durch I κ B Proteine reguliert. I κ B_{NS} ist ein unzureichend charakterisiertes, ungewöhnliches I κ B Protein. In der 2. Förderperiode konnte wir zeigen, dass I κ B_{NS}^{-/-} Mäuse resistent gegenüber *Listerien*-Infektion sind, was auf Veränderungen in der angeborenen Immunität hindeutet. In der Tat detektierten wir in Reporter-Mäusen I κ B_{NS} Expression in Makrophagen, Neutrophilen und NK Zellen. Im Folgenden wollen wir mit Hilfe von neu etablierten konditionalen *knockout* Mäusen zelluläre und molekulare Funktionen von I κ B_{NS} aufklären, wie etwa die I κ B_{NS}-abhängige Leukozyten Migration bei *Listerien*-Infektion und die funktionelle Charakterisierung von Zielgenen und mikroRNAs.

Projektleitung: Prof. Dr. Ingo Schmitz
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.05.2018 - 30.04.2021

Das Wechselspiel zwischen Autophagie und *S. aureus* Infektion

Autophagie ist ein kataboler Mechanismus, der z.B. die Homöostase von Zellen, die Ontogenese und das Immunsystem beeinflusst. Auf molekularer Ebene wird die Autophagie durch sogenannte *AuTophagy-related* (ATG) Proteine reguliert. Im Zentrum des Autophagie-Signalweges stehen zwei Ubiquitin-ähnliche Konjugationssysteme, zu denen auch das ATG5-Konjugationssystem gehört. Die Signalwege, die die Aktivität der Autophagie modulieren, sind jedoch nur wenig charakterisiert. Während der ersten Förderphase haben wir einen Gadd45b-MEKK4-p38 Signalweg charakterisiert, der zu einer Inhibition der Autophagie führt, so dass Autophagosomen nicht mehr mit Lysosomen fusionieren. Wird die p38 MAPK über den Gadd45b-MEKK4-Komplex aktiviert, transloziert sie an das Autophagosom und zielt auf den ATG5-Komplex. Dabei scheint Threonin-75 von ATG5 eine wichtige Interaktionstelle für die p38 zu sein, die der Kinase ermöglicht ATG12 zu phosphorylieren. Weiterhin konnten wir zeigen, dass die Infektion mit *Staphylococcus aureus* Selektive Autophagie auslöst. Ubiquitin-assoziiertes *S. aureus* wird über Autophagie-Rezeptoren in Autophagosomen rekrutiert, entgeht jedoch einer Degradation über die Autophagie, indem er die p38 aktiviert, die Autophagosomen auflöst und ins Zytosol entkommt. Wir sind davon überzeugt, dass dies dazu beiträgt, dass *S. aureus* im Wirt persistieren kann. Deshalb wollen wir in der Fortsetzung dieses Projektes das Wechselspiel zwischen Autophagie und *S. aureus* genauer untersuchen.

Projektleitung: Prof. Dr. Ingo Schmitz
Projektbearbeitung: M.Sc. Aneriben Shah
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- κ 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- κ B 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- κ B 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. Luca Simeoni
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

Regulation of the Src-family kinase Lck by posttranslational modification and TCR/Lck interactions

The Src family kinase (SFK) Lck is crucial for T cell receptor (TCR)-mediated signaling. Lck's activity is regulated via phosphorylation of tyrosine residues Y394 and Y505, which also regulate the conformation of Lck. Taking advantage of sophisticated FLIM/FRET measurements and biochemical analyses we have shown that *de novo* phosphorylation of Lck-Y394 upon TCR engagement is mandatory to induce T cell activation. Moreover, constitutively active/open Lck (a Y505F mutant) only activates T cells if the TCR is simultaneously engaged by antigen. A major goal of this proposal is to understand how the TCR and Lck together orchestrate the activation of membrane proximal T cell signaling employing novel biochemical, cellular and mouse models. Beyond Y505 and Y394, Lck possesses additional amino acids which are involved in the regulation of its activity. However, the function of these sites for TCR-mediated signaling and T cell activation is not understood. Recently we obtained knock-in mice expressing Y192F and Y192E mutants of Lck. We show that the Y192E mutation severely alters thymic development of T cells. The in depth analysis of the Y192E mouse and the functional/biochemical characterization of Lck-Y195E is an additional goal of our proposal. We have also shown that conserved cysteines (in particular C476) play a role in the regulation of Lck. A further goal is thus to investigate the functional role of these residues in T cells. We recently obtained a knock-in mouse expressing a C476A mutant Lck, which we will phenotypically and functionally characterize during the 3rd funding period of **CRC854**. Altogether we expect that our project will shed new light into the long lasting question how the function of Lck is regulated by posttranslational modifications. We believe that a deeper molecular understanding of the

TCR-Lck interplay leading to ITAM phosphorylation might open new perspectives to modulate T cell activation in auto-immune diseases and/or to construct better chimeric antigen receptors (CARs) for cancer immunotherapy.

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) - 01.01.2018 - 31.12.2021

SFB 854/3 B12: ADAPtive T cell migration into the stressed brain

T cell migration ensures the homing of T cells to different peripheral organs and tissues, including the brain. The Adhesion- and Degranulation-promoting Adaptor Protein (ADAP) and its constitutive interaction partner the Src Kinase Associated Phosphoprotein of 55 kDa (SKAP55) are critical components of an intracellular signaling platform that mediates the activation of integrins and actin dynamics during adhesion and migration. In the 2nd CRC854 funding period we showed that ADAP and SKAP55 both harbor either direct or indirect actin effector sites. In addition, we identified individual post-translational modifications in ADAP that modulate the F-actin content and the migratory properties of T cells. During the 3rd funding period we seek to investigate the molecular basis for actin regulation by the ADAP/SKAP55-module during T cell migration. We will use structural, biochemical and molecular biology techniques to determine the relevant molecular sites and interaction partners of the ADAP/SKAP55-module that control the architecture of the actin cytoskeleton. We will translate our molecular and structural insights into a functional analysis at both the cellular and the organ level. T cells use integrin signaling and actin to migrate into the brain after a stress stimulus and we seek to investigate how the ADAP/SKAP55-module might regulate these processes. In particular, we will investigate the role of the ADAP/SKAP55-module with regard to the recently recognized function of T cells in protecting against the debilitating effects of traumatic stress exposure.

Projektleitung:

Dr. Annegret 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.

6 Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

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

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

European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 268.2018, 5, S. 493-500; [Imp.fact.: 3.617]

Dash, Banaja Priyadarshini; Schnöder, Tina; Kathner, Carolin; Mohr, Juliane; Weinert, Sönke; Herzog, Carolin; Godavarthy, Parimala Sonika; Zanetti, Costanza; Perner, Florian; Braun-Dullaeus, Rüdiger; Hartleben, Björn; Huber, Tobias B.; Walz, Gerd; Naumann, Michael; Ellis, Sarah; Vasioukhin, Valera; Kähne, Thilo; Krause, Daniela Sandra; Heidel, Florian

Diverging impact of cell fate determinants Scrib and Llg1 on adhesion and migration of hematopoietic stem cells

Journal of cancer research and clinical oncology: official organ of the Deutsche Krebsgesellschaft - Berlin: Springer, Bd. 144.2018, 10, S. 1933-1944;

[Imp.fact.: 3.282]

Demiray, Yunus E.; Rehberg, Kati; Kliche, Stefanie; Stork, Oliver

Ndr2 kinase controls neurite outgrowth and dendritic branching through α 1 integrin expression

Frontiers in molecular neuroscience - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 11.2018, Art.-Nr. 66, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 3.902]

Dudeck, Anne; Köberle, Martin; Goldmann, Oliver; Meyer, Nicole; Dudeck, Jan; Lemmens, Stefanie; Rohde, Manfred; Roldán, Nestor González; Dietze-Schwonberg, Kirsten; Orinska, Zane; Medina, Eva; Hendrix, Sven; Metz, Martin; Zenclussen, Ana Claudia; Stebut-Borschitz, Esther; Biedermann, Tilo

Mast cells as protectors of health

The journal of allergy and clinical immunology: official publication of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 142.2018;

[Imp.fact.: 13.258]

Dudeck, Jan; Froebel, Julia; Kotrba, Johanna; Lehmann, Christian H.K.; Dudziak, Diana; Speier, Stephan; Nedospasov, Sergei A.; Schraven, Burkhard; Dudeck, Anne

Engulfment of mast cell secretory granules upon skin inflammation boosts dendritic cell migration and priming efficiency

The journal of allergy and clinical immunology: official publication of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 142.2018;

[Imp.fact.: 13.258]

Edelmann, Bärbel; Gupta, Nibedita; Schnöder, Tina; Oelschlegel, Anja Maria; Shahzad, Khurram; Goldschmidt, Jürgen; Philipsen, Lars; Weinert, Sönke; Ghosh, Aniket; Saalfeld, Felix C.; Nimmagadda, Subbaiah Chary; Müller, Peter; Braun-Dullaeus, Rüdiger C.; Mohr, Juliane; Wolleschak, Denise; Kliche, Stefanie; Amthauer, Holger; Heidel, Florian; Schraven, Burkhard; Isermann, Berend; Müller, Andreas J.; Fischer, Thomas

JAK2-V617F promotes venous thrombosis through β 1/ β 2 integrin activation

The journal of clinical investigation: JCI : the publication of the American Society for Clinical Investigation - Ann Arbor, Mich: ASCJ, Bd. 128.2018, 10, S. 4359-4371;

[Imp.fact.: 13.251]

Ewert, Lara; Fischer, Anja; Brandt, Sabine; Scurt, Florian Gunnar; Philipsen, Lars; Müller, Andreas J.; Girndt, Matthias; Zenclussen, Ana Claudia; Lindquist, Jonathan A.; Gorny, Xenia; Mertens, Peter Rene

Cold shock Y-box binding protein-1 acetylation status in monocytes is associated with systemic inflammation and vascular damage

Atherosclerosis - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 278.2018, S. 156-165;

[Imp.fact.: 4.467]

Franz, Alexander; Joseph, Laura; Mayer, Constantin; Harmsen, Jan-Frieder; Schrupf, Holger; Fröbel, Julia; Ostapczuk, Martin Stefan; Krauspe, Rüdiger; Zilkens, Christoph

The role of oxidative and nitrosative stress in the pathology of osteoarthritis - novel candidate biomarkers for quantification of degenerative changes in the knee joint

Orthopedic Reviews - Pavia: PAGEPress, Bd. 10.2018, Art.-Nr. 7460, insges. 7 S.;

Friebe, Björn; Godenschweger, Frank; Fatahi, Mahsa; Speck, Oliver; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk; Reddig, Annika

The potential toxic impact of different gadolinium-based contrast agents combined with 7-T MRI on isolated human lymphocytes

European radiology experimental - [Cham]: Springer International Publishing, Bd. 2.2018, Art.-Nr. 40, insges. 9 S.;

Gartmann, Laura; Wex, Thomas; Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk; Kalinski, Thomas; Malfertheiner, Peter; Schütte, Kerstin

Expression of Zinc transporters ZIP4, ZIP14 and ZnT9 in hepatic carcinogenesis - an immunohistochemical study

Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements, GMS -

München: Elsevier, Bd. 49.2018, S. 35-42;

[Imp.fact.: 3.755]

Ghouse, Shanawaz Mohammed; Polikarpova, Anastasia; Muhandes, Lina; Dudeck, Jan; Tantcheva-Poor, Iliana; Hartmann, Karin; Lesche, Matthias; Dahl, Andreas; Eming, Sabine Anne; Müller, Werner; Behrendt, Rayk; Roers, Axel

Although abundant in tumor tissue, mast cells have no effect on immunological micro-milieu or growth of HPV-induced or transplanted tumors

Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, Bd. 22.2018, 1, S. 27-35;

[Imp.fact.: 8.032]

Guttek, Karina; Wagenbrett, Linda; Reinhold, Annegret; Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk

Zinc aspartate suppresses proliferation and Th1/Th2/Th17 cytokine production of pre-activated human T cells in vitro

Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements, GMS - München: Elsevier, Bd. 49.2018, S. 86-90;

[Imp.fact.: 3.755]

Heyde, Sandrina; Philipsen, Lars; Formaglio, Pauline; Fu, Yan; Baars, Iris; Höbbel, Guido; Kleinholz, Corinna L.; Seiß, Elena A.; Stettin, Juliane; Gintschel, Patricia; Dudeck, Anne; Bousso, Philippe; Schraven, Burkhardt; Müller, Andreas J.

CD11c-expressing Ly6C+CCR2+ monocytes constitute a reservoir for efficient Leishmania proliferation and cell-to-cell transmission

PLoS pathogens - Lawrence, Kan: PLoS, Bd. 14.2018, 10, Art.-Nr. e1007374, insges. 30 S.;

[Imp.fact.: 6.158]

Holzwarth, Karolin; Köhler, Ralf; Philipsen, Lars; Tokoyoda, Koji; Ladyhina, Valeriia; Wählby, Carolina; Niesner, Raluca A.; Hauser, Anja E.

Multiplexed fluorescence microscopy reveals heterogeneity among stromal cells in mouse bone marrow sections

Cytometry / A - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 93.2018, 9, S. 876-888;

[Imp.fact.: 3.26]

Jalsrai, Aldarmaa; Reinhold, Annegret; Becker, Axel

Ethanol Iris tenuifolia extract reduces brain damage in a mouse model of cerebral ischaemia

Phytotherapy research: an international journal devoted to pharmacological and toxicological evaluation of natural product derivatives - Bognor Regis: Wiley, Bd. 32.2018, 2, S. 333-339;

[Imp.fact.: 3.349]

Kamradt, Thomas; Amling, Michael; Dankbar, Berno; Dudeck, Anne; Gunzer, Matthias; Ignatius, Anita; Krönke, Gerhard; Kubatzky, Katharina; Pap, Thomas; Prinz, Immo; Schett, Georg; Schinke, Thorsten; Tuckermann, Jan; Waisman, Ari

Gegenseitige Beeinflussung von Immunsystem und Knochen

Zeitschrift für Rheumatologie - Darmstadt: Steinkopff, Bd. 77.2018, Suppl.1, Seite S8-S11;

[Imp.fact.: 0.697]

Kroschwald, Saskia; Chiu, Cheng-Ying; Heydeck, Dagmar; Rohwer, Nadine; Gehring, Tatjana; Seifert, Ulrike; Lux, Anke; Rothe, Michael; Weylandt, Karsten-Henrich; Kuhn, Hartmut

Female mice carrying a defective Alox15 gene are protected from experimental colitis via sustained maintenance of the intestinal epithelial barrier function

Biochimica et biophysica acta / Molecular and cell biology of lipids - Amsterdam: Elsevier, Bd. 1863.2018, 8, S. 866-880;

[Imp.fact.: 4.966]

Körtvélyessy, Péter; Prüss, Harald; Thurner, Lorenz; Maetzler, Walter; Vittore-Welliong, Deborah; Schultze-Amberger, Jörg; Heinze, Hans-Jochen; Reinhold, Dirk; Leypoldt, Frank; Schreiber, Stephan; Bittner, Daniel Markus

Biomarkers of neurodegeneration in autoimmune-mediated encephalitis

Frontiers in neurology - Lausanne: Frontiers Research Foundation, Bd. 9.2018, Art.-Nr. 668, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 3.508]

Lacher, Sonja M.; Thurm, Christoph; Distler, Ute; Mohebiany, Alma N.; Israel, Nicole; Kitic, Maja; Ebering, Anna; Tang, Yilang; Klein, Matthias; Wabnitz, Guido H.; Wanke, Florian; Samstag, Yvonne; Bopp, Tobias; Kurschus, Florian; Simeoni, Luca; Tenzer, Stefan; Waisman, Ari

NF- κ B inducing kinase (NIK) is an essential post-transcriptional regulator of T-cell activation affecting F-actin dynamics and TCR signaling

Journal of autoimmunity - London: Academic Press, Bd. 94.2018, S. 110-121;

[Imp.fact.: 7.607]

Meyer, Nicole; Schüler, Thomas; Zenclussen, Ana Claudia

High frequency ultrasound for the analysis of fetal and placental development in vivo

JoVE - [S.I.], 2018, 141, Art.-Nr. e58616;

[Imp.fact.: 1.184]

Meyer, Nicole; Schüler, Thomas; Zenclussen, Ana Claudia

Simultaneous ablation of uterine natural killer cells and uterine mast cells in mice leads to poor vascularization and abnormal Doppler measurements that compromise fetal well-being

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 8.2018, Article 1913 insges. 8 S.;

[Imp.fact.: 5.511]

Neumann, Jens; Henneberg, Sophie; Kenne, Susanne; Nolte, Niklas; Müller, Andreas J.; Schraven, Burkhard; Görtler, Michael; Reymann, Klaus G.; Gunzer, Matthias; Riek-Burchardt, Monika

Beware the intruder - real time observation of infiltrated neutrophils and neutrophil-Microglia interaction during stroke in vivo

PLOS ONE - San Francisco, California, US: PLOS, Bd. 13.2018, 3, Art.-Nr. e0193970, insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 2.766]

Pawlitcki, Marc; Sweeney-Reed, Catherine M.; Meuth, Sven; Reinhold, Dirk; Neumann, Jens

CSF macrophage migration inhibitory factor levels did not predict steroid treatment response after optic neuritis in patients with multiple sclerosis

PLOS ONE - San Francisco, California, US: PLOS, Bd. 13.2018, 11, Art.-Nr. e0207726, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 2.766]

Pawlitcki, Marc; Uebelhör, Julia; Sweeney-Reed, Catherine M.; Stephanik, Heike; Hoffmann, Juliane; Lux, Anke; Reinhold, Dirk

Lower serum zinc levels in patients with multiple sclerosis compared to healthy controls

Nutrients - Basel: MDPI, Bd. 10.2018, 8, Art.-Nr. 967, insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 4.196]

Presa, Maximiliano; Racine, Jeremy J.; Dwyer, Jennifer R.; Lamont, Deanna J.; Ratiu, Jeremy J.; Sarsani, Vishal Kumar; Chen, Yi-Guang; Geurts, Aron; Schmitz, Ingo; Stearns, Timothy; Allocco, Jennifer; Chapman, Harold D.; Serreze, David V.

A hypermorphic Nfkbid allele contributes to impaired thymic deletion of autoreactive diabetogenic CD8⁺ T cells in NOD mice

The journal of immunology - Bethesda, Md: Soc, Bd. 201.2018, 7, S. 1907-1917;

[Imp.fact.: 4.539]

Reddig, Annika; Roggenbuck, Dirk; Reinhold, Dirk

Comparison of different immunoassays for γ H2AX quantification

Journal of laboratory and precision medicine: an open access journal for high-quality research in laboratory medicine : JLPM - Hong Kong: AME Publishing Company, Bd. 3.2018, Art.-Nr. 80, insges. 9 S.;

Reddig, Annika; Rübe, Claudia Elisabeth; Rödiger, Stefan; Schierack, Peter; Reinhold, Dirk; Roggenbuck, Dirk

DNA damage assessment and potential applications in laboratory diagnostics and precision medicine

Journal of laboratory and precision medicine: an open access journal for high-quality research in laboratory medicine : JLPM - Hong Kong: AME Publishing Company, Bd. 3.2018, Art.-Nr. 31, insges. 15 S.;

Rheinländer, Andreas; Schraven, Burkhard; Bommhardt, Ursula

CD45 in human physiology and clinical medicine

Immunology letters - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 196.2018, S. 22-32;

[Imp.fact.: 2.436]

Schlör, Anja; Holzlöhner, Pamela; Listek, Martin; Grieb, Cindy; Butze, Monique; Micheel, Burkhard; Hentschel, Christian; Sowa, Mandy; Roggenbuck, Dirk; Schierack, Peter; Fünér, Jonas; Schliebs, Erik; Gohl, Alexander; Reinhold, Dirk; Hanack, Katja

Generation and validation of murine monoclonal and camelid recombinant single domain antibodies specific for human pancreatic glycoprotein 2

New biotechnology - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 45.2018, S. 60-68;

[Imp.fact.: 3.733]

Schubert, Nadja; Lisenko, Katharina; Auerbach, Christian; Weitzmann, Anke; Ghouse, Shanawaz Mohammed; Muhandes, Lina; Haase, Christa; Häring, Tobias; Schulze, Livia; Vöhringer, David; Gunzer, Florian; Müller, Werner; Feyerabend, Thorsten B.; Rodewald, Hans-Reimer; Dudeck, Anne; Roers, Axel

Unimpaired responses to vaccination with protein antigen plus adjuvant in mice with kit-independent mast cell deficiency

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 9.2018, Art.-Nr. 1870, insges.13 S.;

[Imp.fact.: 5.511]

Schumacher, Anne; Ehrentraut, Stefanie; Scharm, Markus; Wang, Hongsheng; Hartig, Roland; Morse, Herbert C. III; Zenclussen, Ana Claudia

Plasma cell alloantigen 1 and IL-10 secretion define two distinct peritoneal B1a B cell subsets with opposite functions, PC1^{high} cells being protective and PC1^{low} cells harmful for the growing fetus

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 9.2018, Art.-Nr. 1045, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 5.511]

Sowa, Mandy; Reddig, Annika; Schierack, Peter; Reinhold, Dirk; Roggenbuck, Dirk

Phosphorylated histone 2AX foci determination in capillary blood mononuclear cells

Journal of laboratory and precision medicine: an open access journal for high-quality research in laboratory medicine : JLPM - Hong Kong: AME Publishing Company, Bd. 3.2018, Art.-Nr. 45, insges. 6 S.;

Spindler, Markus; Van Eeuwijk, Judith Martina Maria; Schurr, Yvonne; Nurden, Paquita; Nieswandt, Bernhard; Stegner, David; Reinhold, Annegret; Bender, Markus

ADAP deficiency impairs megakaryocyte polarization with ectopic proplatelet release and causes microthrombocytopenia

Blood: journal of the American Society of Hematology - Washington, DC: American Society of Hematology, Bd. 132.2018, 6, S. 635-646;

[Imp.fact.: 15.132]

Straubel, Diana; Thielitz, Anja; Reinhold, Annegret; Grüngreiff, Kurt; Reinhold, Dirk

Combined treatment with zinc aspartate and intravenous immunoglobulins (IVIGs) ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)

Journal of Immunology Research - New York, NY: Hindawi, 2018, Art.-ID 5982169, insges. 7 S.;

[Imp.fact.: 3.298]

Zhang, Shulan; Luo, Jing; Wu, Ziyang; Roggenbuck, Dirk; Schierack, Peter; Reinhold, Dirk; Li, Ji; Zeng, Xiaofeng; Zhang, Fengchun; Qian, Jiaming; Li, Yongzhe

Antibodies against glycoprotein 2 display diagnostic advantages over ASCA in distinguishing CD from intestinal tuberculosis and intestinal Behçet's disease

Clinical and translational gastroenterology - London: Nature Publ. Group, Bd. 9.2018, Art.-Nr. e133, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 4.621]

Abstracts

Raza, Syed Ahsan; Albrecht, Anne; Çalikan, Gürsel; Müller, Bettina; Demiray, Yunus Emre; Ludwig, Susann; Meis, Susanne; Faber, Nicolai; Hartig, Roland; Schraven, Burkhard; Leßmann, Volkmar; Schwegler, Herbert; Stork, Oliver

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

11th FENS Forum of Neuroscience: 7-11 July 2018, Berlin, Germany ; abstracts - FENS, 2018, Abstract 3915;

[Forum: 11th FENS Forum of Neuroscience, Berlin, Germany, 7-11 July 2018]

Dissertationen

Entz, Dominik; Kähne, Thilo [GutachterIn]; Lendeckel, Uwe [GutachterIn]

Untersuchungen zur Wirkung von Inhibitoren der enzymatischen Aktivitäten der Dipeptidylpeptidase IV (DP IV) und der Aminopeptidase N (APN) sowie der Wirkung der Tetracyclinderivate Minocyclin und Pentaacetylcyclin auf Immunzellen in vitro und im Tiermodell der Multiplen Sklerose, der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis in vivo

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, II-VIII, 100 Blätter, Illustrationen, Diagramme

Mankiewicz, Judith; Reinhold, Annegret [GutachterIn]; Berberich, Ingolf [GutachterIn]

Untersuchungen zur Expression von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDARen) in murinen T-Lymphozyten und Wirkung von NMDAR-Antagonisten auf die Funktion CD8+T-Zellen

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, 2-83 Blätter, Illustrationen, Diagramme

Thurm, Christoph; Simeoni, Luca [GutachterIn]

Redox-mediated regulation of the tyrosine kinase Zap70

Magdeburg, 2018, XIV, 124 Blätter, Illustrationen, Tabellen, Diagramme;

[Literaturverzeichnis: Blatt 110-122]