



**MED**

MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2019

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  
schraven@med.ovgu.de

## 1. LEITUNG

Prof. Dr. med. Burkhard Schraven (geschäftsführender Direktor)

## 2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. rer. nat. Ursula Bommhardt (APL)  
Prof. Dr. rer. nat. Anne Dudeck  
Prof. Dr. rer. nat. Andreas Müller  
PD. Dr. rer. nat. Annegret Reinhold  
Prof. Dr. med. Dirk Reinhold  
Prof. Dr. rer. nat. Ingo Schmitz (Ko-Berufung HZI)  
Prof. Dr. hum. biol. Luca Simeoni (APL)  
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Schüler

## 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

AG Bommhardt

- Die Rolle des Kälteschockprotein YB-1 bei der T-Zellreifung
- Die Funktion von YB-1 bei der T-Zelldifferenzierung

AG Dudeck

- *In vivo* Analysen der Funktion von Mastzellen bei Entzündungsreaktionen
- Untersuchung der Kommunikation zwischen Mastzellen und anderen Immunzellen der angeborenen und adaptiven Immunität anhand intravitaler Mikroskopie

AG Kliche

- Untersuchungen zu molekularen Mechanismen, die die Adhäsion und Migration von Immunzellen steuern
- Zelluläre Zusammensetzung und Mechanismen der Navigation von Immunzellen in die Hirnhäute infolge einer Stresserfahrung

AG Müller

- *In vivo* Messung der Pathogenphysiologie als Einflussfaktor auf Immunzellaktivierung und Erregerpersistenz

- Bedeutung dynamischer Wechselwirkungen von Immunzellen (untereinander und mit Pathogenen) für den Verlauf und die Kontrolle von Infektionskrankheiten

AG Dirk Reinhold

- Untersuchungen zur Wirksamkeit von Zink-Präparaten und von regulatorischen Zytokinen (TGF- $\beta$ , IL-10, IL-35 u. a.) auf die Aktivierung, Differenzierung und Proliferation von T-Lymphozyten *in vitro* und *in vivo*
- Suche nach neuen therapeutischen Wirkprinzipien zur Hemmung von Entzündungsreaktionen
- Entwicklung neuer diagnostischer Testsysteme für die Immundiagnostik

AG Schmitz

- Analyse der Rolle des NF- $\kappa$ B Systems bei der Entwicklung und Differenzierung von Immunzellen sowie bei der Immunantwort gegenüber Pathogenen.
- Funktionen von Signalwegen des programmierten Zelltodes in Immun- und Tumor-Zellen

AGs Schraven und Simeoni

- 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)

AG Schüler

- Immunregulation durch IL-7-produzierende Stromazellen
- Rolle von "innate lymphoid cells" (ILCs) bei entzündlichen Darmerkrankungen

#### 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- $\kappa$ 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 vivo* microenvironments, 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 3<sup>rd</sup> 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 3<sup>rd</sup> 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. 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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- $\kappa$ 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. 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- $\kappa$ B Inhibitorproteins I $\kappa$ BNS in Effektor-Zellen**

NF- $\kappa$ B ist für Entwicklung und Funktion von Immunzellen ein entscheidender Transkriptionsfaktor und wird durch I $\kappa$ B Proteine reguliert. I $\kappa$ B<sub>NS</sub> ist ein unzureichend charakterisiertes, ungewöhnliches I $\kappa$ B Protein. In der 2. Förderperiode konnte wir zeigen, dass I $\kappa$ B<sub>NS</sub><sup>-/-</sup> Mäuse resistent gegenüber *Listerien*-Infektion sind, was auf Veränderungen in der angeborenen Immunität hindeutet. In der Tat detektierten wir in Reporter-Mäusen I $\kappa$ B<sub>NS</sub> 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 $\kappa$ B<sub>NS</sub> aufklären, wie etwa die I $\kappa$ B<sub>NS</sub>-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 Interaktionsstelle 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. Thomas Schüler  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.10.2019 - 30.09.2022

### **Definition der IL-7 Nische für die lokale und systemische ILC Homöostase**

Die Produktion von Zytokinen durch nicht-hämatopoetische Stromazellen reguliert die Entwicklung und Funktion von Immunzellen, z.B. im Knochenmark (BM) und in Lymphknoten (LN). Interleukin-7 (IL-7) ist ein klassisches Stroma-Zytokin, das für die Entwicklung von T- und B-Zellen essenziell ist. Außerdem ist IL-7 von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung und Funktion von "innate lymphoid cells" (ILCs). IL-7 wird z.B. im BM und dem Darm produziert. Es ist jedoch unklar, welchen relativen Beitrag verschiedene IL-7 produzierende Zelltypen/Organe zur Modulation lokaler und systemischer ILC Antworten leisten. Zur



Beantwortung dieser Frage haben wir in der ersten Förderperiode Stroma-spezifische IL-7 knockout Mäuse etabliert und charakterisiert. Bisher waren unsere Analysen hauptsächlich auf den Steady State und akute entzündliche Bedingungen fokussiert. In der zweiten Förderperiode wollen wir unsere Analysen um ein Modell zur Kolitis-assoziierten Darmkrebsentstehung erweitern. Zur Umsetzung unseres Vorhabens werden wir unsere Studien zur lokalen und systemischen ILC Homöostase in Stroma-spezifischen knockout Mäusen durch neue Mausmodelle ergänzen, in denen die Entwicklung bestimmter NKp46<sup>+</sup> ILC-Subtypen unterbunden ist. Mit Hilfe dieser experimentellen Ansätze erhoffen wir uns i) die Identifizierung der Stromazellen, die *in vivo* die IL-7 Nische zur Steuerung von ILC Homöostase und Funktion bilden, sowie ii) die Charakterisierung der NKp46<sup>+</sup> ILCs, die die Funktion von Stromazellen und die IL-7-assoziierte Darmkrebsentstehung beeinflussen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Luca Simeoni  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.11.2019 - 31.10.2022

### **Funktionelle Charakterisierung von Cysteinresten in der Regulation der Zap-70 Aktivität unter physiologischen und pathologischen Bedingungen**

Die Tyrosinkinase Zap-70 ist essentiell für die Initiation und Regulation der T-Zell-Rezeptor-Kaskade. Zusätzlich spielt Zap-70 eine Rolle bei der Signaltransduktion in leukämischen B-Zellen. Die Aktivität von Zap-70 wird über Phosphorylierung diverser Tyrosinreste reguliert. Zusätzlich konnte in vielen Studien belegt werden, dass Zap-70 über andere post-translationale Modifikationen, wie beispielsweise Ubiquitylierung, reguliert wird. Wir konnten kürzlich zeigen, dass auch die Oxidation von Cysteinresten von wesentlicher Bedeutung für die Funktion von Zap-70 ist. Hierbei konnten wir nachweisen, dass C575 in Zap-70 sulfenyliert wird und das eine Substitution dieses Cysteins mit Alanin zu Instabilität und reduzierter Aktivität der Kinase führt. Diese Arbeit, zusammen mit anderen, zeigt, dass Cysteine eine wichtige Rolle in der Regulation von Tyrosinkinasen spielen können. Auf Grundlage dieser Studien wurde eine neue Klasse spezifischer Kinaseinhibitoren entwickelt, welche diese regulatorisch wichtigen Cysteine (z.B. C797 im EGFR und C481 in BTK) kovalent modifizieren. Dies macht die Identifikation solcher Reste nicht nur im Hinblick auf das Verständnis der Regulation von Tyrosinkinasen auf molekularer Ebene interessant, sondern könnte auch neue Möglichkeiten für die Entwicklung von spezifischen Inhibitoren eröffnen. Daher haben wir untersucht, ob Zap-70 weitere funktionell wichtige Cysteine besitzt. Hierfür wurden mittels Mutagenese Zap-70 Mutanten erstellt, welche Cystein-zu-Alanin Substitutionen tragen und diese anschließend funktionell charakterisiert. Diese vorläufigen Analysen zeigen, dass Zap-70 zwei zusätzliche Cysteinreste (C39 und C564) besitzt, welche von regulatorischer Bedeutung sind. Re-expression einer Zap70 C39A Mutante in Zap-70-defizienten T-Zellen zeigt eine reduzierte Zap-70 Aktivierung basierend auf der Phosphorylierung der aktivatorischen Tyrosine 319 und 493. Dies führt zu einer reduzierten Aktivierung der T-Zell-Rezeptor-Kaskade. Im Gegensatz dazu führte die Substitution von C564 zu einer erhöhten Phosphorylierung der aktivatorischen Tyrosine 319 und 493 sowie zu einer verstärkten Aktivierung des T-Zell-Rezeptor-Signals, was eine Hyperaktivität der Mutante vermuten lässt. Daher möchten wir in diesem Antrag folgende Fragen beantworten: (i) Welche molekularen Mechanismen liegen der Regulation von Zap-70 mittels C39 und C564 *in vitro* als auch *in vivo* zugrunde? (ii) Welche Funktionen haben die Cysteinreste in Zap-70 in leukämischen Zellen (beispielsweise bei Chronisch Lymphatischer Leukämie)? Wir sind der Überzeugung, dass unsere Studien einen wichtigen Beitrag zum Verständnis der Mechanismen der Regulation von Zap-70 in gesunden wie in leukämischen Zellen leisten werden und möglicherweise für die Entwicklung von Zap-70 spezifischen Inhibitoren genutzt werden können.

---

**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. Lcks 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 3<sup>rd</sup> 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:** Prof. Dr. Luca Simeoni  
**Projektbearbeitung:** Dr. rer. nat. Christoph Thurm  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2019 - 30.04.2022

### **Entwicklung neuer Immunmodulatoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher altersbedingter Erkrankungen**

Die Bevölkerungsstruktur der Bundesrepublik Deutschland wird in den kommenden Jahren signifikante Veränderungen erfahren. So wird voraussichtlich bis zum Jahr 2035 die durchschnittliche Lebenserwartung für Frauen auf 86,2 Jahre und für Männer auf 82,1 Jahre ansteigen. Aktuelle Prognosen zur Bevölkerungsentwicklung zeigen allein für Sachsen-Anhalt bis 2035 einen Anstieg des Anteils der über 67-jährigen um 11% auf 33,3% der Gesamtbevölkerung. Im Zuge dieses Alterungsprozesses der Bevölkerung wird auch die Prävalenz altersbedingter chronischer Erkrankungen, körperlicher und kognitiver Einschränkungen sowie von Multimorbidität zunehmen. Diese Krankheiten stellen eine große Belastung für die Betroffenen dar und sind meist mit signifikanten Einschnitten in ein selbstbestimmtes Leben verbunden. Weiterhin wird auch das Gesundheitssystem durch diesen Anstieg noch stärker belastet werden. Bereits heute belaufen sich in Deutschland die Kosten für die Behandlung von Demenzerkrankungen auf ca. 26 Milliarden Euro. Daher ist die Prävention bzw. Behandlung solcher altersbedingten Erkrankungen von zentraler Bedeutung, um die Lebensqualität der Betroffenen zu erhalten und die Kosten für das Gesundheitssystem zu senken.

Für viele altersbedingte Erkrankungen ist eine Dysregulation des Immunsystems ein entscheidender Faktor. So sind beispielsweise viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen oder neurodegenerative Erkrankungen auf chronische entzündliche Prozesse zurückzuführen. Daher ist das Aufrechterhalten der Immunhomöostase auch im fortgeschrittenen Alter für ein selbstbestimmtes Leben von äußerster Wichtigkeit.

### **Im Rahmen dieses Projektes sollen neue Immunmodulatoren identifiziert und charakterisiert sowie ein möglicher therapeutischer Nutzen evaluiert werden.**

Im vorliegenden Antrag sollen neue Interventionsstrategien zur Immunmodulation evaluiert werden. Dabei werden zwei Ansätze verfolgt. Zum einen soll (I) ein Screening von 786 FDA-zugelassenen Arzneimitteln auf eine Veränderung des Transports von Lipiden in Immunzellen erfolgen. Dabei sollen, im Detail, Aktivatoren oder Inhibitoren spezifischer Lipidtransporter in Immunzellen gefunden und charakterisiert werden. Dabei handelt es sich um Transporter der ABC-Familie (ABCA1 und ABCA7), welche eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Funktion von wichtigen Immunzellen, wie T-Zellen und Makrophagen, einnehmen. Eine Fehlregulation dieser Transporter stellt einen entscheidenden Risikofaktor für die Entwicklung von Erkrankungen wie Alzheimer Demenz oder Arteriosklerose dar.

Zum anderen sollen (II) neue kommerziell erhältliche pflanzliche Wirkstoffe mit immunmodulatorischem Potential identifiziert und charakterisiert werden, welche sich im Zuge einer Nahrungsergänzung zur Prävention oder Behandlung von chronisch-entzündlichen Erkrankungen eignen.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.04.2019 - 31.03.2022

**"Autonomie im Alter" - "Immuntherapeutika - Entwicklung neuartiger präventiver und/oder therapeutischer Wirkprinzipien zur Minimierung entzündlicher Erkrankungen"**

Weltweit ist die Anzahl an Patienten mit chronischen entzündlichen Alterserkrankungen in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Dies schließt Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und auch neurodegenerative Erkrankungen einschließlich Demenz mit ein. Die Entwicklung und Evaluierung neuartiger präventiv und/oder therapeutisch einsetzbarer Medikamente zur Beeinflussung entzündlicher Reaktionen insbesondere bei älteren Menschen ist daher eine wichtige Aufgabe der derzeitigen Gesundheitsforschung.

Im Rahmen des Forschungsprojektes werden präklinische Untersuchungen zur Abklärung einer möglichen Neuanwendung neuartiger "T Zell-Inhibitoren" als immunsuppressive Therapeutika/Entzündungshemmer stattfinden. Weiterhin soll eine klinische Studie zur Neuanwendung eines potenten "T-Zell-Inhibitors" an Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz durchgeführt werden.

Darüber hinaus soll die Entwicklung und Validierung eines standardisierten Testsystems zur Vorhersage der immunsuppressiven Wirksamkeit von Zink-Präparaten und der neuen "T-Zell-Inhibitoren" als prädiktives diagnostisches Hilfsmittel für eine personalisierte Therapie erfolgen.

---

**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 - 01.04.2019 - 31.03.2022

**"Autonomie im Alter" - "Immuntherapeutika - Entwicklung neuartiger präventiver und/oder therapeutischer Wirkprinzipien zur Minimierung entzündlicher Erkrankungen"**

Weltweit ist die Anzahl an Patienten mit chronischen entzündlichen Alterserkrankungen in den letzten Jahren deutlich angestiegen. Dies schließt Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes mellitus, Autoimmunerkrankungen und auch neurodegenerative Erkrankungen einschließlich Demenz mit ein. Die Entwicklung und Evaluierung neuartiger präventiv und/oder therapeutisch einsetzbarer Medikamente zur Beeinflussung entzündlicher Reaktionen insbesondere bei älteren Menschen ist daher eine wichtige Aufgabe der derzeitigen Gesundheitsforschung.

Im Rahmen des Forschungsprojektes werden präklinische Untersuchungen zur Abklärung einer möglichen Neuanwendung neuartiger "T Zell-Inhibitoren" als immunsuppressive Therapeutika/Entzündungshemmer stattfinden. Weiterhin soll eine klinische Studie zur Neuanwendung eines potenten "T-Zell-Inhibitors" an Patienten mit leichter Alzheimer-Demenz durchgeführt werden.

Darüber hinaus soll die Entwicklung und Validierung eines standardisierten Testsystems zur Vorhersage der immunsuppressiven Wirksamkeit von Zink-Präparaten und der neuen "T-Zell-Inhibitoren" als prädiktives diagnostisches Hilfsmittel für eine personalisierte Therapie erfolgen.

## 6. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Bommhardt, Ursula; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca**

Beyond TCR signaling - emerging functions of Lck in cancer and immunotherapy

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, Bd. 20.2019, 14, Art.-Nr. 3500, insges. 18 S.;

[Imp.fact.: 4.183]

**Bortoli, Francesca Danielle; Neumann, Alexander; Kotte, Ana; Timmermann, Bernd; Schüler, Thomas; Wahl, Markus C.; Loll, Bernhard; Heyd, Florian**

Increased versatility despite reduced molecular complexity - evolution, structure and function of metazoan splicing factor PRPF39

Nucleic acids research - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 47.2019, 11, S. 5867-5879;

[Imp.fact.: 11.147]

**Busse, Mandy; Campe, Kim-Norina Jutta; Nowak, Desiree; Schumacher, Anne; Plenagl, Susanne; Langwisch, Stefanie; Tiegs, Gisa; Reinhold, Annegret; Zenclussen, Ana Claudia**

IL-10 producing B cells rescue mouse fetuses from inflammation-driven fetal death and are able to modulate T cell immune responses

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 9.2019, Art.-Nr. 9335, insges. 10 S.;

[Imp.fact.: 4.011]

**Comito, Giuseppina; Iscaro, Alessandra; Bacci, Marina; Morandi, Andrea; Ippolito, Luigi; Parri, Matteo; Montagnani, Ilaria; Raspollini, Maria Rosaria; Serni, Sergio; Simeoni, Luca; Giannoni, Elisa; Chiarugi, Paola**

Lactate modulates CD4<sup>+</sup> T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis

Oncogene - London: Springer Nature, Bd. 38.2019, 19, S. 3681-3695;

[Imp.fact.: 6.634]

**Cossarizza, Andrea; Chang, Hyun-Dong; Radbruch, Andreas; Acs, Andreas; Adam, Dieter; Adam-Klages, Sabine; Agace, William W.; Aghaepour, Nima; Akdis, Mübeccel; Allez, Matthieu; Nogueira Almeida, Larissa; Alvisi, Giorgia; Anderson, Graham; Andrä, Immanuel; Annunziato, Francesco; Anselmo, Achille; Bacher, Petra; Baldari, Cosima T.; Bari, Sudipto; Barnaba, Vincenzo; Barros-Martins, Joana; Battistini, Luca; Bauer, Wolfgang; Baumgart, Sabine; Baumgarth, Nicole; Baumjohann, Dirk; Baying, Bianka; Bebawy, Mary; Becher, Burkhard; Beisker, Wolfgang; Benes, Vladimir; Beyaert, Bianca; Blanco, Alfonso; Boardman, Dominic A.; Bogdan, Christian; Borger, Jessica G.; Borsellino, Giovanna; Boulais, Philip E.; Bradford, Jolene A.; Brenner, Dirk; Brinkman, Ryan R.; Brooks, Anna E. S.; Busch, Dirk H.; Büscher, Martin; Bushnell, Timothy P.; Calzetti, Federica; Cameron, Garth; Cammarata, Ilenia; Cao, Xuetao; Cardell, Susanna L.; Casola, Stefano; Cassatella, Marco A.; Cavani, Andrea; Celada, Antonio; Chatenoud, Lucienne; Chattopadhyay, Pratip K.; Chow, Sue; Christakou, Eleni; Cicin-Sain, Luka; Clerici, Mario; Colombo, Federico S.; Cook, Laura; Cooke, Anne; Cooper, Andrea M.; Corbett, Alexandra J.; Cosma, Antonio; Cosmi, Lorenzo; Coulie, Pierre G.; Cumano, Ana; Cvetkovic, Ljiljana; Dang, Van Duc; Dang-Heine, Chantip; Davey, Martin S.; Davies, Derek; Biasi, Sara; Zotto, Genny; Cruz, Gelo Victoriano Dela; Delacher, Michael; Bella, Silvia Della; Dellabona, Paolo; Deniz, Günnur; Dessing, Mark C.; Di Santo, James; Diefenbach, Andreas; Dieli, Francesco; Dolf, Andreas; Dörner, Thomas; Dress, Regine Josefina Gabriele; Dudziak, Diana; Dustin, Michael; Dutertre, Charles-Antoine; Ebner, Friederike; Eckle, Sidonia B. G.; Edinger, Matthias; Eede, Pascale; Ehrhardt, Götz R. A.; Eich, Marcus; Engel, Pablo; Engelhardt, Britta; Erdei, Anna; Esser, Charlotte; Everts, Bart; Evrard, Maximilien; Falk, Christine Susanne; Fehniger, Todd A.; , [noch 331 Personen]**

Guidelines for the use of flow cytometry and cell sorting in immunological studies (second edition)

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, 10, S. 1457-1973;

[Imp.fact.: 4.695]

**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 - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd.144.2019, 4 Suppl., S. S4-S18;  
[Imp.fact.: 14.11]

**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 - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 143.2019, 5, S. 1849-1864.e4;  
[Imp.fact.: 14.11]

**Düsedau, Henning Peter; Klevevan, Jan; Figueiredo, Caio Andreeta; Biswas, Aindrila; Steffen, Johannes; Kliche, Stefanie; Haak, Stefan; Zagrebelsky, Marta; Korte, Martin; Dunay, Ildikò Rita**  
p75NTR regulates brain mononuclear cell function and neuronal structure in Toxoplasma infection-induced neuroinflammation  
Glia - Bognor Regis [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 67.2019, 1, S. 193-211;  
[Imp.fact.: 5.829]

**French, Timothy; Düsedau, Henning Peter; Steffen, Johannes; Biswas, Aindrila; Ahmed, Norus; Hartmann, Susanne; Schüler, Thomas; Schott, Björn Hendrik; Dunay, Ildikò Rita**  
Neuronal impairment following chronic Toxoplasma gondii infection is aggravated by intestinal nematode challenge in an IFN- $\gamma$ -dependent manner  
Journal of neuroinflammation - London: BioMed Central, Bd. 16.2019, Art.-Nr. 159, insges. 18 S.;  
[Imp.fact.: 5.7]

**Frentzel, Sarah; Katsoulis-Dimitriou, Konstantinos; Jeron, Andreas; Schmitz, Ingo; Bruder, Dunja**  
Essential role of I $\kappa$ BNS for in vivo CD4<sup>+</sup> Tcell activation, proliferation, and Th1cell differentiation during Listeria monocytogenes infection in mice  
European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, 9, S. 1391-1398;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Gorny, Xenia; Säring, Paula; Bergado Acosta, Jorge R.; Kahl, Evelyn; Kolodziejczyk, Malgorzata H.; Cammann, Clemens; Wernecke, Kerstin E. A.; Mayer, Dana; Landgraf, Peter; Seifert, Ulrike; Dieterich, Daniela C.; Fendt, Markus**  
Deficiency of the immunoproteasome subunit  $\beta$ 5i/LMP7 supports the anxiogenic effects of mild stress and facilitates cued fear memory in mice  
Brain, behavior and immunity - Orlando, Fla. [u.a.]: Elsevier, Bd. 80.2019, S. 35-43;  
[Imp.fact.: 6.17]

**Handschuh, Juliane; Amore, Jonas; Müller, Andreas J.**  
From the cradle to the grave of an infection - host-pathogen interaction visualized by intravital microscopy  
Cytometry - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 95.2019, insges. 13 S.;  
[Imp.fact.: 3.433]

**Knop, Laura; Frommer, Charlotte; Stoycheva, Diana; Deiser, Katrin; Kalinke, Ulrich; Blankenstein, Thomas; Kammertöns, Thomas; Dunay, Ildikò Rita; Schüler, Thomas**  
Interferon- $\gamma$  receptor signaling in dendritic cells restrains spontaneous proliferation of CD4<sup>+</sup> T cells in chronic lymphopenic mice  
Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 10.2019, Art.-Nr. 140, insges. 10 S.;  
[Imp.fact.: 4.716]

**Lowinus, Theresa; Heidel, Florian; Bose, Tanim; Nimmagadda, Subbaiah Chary; Schnöder, Tina; Cammann, Clemens; Schmitz, Ingo; Seifert, Ulrike; Fischer, Thomas; Schraven, Burkhard; Bommhardt, Ursula**  
Memantine potentiates cytarabine-induced cell death of acute leukemia correlating with inhibition of Kv1.3 potassium channels, AKT and ERK1/2 signaling  
Cell communication and signaling - London: Biomed Central, Bd. 17.2019, Art.-Nr. 5, insges. 13 S.;  
[Imp.fact.: 5.111]

**Luebke, Tobias; Schwarz, Lisa; Beer, Yan Yan; Schumann, Sabrina; Misterek, Maria; Sander, Frida Ewald; Plaza Sirvent, Carlos; Schmitz, Ingo**

c-FLIP and CD95 signaling are essential for survival of renal cell carcinoma

Cell death & disease - London [u.a.]: Nature Publishing Group, Bd. 10.2019, Art.-Nr. 384, insges. 12 S.; [Imp.fact.: 5.959]

**Luu, Maik; Romero, Rossana; Bazant, Jasmin; Abass, Elfadil; Hartmann, Sabrina; Leister, Hanna; Fischer, Florence; Mahdavi, Rouzbeh; Plaza Sirvent, Carlos; Schmitz, Ingo; Steinhoff, Ulrich; Viekruna, Alexander**

The NF- $\kappa$ B transcription factor c-Rel controls host defense against *Citrobacter rodentium*

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019; [Imp.fact.: 4.695]

**Rudolph, Jochen M.; Guttek, Karina; Weitz, Gabriele; Meinke, Clara Antonia; Kliche, Stefanie; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhardt; Reinhold, Annegret**

Characterization of mice with a platelet-specific deletion of the adapter molecule ADAP

Molecular and cellular biology - Washington, DC: Soc, Bd. 39.2019, 9, Art.-Nr. e00365-18, insges. 16 S.; [Imp.fact.: 3.735]

**Rudolph, Jochen M.; Meinke, Clara; Voss, Martin; Guttek, Karina; Kliche, Stefanie; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhardt; Reinhold, Annegret**

Immune cell-type specific ablation of adapter protein ADAP differentially modulates EAE

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 10.2019, Art.-Nr. 2343, insges. 13 S.; [Imp.fact.: 4.716]

**Seiß, Elena Anne; Krone, Anna; Formaglio, Pauline; Goldmann, Oliver; Engelmann, Susanne; Schraven, Burkhardt; Medina, Eva; Müller, Andreas J.**

Longitudinal proliferation mapping in vivo reveals NADPH oxidase-mediated dampening of *Staphylococcus aureus* growth rates within neutrophils

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, Bd. 9.2019, Art.-Nr. 5703, insges. 10 S.; [Imp.fact.: 4.011]

**Vo, Diep-Khanh Ho; Hartig, Roland; Weinert, Sönke; Haybäck, Johannes; Naß, Norbert**

G-protein-coupled estrogen receptor (GPER)-specific agonist G1 induces ER stress leading to cell death in MCF-7 cells

Biomolecules - Basel: MDPI, Bd. 9.2019, 9, Art. 503, insges. 21 S.; [Imp.fact.: 4.694]

**Wagner, Martin; Mahlmann, Adrian; Deindl, Elisabeth; Zuschratter, Werner; Riek-Burchardt, Monika; Kostin, Sawa; Luani, Blerim; Baer, Claudia; Youssef, Akram; Herold, Jörg**

Clinical improvement and enhanced collateral vessel growth after xenogenic monocyte transplantation

American journal of translational research - Madison, Wis.: e-Century Publishing Corporation, Bd. 11.2019, 7, S. 4063-4076 [Imp.fact.: 3.266]

## BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

**Sauerhering, Jörg; Boye, Gunar; Beyrau, Frank; Stamann, Olena; Perekopskiy, Sergey**

Einfluss der Kühlkanalgeometrie und der Thermal Interface Materials auf die thermische Belastung eines Elektromotors mit Luftspaltwicklung

14. Magdeburger Maschinenbau-Tage 2019 - Magdeburger Ingenieurtag - 24. und 25. September 2019 : Tagungsband - Magdeburg: Otto von Guericke Universität Magdeburg, Fakultät Maschinenbau, Institut für Mobile Systeme - Lehrstuhl Mechatronik, S. 95-104;

[Tagung: 14 MMT 2019, 24. und 25. September 2019, Magdeburg]

## ABSTRACTS

**Böning, Martha A. L.; Parzmair, Gerald; Jeron, Andreas; Riese, Peggy; Trittel, Stephanie; Heyner, Maxi; Voss, Martin; Jänsch, Lothar; Guzmán, Carlos; Schraven, Burkhard; Reinhold, Annegret; Bruder, Dunja**

Cytokine release, degranulation and migratory capacity of NK cells depends on ADAP during *Listeria monocytogenes* infection of mice

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, SAT2, Seite 2-3;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Dudeck, Jan; Medyukhina, Anna; Kotrba, Johanna; Fröbel, Julia; Figge, Marc Thilo Günter; Dudeck, Anne**

Mast cell and Dendritic cell communication and mutual arming to ensure acute host defense

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, O100, S. 63-64;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Frentzel, Sarah; Lehr, K.; Jeron, Andreas; Schmitz, Ingo; Bruder, Dunja**

Essential role of IKBNS for the induction of an inflammatory program in myeloid immune cell subsets during *Listeria monocytogenes* infection in mice

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, P66, Seite 108-109;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Ham, Marco; Amsberg, Nicole; Reinking, Janne; Philipsen, Lars; Müller, Andreas; Hühn, Jochen; Schraven, Burkhard; Jänsch, Lothar**

Regulating microvesicle transport at the immunological synapse

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, P379, Seite 281;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Kritikos, Andreas; Kowallik, Sarah; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca**

Regulation of Lck activity via a highly conserved cysteine residue within the kinase domain

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, P231, Seite 194-195;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Kästle, Matthias; Merten, Camilla; Simeoni, Luca; Schraven, Burkhard**

A highly conserved tyrosine residue within the SH2 domain of Lck regulates T-cell development and activation

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, P208, Seite 182;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Plaza Sirvent, Carlos; Schuster, Marc; Viekruna, Alexander; Hühn, Jochen; Schmitz, Ingo**

c-Rel and IKBNS are crucial for Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> regulatory T cell precursor generation

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 49.2019, Suppl. 1, P397, Seite 298-299;  
[Imp.fact.: 4.695]

**Vo, Diep-Khanh Ho; Hartig, Roland; Haybäck, Johannes; Naß, Norbert**

The mechanism of MCF-7 breast cancer cell death induced by G-protein-coupled estrogen receptor (GPER)-specific agonist G1

Der Pathologe - Berlin: Springer, Bd. 40.2019, Suppl. 2, AG05.09, Seite S119;  
[Imp.fact.: 0.546]

## DISSERTATIONEN

**Katsoulis-Dimitriou, Konstantinos; Schmitz, Ingo [AkademischeR BetreuerIn]**

Characterization of the atypical NF- $\kappa$ B-inhibitory protein I $\kappa$ B-NS in natural killer cells and T cells

Magdeburg, 2019, 120 Blätter, Illustrationen;

[Literaturverzeichnis: Blatt 108-120]



**Schwarz, Erika Lisa; Schmitz, Ingo [AkademischeR BetreuerIn]**

Identifizierung und Charakterisierung von c-FLIP-modulierenden Substanzen aus Myxobakterien

Magdeburg, 2019, v, 107 Seiten, Illustrationen, Diagramme, 30 cm;

[Auf dem Titelblatt falsches Promotionsdatum. Richtig: 10.05.2019; Literaturverzeichnis: Seite 95-105]

**Seiß, Elena Anne; Müller, Andreas J. [AkademischeR BetreuerIn]**

Characterization of Staphylococcus aureus skin infection using a new in vivo proliferation biosensor

Magdeburg, 2019, X, 153 Seiten, Illustrationen, Diagramme, 30 cm;

[Literaturverzeichnis: Seite 107-130]