



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

**MED**

MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2019

Universitätskinderklinik

# UNIVERSITÄTSKINDERKLINIK

Leipziger Straße 44, 39120 Magdeburg  
Tel. 49 (0)391 67 24000 /-01, Fax 49 (0)391 67 24202  
gerhard.jorch@med.ovgu.de

## 1. LEITUNG

Prof. Dr. med. Gerhard Jorch (Direktor)  
Prof. Dr. habil Monika Christine Brunner-Weinzierl (Forschungsleitung)

## 2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. habil Klaus Mohnike  
PD Dr. Thomas Brune  
PD Dr. Stefan Fest  
PD Dr. Peter Vorwerk

## 3. FORSCHUNGSPROFIL

Arbeitsgruppe Pädiatrische Immunologie

- Frühkindliches, adaptives Immunsystem
- Chronische Entzündungen, Infektabwehr
- Allergieprävention
- Kostimulatorische Immuntherapien zur Tumortherapie
- Molekulare Mechanismen der T-Zelldifferenzierung

Arbeitsgruppe Neurologie des Früh- und Neugeborenen

- Pathogenese des Plötzlichen Säuglingstodes (nationale BMBF-Studie)
- Ursachen und Folgen hypoxischer Hirnschäden bei Früh- und Reifgeborenen
- EEG zur Beurteilung hypoxischer Hirnschäden von Früh- und Reifgeborenen
- Audiologische Frühdiagnostik zur Ableitung evozierter Potentiale bei Früh- und Neugeborenen (Kooperation mit der HNO-Klinik, Abteilung für Experimentelle Audiologie)
- Polysomnographische Analyse des Schlaf- und Aufwachverhaltens

Arbeitsgruppe Immunology/Infektiologie

- Die Rolle von T-Zellen innerhalb der maternal-fetalen Immuntoleranz
- Der Einfluss maternal-fetaler Mikrochimerismen auf die Entwicklung der neonatalen Immunität und der Entstehung von Autoimmunerkrankungen
- Identifizierung nicht bekannter, vererbbarer Non-HLA Oberflächen-Antigene.
- Arbeitsgruppe £Pädiatrische Endokrinologie£
- Der präpartale Einfluss maternaler metabolischer Parametern auch auf die postpartale Entwicklung
- Längsschnittuntersuchungen zur Wachstums- und Morbiditätsstruktur ehemals hypotropher Neugeborener (SGA-Kinder)
- Morbidität im Erwachsenenalter von ehemaligen Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht (Industrieprojekt in Kooperation mit der Universität Ulm).

- Studien zum Wachstumshormoneinsatz bei Kleinwuchs ohne HGH-Mangel (Turner-Syndrom, Skelettdysplasien, Silver-Russel-Syndrom)
- Qualitätssicherung in der pädiatrischen Endokrinologie

#### Arbeitsgruppe "Immundefekte"

- HIV bei Neugeborenen und Kleinkindern
- Mucoviszidose
- Asthma

#### Arbeitsgruppe Pädiatrische Onkologie

## 4. SERVICEANGEBOT

- Immundiagnostik
- Facharztausbildungen
- Ambulanzen

## 5. KOOPERATIONEN

- Charité-Universitätsmedizin Berlin
- DRFZ Berlin
- INSERM, Frankreich
- Prof. Gabriel Rabinovich, PhD (Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME) , Buenos Aires, Argentina)
- Scripps Research Institut, La Jolla, US
- Universitätskinderklinik Lübeck

## 6. FORSCHUNGSPROJEKTE

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.08.2016 - 31.08.2019

### **YB-1 bei chronischen T-Zellantworten und Systemischer Lupus Erythematodes (SLE)**

In der vorgeschlagenen Studie soll die Rolle des Kälteschockproteins YB-1 bei systemischem Lupus Erythematodes als Prototyp einer rheumatischen Immunpathologie, zu deren Pathologie eine chronische T-Zellantwort beiträgt, untersucht werden. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass YB-1 eine zentrale Schaltstelle zur Kontrolle der T-Zellproliferation darstellt, sowohl bei primären als auch bei malignen T Zellen. Weiterhin konnten wir zeigen, dass YB-1 Transkripte und Proteine nach T-Zellaktivierung über den TCR/CD3 Komplex verstärkt exprimiert werden. Die Expression ließ sich über Kostimulation durch CD28 weiter steigern. Zur T-Zellproliferation war die Lokalisation von YB-1 im Nukleus obligatorisch. Translokation in den Nukleus war von seiner Phosphorylierung über Rsk abhängig. Verstärkte YB-1 Expression in T Zellen korrelierte mit Proliferation und der Synthese von IL2 und IFN . Inaktivierung von YB-1 durch siRNA bewirkte einen Zellzyklusarrest und reduzierte das Überleben der T Zellen. Erste Analysen von SLE Patienten zeigten, dass YB-1 in den T Zellen einiger Patienten runterreguliert ist. Dies ging mit reduzierter Proliferation, verstärkter Apoptose und veränderter Zytokinproduktion einher. Das vorliegende Projekt soll den Einfluss und die molekularen Mechanismen von YB-1 auf T Zelldifferenzierung aufklären. Mittels ektopischer Expression von YB-1 Mutanten in Kombination mit YB-1 shRNA, um endogenes YB-1 zu reduzieren, sollen funktionelle Bereiche von YB-1 bestimmten Signalwegen in T Zellen zugeordnet werden. Letztendlich wollen wir dadurch die präzise Beteiligung von YB-1 an der T-Zelldifferenzierung, insbesondere an der Induktion von Polyfunktionalität und terminaler Differenzierung (Apoptose), verstehen. In diesem Zusammenhang wollen wir auch zwischen der Funktion von YB-1 im Zytoplasma (Translationskontrolle) und im Nukleus (Transkriptionskontrolle) unterscheiden. Unsere erlangten Ergebnisse aus primären, humanen CD4 T Zellen sollen auf T Zellen von SLE Patienten gezielt angewandt

werden. Hierfür wollen wir lentivirale Transduktionen unserer YB-1 Mutanten verwenden, um sie in Bezug auf YB-1 Funktionen molekular und funktionell zu charakterisieren. In einem Mausmodell, Pristan-induzierter Lupus, soll mithilfe von CD4-Cre-induzierbaren YB-1-Deleter Mäusen die Rolle von YB-1 bei der T Zelldifferenzierung im pathologischen Verlauf von SLE analysiert werden.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Projektbearbeitung:** Dipl.-Ing. Anke Ryll, Prof. Dr. Georg Rose, Prof. Dr.-Ing. habil. Thorsten Halle  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.09.2016 - 30.04.2022

### **MEMoRIAL: The international Graduate School for Medical Engineering and Engineering Materials**

The international Graduate School for

#### **Medical Engineering and Engineering Materials**

funded by the *European Structural and Investment Funds* (ESF)

under the programme "Sachsen-Anhalt WISSENSCHAFT Internationalisierung"

links up two cutting-edge research fields at the **Otto von Guericke University (OVGU) Magdeburg** in order to synergise

- **Knowledge-based Medical Imaging and Reconstruction** and
- **Engineering Materials** - Processing, Microstructure, Simulation, and Prediction.

#### **Module I: Medical Engineering**

<http://www.memorial.ovgu.de/Module+I.html>

#### **Module II: Materials Science**

<http://www.memorial.ovgu.de/Module+II.html>

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 31.12.2021

### **CTLA-4-(CD152)-induced signalling pathways as regulators of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes (SFB854 B14)**

CD8<sup>+</sup> T cells play a crucial role in immunity to viral infection and cancer. We had previously shown that CD8<sup>+</sup> T cell differentiation is regulated by CTLA-4. In order to specify proximal signal transduction pathways, which are under the control of CTLA-4 such as IFN- production, a phosphoproteome analysis using iTRAQ mass spectrometry and PepChip was performed. These approaches revealed distinct changes in post-translational modifications, pointing out novel regulatory mechanisms. Specifically, in the 2<sup>nd</sup> funding period we demonstrated that CTLA-4 activates FoxO1, which initiated the expression of the translational inhibitor **PDCD4** and the transcription factor **TCF-1**, acting downstream of the canonical Wnt pathway that is involved in the formation of effector and memory CD8<sup>+</sup> T cells. Indeed, the CTLA-4-mediated inhibition of IFN- production of CD8<sup>+</sup> T cells was mediated by PDCD4. In addition, PDCD4 connects CTLA-4 with the restriction of the metabolic process of glutaminolysis, in particular by regulating the rate-limiting enzyme glutaminase. Furthermore, iTRAQ analysis led to the identification of a CTLA-4-dependent phosphorylation of the junctional adhesion molecule family protein **JAM-L** (AMICA1), a surface receptor localized at the immunological synapse (IS). In addition, identification of reduced **pSTAT1** and enhanced **pSTAT3** accumulation in CTLA-4-deficient CD8<sup>+</sup> T cells demonstrated that CTLA-4 is indeed able to modulate the 3<sup>rd</sup> signal of T cell stimulation, namely cytokine signaling.

In the 3<sup>rd</sup> funding period, we will mainly focus on the role of the **CTLA-4-FoxO1-PDCD4** axis in controlling the metabolic capacity of CD8<sup>+</sup> T cells regarding the glutamine catabolism involved in regulation of T cell functions. Additionally, we will characterize the identified FoxO1-PDCD4-pathway as a central signaling hub of inhibitory surface receptors by monitoring temporal changes during protein synthesis in response to ligation of the inhibitory surface molecule PD-1 by using tagged amino acid incorporation (BONCAT). As a further aim, we will determine the role of **CTLA-4-FoxO1-TCF-1** signaling in the effector and memory responses of CD8<sup>+</sup> T cells using a *Listeria* infection model and aDEC-OVA-immunization with aCD40 treatment. Regarding

the CTLA-4-regulated surface receptor **JAM-L**, we will analyze its function as a costimulatory molecule of CD8<sup>+</sup> T cells by generating JAM-L-mutants and performing cytotoxic assays *in vitro* and *in vivo*. To confirm relevance of CTLA-4-regulation of **STATs** *in vivo*, we will follow Tc17 cells of OT-I-STAT1<sup>-/-</sup> and STAT1<sup>+/+</sup> mice with/without CTLA-4 blockade using specific antibodies in the *Listeria* infection model, for fate tracking combined with *ex vivo* pSTAT3/5-analysis. Together, these experiments will give us a comprehensive picture of CTLA-4-modulated signaling pathways in CD8<sup>+</sup> T cells.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Förderer:** Sonstige - 01.01.2016 - 31.12.2021

#### **TP4: Staphylococcus aureus-induziertes Mikromilieu beim Neonaten, und Kleinkind und seine Rolle bei Neoplasie. Else Kröner Forschungskolleg**

*Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ist häufig unter den Antibiotika-resistenten Stämmen anzutreffen (Methicillin-resistenter *S. aureus*). Er ist bei Sepsis beteiligt und seine frühe Besiedlung des kindlichen Darms korreliert mit späterer Allergieentwicklung. Sie korreliert zudem mit Krebserkrankungen (u.a. T-Zell Lymphom) und bei pädiatrischen Krebspatienten mit Komplikationen und erhöhter Mortalität. Da Neonaten und Kleinkinder besonders anfällig für Infektionen sind, ist ein grundlegendes Verständnis der Rolle von *S. aureus* insbesondere im Hinblick auf altersabhängige Unterschiede wichtig, um neue Behandlungsstrategien zu entwickeln.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Kooperationen:** Prof. Thomas Fischer, Klinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinik Magdeburg; Prof. Peter Mertens, OVGU; Prof. Burkart Schraven, Institut für Immunologie, Universitätsklinikum, OVGU, Magdeburg  
**Förderer:** Stiftungen - Sonstige - 01.01.2018 - 31.12.2021

#### **Die Bedeutung des inflammatorischen Mikromilieus für die Krebsentstehung**

EKFK Magdeburg

Krebs entsteht durch eine klonale Ansammlung von genetisch und epigenetisch veränderten Zellpopulationen, die sich der homöostatischen Kontrolle von Proliferation, Differenzierung, Überleben und Seneszenz im Gewebe entziehen. Während der Krebsentstehung stehen Tumorzellen in enger wechselseitiger Interaktion mit den Stromazellen in ihrer jeweiligen Umgebung. Ein charakteristisches, bereits von Rudolf Virchow 1863 beschriebenes Merkmal der meisten Krebsgewebe ist die Infiltration mit Immunzellen und die Ausbildung einer entzündlichen Umgebung. Heute ist klar, dass sich Tumor- und Immunzellen in einem von spezifischen inflammatorischen Mediatoren getragenen, dynamischen molekularen Dialog befinden. Epidemiologische Studien belegen, dass eine primär im Gewebe bestehende chronische Entzündung, etwa durch eine chronische Infektion, die Krebsentstehung begünstigt. Prominente Beispiele sind die *Helicobacter pylori*-induzierte Gastritis, die HBV und HCV-induzierte Hepatitis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und Asbest- oder Quarzstaub induzierte Lungenfibrosen (Balkwill & Mantovani, Lancet 2001).

Zusätzlich zu dieser Tumor-extrinsischen Entzündung führen aber auch die Onkogen-Aktivierung und die Onkogen-induzierte Seneszenz in Tumorzellen selbst zu einer Tumor-intrinsischen Sekretion pro-inflammatorischer Mediatoren und zur Rekrutierung von Immunzellen, die im weiteren Verlauf bei vielen Tumoren einen das Tumorwachstum fördernden Phänotyp annehmen (Mantovani et al. Nature 2008). Eine chronische Entzündung im Tumorgewebe unterstützt gleichzeitig die Entstehung von migratorischen Tumorzell-Subpopulationen und die Ausbildung von Metastasen. In fortgeschrittenen Tumorstadien breitet sich die Entzündung im ganzen Körper aus und führt zu Kachexie, Anämie und systemischer Immunsuppression.

Die jüngsten Erfolge der Krebsimmuntherapie belegen zweifelsfrei, dass zytotoxische T-Zellen genetisch geschädigte Tumorzellen prinzipiell Antigen-spezifisch erkennen können. Diese Immunabwehr wird im Verlauf der Tumorprogression durch immunregulatorische Mechanismen abgeschaltet. Eine therapeutische Reaktivierung der zellulären Immunabwehr führt zu dynamischen Veränderungen in Tumor- und Immunzellen. Dabei werden jedoch auch gegenregulatorische Entzündungsvorgänge ausgelöst, die eine Immunevasion und ein Rezidiv ermöglichen. Die beteiligten Mechanismen sind bislang kaum verstanden.

Zahlreiche Arbeitsgruppen auf dem Gebiet der Tumor-Immunologie beschäftigen sich mit der Identifikation von

relevanten molekularen Zielstrukturen für die Neutralisierung von Tumor-propagierenden Entzündungsmediatoren, für die Aktivierung von anti-tumoralen T-Zellen und die Reprogrammierung/Depletierung von pro-tumoralen Immunzellen. Die zentrale Frage lautet, wie eine pro-tumorale Entzündung abgeschaltet und eine anti-tumorale Immunabwehr verstärkt werden kann. Im Zentrum des Interesses stehen Wachstumsfaktoren, Zytokine und Chemokine mit ihren nachgeschalteten Signaltransduktionsmolekülen, immunregulatorische Rezeptoren sowie immunsuppressive Metaboliten (Coussens-LM et al., Science, 2013, 339:286-291).

In der zweiten Förderperiode des Else Kröner-Forschungskollegs Magdeburg werden sich die Kollegiaten mit wichtigen molekularen Mechanismen der extrinsischen und intrinsischen Tumor-propagierenden Entzündung in verschiedenen Krebsgeweben und ihrer möglichen Bedeutung für eine therapeutische Intervention beschäftigen (Abb. 1 und Abb. 2). Im Konsortium werden klinisch relevante Modelle der entzündungsassoziierten Onkogenese studiert. In der letzten Förderperiode waren dies z. B. das Helicobacter pylori-induzierte Magenkarzinom, das mit der Chlamydien-Infektion assoziierte Zervixkarzinom, die Beteiligung von ROS bei der FLT3-ITD positiven Leukämogenese und andere. Zukünftig sollen auch Modelle für die Regulation von anti-tumoralen Entzündungen Verwendung finden und die inhaltliche Ausrichtung des Konsortiums mitbestimmen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Projektbearbeitung:** Prof. Myra Spiliopoulou, MSc. Ulrike Billing, M.Sc. Christian Beyer  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.01.2019 - 31.03.2022

### **Entwicklung eines Tests zur Diagnostik von Immunkompetenz bei Senior\*innen mit Hilfe von Data-mining-Methoden (ImmunLearning)**

Während das Altern ein unabwendbarer Prozess aller Menschen ist, gibt es in der Geschwindigkeit der damit einhergehenden funktionellen Veränderungen enorme Unterschiede. Auch das Immunsystem ist dem Alterungsprozess unterworfen. Die Evolution hat das Immunsystem generiert, um eine schnelle und spezifische Abwehr von Pathogenen abzusichern. Mit dem Alter sinkt diese Schlagkraft und insbesondere der Verlauf einer Infektion ist dramatischer bei vielen Senioren, oft mit tödlichem Ausgang. Beispiele sind die Infektion durch Staphylococcus aureus oder die Lungenentzündung - eine häufige und oft tödliche Folge von kurzzeitiger Bettlägerigkeit. Auslöser sind in den meisten Fällen Bakterien, oft Pneumokokken, können aber auch Infektionen durch Viren, Pilze oder Parasiten sein. Ein Testsystem zur Einschätzung der Immunkompetenz gegen bestimmte Pathogenen könnte frühzeitig Risikopersonen identifizieren. Als Konsequenz könnten z. B. Medikamente umgestellt werden, bei medizinischen Eingriffen oder Therapien von chronischen Entzündungen oder bei Anwendung der immunbasierten Krebstherapie könnte die Therapie angepasst werden, von Implantaten könnte ganz abgesehen werden. Die angepasste Therapie könnte lebensrettend sein und Autonomie im Alter absichern.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Projektbearbeitung:** Prof. Dr. Christiane Hedtmann, Prof. Dr. Volkmar Leßmann  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.04.2017 - 31.10.2021

### **ABINEP Zentralprojekt**

The international Graduate school (GS) on Analysis, Imaging, and Modelling of Neuronal and Inflammatory Processes (**ABINEP**) is based on the two internationally recognized biomedical research foci of the Otto-von-Guericke-University Magdeburg (OVGU), Neurosciences and Immunology. ABINEP aims at fostering cutting edge research projects in rising sub-disciplines of these research areas, which are currently supported by several German Research foundation (DFG)- and European Community (EU)-funded collaborative projects in Magdeburg (including the DFG-funded Collaborative Research Centers SFBs 779 and 854 and associated graduate schools, as well as DFG TRRs 31 and 62). The program includes scientists from the **Medical Faculty/ University Hospital Magdeburg (MED)** and the **Faculty of Natural Sciences (FNW)** of the OVGU, the **Institute for Neurobiology (LIN)** and **German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE)**, both located in Magdeburg, the **Helmholtz Centre of Infection Research** in Braunschweig as well as international collaborators.

To further strengthen the international interconnection of these research foci, 21 projects were defined to educate excellent international PhD student candidates in any of the 4 ABINEP topical modules:

- 1) Neuroinflammation: Inflammatory processes in neurodegeneration
- 2) Neurophysiology and Computational Modelling of Neuronal Networks
- 3) Immunosenescence: Infection and immunity in the context of aging
- 4) Human Brain Imaging for diagnosing neurocognitive disorders

### **1) Neuroinflammation: Inflammatory processes in neurodegeneration**

Neuroinflammatory processes can either cause diseases of the human brain or impair already existing neurological diseases, e.g. multiple sclerosis, late stages of Alzheimers disease. Otherwise, neuroinflammation can protect the human brain from damages e.g. stroke. Neuroinflammatory reactions are disease-specific and are induced by intensive reciprocal/ bidirectional regulation of human brain cells (e.g. astrocytes, neurons, microglia with cells of the immune system. These cellular interactions are largely unknown. The approach taken here will identify new insights into future innovative therapy concepts against stroke, infections, auto-immunity and neurodegeneration.

### **2) Neurophysiology and Computational Modelling of Neuronal Networks**

Sport can activate protective mechanism which suppresses Dementia outbreaks. The detailed principles and possibilities to optimize therapies are not yet known. It is assumed that substances such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine are mobilized in brains and increase synaptic plasticity processes and therefore to a delay in Dementia outbreaks. A systematical evaluation of the altered synaptic plasticity and the communication between different brain regions by BDNF and dopamine is currently missing and requires now scientific approaches. Computational modelling of neuronal networks should be used to predict the influence of pharmacological substances on the brain network activity and thereby the suppression of dementia outbreaks within animal models.

### **3. Immunosenescence: Infection and immunity in the context of aging**

During older ages, infectious diseases display a unique health threat. The immune system is subjected to ageing processes ("Immunosenescence). In comparison to the general higher susceptibility to infections during aging, a more serious problem display pathogens resistant to antibiotics. Research on inflammatory diseases of the OVGU is complementary to the work of the Helmholtz Center for Infection Research (HZI) in Braunschweig, Germany. Within this module of the ESF-GS clinical-translational research on age-associated infectious diseases by the OVGU should be enabled.

### **4) Human Brain Imaging for diagnosing neurocognitive disorders**

Medical imaging is an indispensable tool for the diagnosis of neurocognitive disorders, e.g. Dementia, and the evaluation of therapeutically interventions during Dementia disease. This module focusses on the further development of spatial and temporal high-resolution imaging methods using a combination of functional magnetic resonance tomography (MRT), electroencephalography (EEG), positron emission tomography (PET) and deep brain branching on humans. Multivariate pattern analysis of these imaging methods should be used, to apply them profitably during diagnosis and intervention of Dementia disease.

PhD students of ABINEP will have the opportunity within a **54 months** track to perform high-quality research on Neurosciences and Immunology and includes studies at the molecular, cellular and systemic level. Technological platforms that will be used range from advanced molecular biology approaches, electrophysiology, live-cell imaging, super-resolution microscopy at cellular levels up to brain imaging approaches in clinical human research. Each doctoral candidate will be assigned to two professorial advisers to maximize the interdisciplinary impact and the quality of supervision of their work.

The teaching program organized by ABINEP will allow students to explore research methods and topics to which they have not been exposed previously:

ABINEP specific lecture (presentation by principle investigators, at least monthly)

ABINEP retreat (once a year, organized by collegiates, including invited speaker)

Short-term fellowships for external lab visits to acquire technological skills that might not be available in Magdeburg

Travel grants for the attendance at conferences

Soft skill courses organized by the OVGU Graduate Academy (central service for all structured PhD programs at the

OVGU), e.g. on scientific writing and presentation

**Projektleitung:** Prof. Dr. habil. Monika Christine Brunner-Weinzierl  
**Projektbearbeitung:** Prof. Myra Spiliopoulou  
**Kooperationen:** Prof. SPILIOPOULOU, Myra, FIN, OVGU  
**Förderer:** EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.03.2018 - 31.12.2022

### **Entwicklung eines Test zur Diagnostik von Immunkompetenz bei SeniorInnen mit Hilfe von Data-mining Methoden (ImmunLearning)**

Während das Altern ein unabwendbarer Prozess aller Menschen ist, gibt es in der Geschwindigkeit der damit einhergehenden funktionellen Veränderungen enorme Unterschiede. Auch das Immunsystem ist dem Alterungsprozess unterworfen. Die Evolution hat das Immunsystem generiert, um eine schnelle und spezifische Abwehr von Pathogenen abzusichern. Mit dem Alter sinkt diese Schlagkraft und insbesondere der Verlauf einer Infektion ist dramatischer bei vielen Senioren, oft mit tödlichem Ausgang. Beispiele sind die Infektion durch *Staphylococcus aureus* oder die Lungenentzündung - eine häufige und oft tödliche Folge von kurzzeitiger Bettlägerigkeit. Auslöser sind in den meisten Fällen Bakterien, oft Pneumokokken, können aber auch Infektionen durch Viren, Pilze oder Parasiten sein. Ein Testsystem zur Einschätzung der Immunkompetenz gegen bestimmte Pathogene könnte frühzeitig Risikopersonen identifizieren. Als Konsequenz könnten z. B. Medikamente umgestellt werden, bei medizinischen Eingriffen oder Therapien von chronischen Entzündungen oder bei Anwendung der immunbasierten Krebstherapie könnte die Therapie angepasst werden, von Implantaten könnte ganz abgesehen werden. Die angepasste Therapie könnte lebensrettend sein und Autonomie im Alter absichern.

In diesem Vorhaben beabsichtigen wir, die Daten von Testpersonen mit hoher versus niedriger Immunkompetenz mit Methoden des maschinellen Lernens zu analysieren und Muster zu identifizieren, die für Senior\*innen mit hoher bzw. niedriger Immunkompetenz charakteristisch sind. Aus diesen Mustern wollen wir einen Indikator entwickeln, der in einem zweiten Schritt als Grundlage für die Messung der Immunkompetenz mittels einfach handhabbaren Labortests oder einer mobilen App eingesetzt werden kann.

---

**Projektleitung:** PD Dr. Stefan Fest  
**Förderer:** Deutsche Krebshilfe e. V. - 01.12.2016 - 30.11.2019

### **Regulatorische B-Zellen und deren Rolle im Galektin-1-Netzwerk der Immunsuppression beim Neuroblastom**

Hauptziele dieses Forschungsantrages sind der Beweis einer Galektin-1 (Gal-1)- abhängigen Immunkontrolle und die Erstbeschreibung regulatorischer B-Zellen (Breg) beim Neuroblastom (NB), sowie Untersuchungen über deren Einfluss auf das Tumorstadium und Funktion als Immunregulator. Wir konnten bereits zeigen, dass Gal-1 von NB-Zellen sezerniert wird und sowohl die Funktion von T-Zellen als auch die Reifung dendritischer Zellen (DZ) hemmt und zur Tumorstadium führt. In dieses Netzwerk scheinen Breg eingebettet zu sein, da in vitro kultivierte B-Zellen mit einer vermehrten Produktion des immunsuppressiv wirkenden IL-10 nach Kontakt mit NB-Zellüberständen oder rekombinantem Gal-1 (rGal-1) reagierten. Für die

Beantwortung unserer Fragen etablierten wir ein sygenes, immunkompetentes NBMAusmodell mit B6-Hintergrund; alle immunologisch relevanten, genetisch modifizierten Mäuse liegen uns für diesen Mausstamm vor (Defizienz für Gal-1, BZellen, IL-10 und Breg).

Folgende Fragen sollen beantwortet werden: (1.) Welchen Einfluss hat ein knock down von Gal-1 in Tumor- und Körperzellen auf das Tumorstadium? (2.) Wird hierdurch die lokale und systemische Präsenz von B-Zellen und deren IL-10- Produktion beeinflusst? (3.) Ist das Fehlen von IL-10-produzierenden B-Zellen (Breg) mit einem reduzierten Tumorstadium assoziiert und an die Präsenz von Gal-1 geknüpft? (4.) Werden Effektorzellmechanismen durch B-Zellen, insbesondere Breg kontrolliert? (5.) Welchen Einfluss üben sie hierbei auf die Ausreifung von DZ aus? Die Ergebnisse des skizzierten Forschungsvorhabens werden dabei helfen, die Toleranzmechanismen beim NB besser zu verstehen und langfristig dazu beitragen neue immuntherapeutische Ansätze gegen einen der herausforderndsten Tumore im Kindesalter zu entwickeln.

Bewilligungsschreiben noch ausstehend.

## 7. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Bloemeke, Janika; Sommer, Rachel; Witt, Stefanie; Bullinger, Monika; Nordon, Clementine; Badia, Francisco Javier; González, Felipe Luna; Leiva-Gea, Antonio; Rufino, Francisco; Mayoral-Cleries, Fermín; Romero-Sanchiz, Pablo; Saiz, Verónica Clamagirand; Nogueira-Arjona, Raquel; Mohnike, Klaus; Quitmann, Julia**

Cross-cultural selection and validation of instruments to assess patient-reported outcomes in children and adolescents with achondroplasia

Quality of life research - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 28.2019, 9, S. 2553-2563; [Imp.fact.: 2.488]

**Cheung, Moira S.; Alves, Inés; Hagenäs, Lars; Mohnike, Klaus**

Meeting report from the achondroplasia foramen magnum workshop, Salzburg, Austria 22nd June 2019

Bone - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 127.2019, S. 499-502;

[Imp.fact.: 4.36]

**Dörr, Helmuth-Günther; Bettendorf, Markus; Binder, Gerhard; Brämwig, Jürgen; Hauffa, Berthold; Holterhus, Paul-Martin; Mohnike, Klaus; Schmidt, Heinrich; Stalla, Günter K.; Wabitsch, Martin; Wölfle, Joachim**

Lebenssituation von jungen Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom nach dem Ende der Wachstumshormontherapie - Ergebnisse einer Umfrage in Deutschland

Deutsche medizinische Wochenschrift - Stuttgart: Thieme, Bd. 144.2019, 14, S. e87-e93, insges. 7 S.;

[Gesehen am 10.12.2019]

[Imp.fact.: 0.635]

**Knarston, Ingrid M.; Robevska, Gorjana; Bergen, Jocelyn A.; Eggers, Stefanie; Croft, Brittany; Yates, Jason; Hersmus, Remko; Looijenga, Leendert H. J.; Cameron, Fergus J.; Mohnike, Klaus; Ayers, Katie L.; Sinclair, Andrew H.**

NR5A1 gene variants repress the ovarianspecific WNT signaling pathway in 46,XX disorders of sex development patients

Human mutation - New York, NY [u.a.]: Wiley-Liss, Bd. 40.2019, 2, S. 207-216;

[Imp.fact.: 4.453]

**Lingel, Holger; Brunner-Weinzierl, Monika**

CTLA-4 (CD152) - a versatile receptor for immune-based therapy

Seminars in immunology - London: Academic Press, Bd.42.2019, Art.-Nr. 101298;

[Imp.fact.: 7.358]

**Pierau, Mandy; Lingel, Holger; Vogel, Katrin; Arra, Aditya; Brunner-Weinzierl, Monika**

CTLA-4-competent conventional T-cells back up regulatory T-cells to restrain memory T-helper type 2 cell responses. Letter to the editor

Allergy - Oxford: Blackwell Munksgaard, Bd. 74.2019;

[Imp.fact.: 6.771]

**Quitmann, Julia; Bloemeke, Janika; Silva, Neuza; Bullinger, Monika; Witt, Stefanie; Akkurt, Ilker; Dunstheimer, Désirée Patricia Alexandra; Vogel, Christian; Böttcher, Volker; Kuhnle Krahl, Ursula; Bettendorf, Markus; Schönau, Eckhard; Fricke-Otto, Susanne; Keller, Alexdandra; Mohnike, Klaus; Dörr, Helmuth-Günther**

Quality of life of short-statured children born small for gestational age or idiopathic growth hormone deficiency within 1 year of growth hormone treatment

Frontiers in Pediatrics - Lausanne: Frontiers Media, Bd. 7.2019, Art.-Nr. 164, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 2.349]

**Riedl, Stefan; Röhl, Friedrich-Wilhelm; Bonfig, Walter; Brämwig, Jürgen; Richter-Unruh, Annette; Fricke-Otto, Susanne; Bettendorf, Markus; Riepe, Felix Günther; Kriegshäuser, Gernot; Schönau, Eckhard; Even, Gertrud; Hauffa, Berthold; Dörr, Helmuth-Günther; Holl, Reinhard W.; Mohnike, Klaus**

Genotype/phenotype correlations in 538 congenital adrenal hyperplasia patients from Germany and Austria - discordances in milder genotypes and in screened versus prescreening patients

Endocrine Connections - Bristol: BioScientifica, Bd. 8.2019, 2, S. 86-94, insges. 9 S.;

[Gesehen am 11.07.2019]

[Imp.fact.: 2.474]

**Südekum, Lara; Redlich, Anke; Radusch, Anja; Seeger, Sven; Kropf, Siegfried; Zhou, Ligang; Costa, Serban-Dan; Jorch, Gerhard; Reißmann, Anke**

The impact of neuropsychiatric disease on fetal growth - a case-control study

Archives of gynecology and obstetrics - Berlin: Springer, Bd. 300.2019, 6, S. 1591-1600;

[Imp.fact.: 2.199]

**Witt, Stefanie; Kolb, Beate; Bloemeke, Janika; Mohnike, Klaus; Bullinger, Monika; Quitmann, Julia**

Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study

Orphanet journal of rare diseases - London: BioMed Central, Bd. 14.2019, Art.-Nr. 194, insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 3.687]

**Yshii, Lidia; Pignolet, Béatrice; Mauré, Emilie; Pierau, Mandy; Brunner-Weinzierl, Monika; Hartley, Oliver; Bauer, Jan; Liblau, Roland**

IFN- $\gamma$  is a therapeutic target in paraneoplastic cerebellar degeneration

JCI insight - Ann Arbor, Michigan: JCI Insight, Bd. 4.2019, 7, Art.-Nr. e127001, insges. 12 S.;

[Imp.fact.: 6.014]

## BEGUTACHTETE BUCHBEITRÄGE

**Avenarius, Stefan**

Grundsätze der Erstversorgung und der Neugeborenenreanimation

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 56-66, 2019

**Avenarius, Stefan**

Perinatale Besonderheiten der kardiorespiratorischen Funktion

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 51-53, 2019

**Hübler, Axel; Jorch, Gerhard**

Anpassung der Haut

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 661-662, 2019

**Hübler, Axel; Jorch, Gerhard**

Kongenitale naevoide Fehlbildungen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 668-671, 2019

**Hübler, Axel; Jorch, Gerhard**

Verschiedene neonatale Dermatosen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 671, 2019

**Hübler, Axel; Jorch, Gerhard**

Zerebrale Infektionen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 568-571, 2019

**Jorch, Gerhard**

Klinische Untersuchung

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 541-548, 2019

**Jorch, Gerhard**

Neuromuskuläre Erkrankungen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 579-584, 2019

**Jorch, Gerhard; Costa, Serban-Dan**

Geburtstraumatische Schädigungen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 95-106, 2019

**Mohnike, Klaus**

Angeborene Knochenerkrankungen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 671-672, 2019

**Mohnike, Klaus**

Endokrinologische Störungen

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen - Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 487-493, 2019

## HERAUSGEBERSCHAFTEN

**Jorch, Gerhard; Hübler, Axel; Arenz, Stephan; Avenarius, Stefan; Bachmaier, Natalie; Berger, Angelika; Bittrich, Hans-Jörg; Brockmann, Pablo E.**

Neonatologie - die Medizin des Früh- und Reifgeborenen

New York: Georg Thieme Verlag, 2019, 2., aktualisierte und erweiterte Auflage, 803 Seiten, 471 Illustrationen (teilweise farbig), Diagramme (teilweise farbig);

[Literaturangaben; Auf dem Umschlag: +Online-Version in der eRef. - 2. Auflage]

## ABSTRACTS

**Ali, Salma; Daniel, Eleni; Bryce, Jillian; Ikiroma, Adalia; Lewsey, James; Ross, Richard; Krone, Ruth; Acerini, Carlo; Krone, Nils; Das, Urmi; Tomlinson, Jeremy; Korbonits, Márta; Higham, Claire; Darendeliler, Feyza; Guran, Tulay; Guven, Ayla; Attapatu, Navoda; Milenkovic, Tatjana; Raducanu-Lichiardopol, Corina; Hannema, Sabine; Claahsen, Hedi; Finken, Martijn; Baronio, Federico; Balsamo, Antonio; Einaudi, Silvia; Vries, Liat; Luczay, Andrea; Neumann, Uta; Blankenstein, Oliver; Mohnike, Klaus; Bonfig, Walter; Elsedfy, Heba; Birkebaek, Nils; Iotova, Violeta; Bachega, Tania; Mendonca, Berenice; Cools, Martine; Costa, Eduardo Correa; Guaragna-Filho, Guilherme; Rey, Rodolfo; Ahmed, S. Faisal**

Development of an international benchmark for sick day episodes as a core clinical outcome in people with congenital adrenal hyperplasia

Hormone research in paediatrics - Basel: Karger, Bd. 91.2019, Suppl. 1, P1-167, S. 209-210;

[Imp.fact.: 2.324]

**Bacila, Irina-Alexandra; Blankenstein, Oliver; Neumann, Uta; Claahsen-van der Grinten, Hedi; Krone, Ruth; Acerini, Carlo; Bachega, Tania S. S.; Miranda, Mirella C.; Mendonca, Berenice; Birkebaek, Nils H.; Cools, Martine; Milenkovic, Tatjana; Bonfig, Walter; Tomlinson, Jeremy; Elsedfy, Heba; Balsamo, Antonio; Hannema, Sabine; Higham, Claire; Atapattu, Navoda; Lichiardopol, Corina; Guran, Tulay; Abali, Zehra; Mohnike, Klaus; Finken, Martijn J. J.; Vieites, Ana; Darendeliler, Feyza; Guven, Ayla; Korbonits, Márta; Vrie, Liat; Costa, Eduardo; Einaudi, Silvia; Kamp, Hendrike Jacoba; Iotova, Violeta; Ross, Richard; Ahmed, S. Faisal; Krone, Nils**

Global practice of glucocorticoid and mineralocorticoid treatment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia - insights from the I-CAH Registry

Hormone research in paediatrics - Basel: Karger, Bd. 91.2019, Suppl. 1, P1-10, S. 132-133;

[Imp.fact.: 2.324]

**Dost, Axel; Bechtold, Susanne; Fink, Katharina; Bonfig, Walter; Wiemann, Dagobert; Kapellen, Thomas Michael; Witsch, Michael; Schwab, Karl Otfried; Holl, Reinhard Walter**

2017 American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline - impact on prevalence of arterial hypertension in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Hormone research in paediatrics - Basel: Karger, Bd. 91.2019, Suppl. 1, FC7.6, S. 43;

[Imp.fact.: 2.324]

**Empting, Susann; Mohnike, Konrad; Barthlen, Winfried; Michel, Peter; Wieland, Ilse; Zenker, Martin; Mohnike, Wolfgang; Mohnike, Klaus**

[18]F-DOPA-PET/MRI or /CT in children with congenital hyperinsulinism

Hormone research in paediatrics - Basel: Karger, Bd. 91.2019, Suppl. 1, FC9.6, S. 49;

[Imp.fact.: 2.324]

**Mohnike, Klaus**

Management of neonatal hypoglycaemia

Hormone research in paediatrics - Basel: Karger, Bd. 91.2019, Suppl. 1, MTE 8, S. 16;

[Imp.fact.: 2.324]

**Neumann, Uta; Linde, Annelieke; Krone, Ruth; Guven, Ayla; Güran, Tülay; Elsedfy, Heba; Darendeliler, Feyza; Bachega, Tania; Balsamo, Antonio; Hannema, Sabine; Birkebaek, Nils H.; Vieites, Ana; Acerini, Carlo; Cools, Martine; Milenkovic, Tatjana; Bonfig, Walter; Costa, Eduardo; Atapattu, Navoda; Vries, Liat; Filho, Guilherme; Korbonits, Márta; Mohnike, Klaus; Bryce, Jillian; Ahmed, Faisal; Voet, Bernard; Blankenstein, Oliver; Claahsen van der Grinten, Hedi**

Influence of salt supplementation on drug therapy in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency aged 0-3 years - update on a retrospective multicentre analysis using the I-CAH registry

Hormone research in paediatrics - Basel: Karger, Bd. 91.2019, Suppl. 1, P1-157, S. 204-205;

[Imp.fact.: 2.324]

## HABILITATIONEN

**Keller, Alexandra; Zenker, Martin [ErwähnteR]; Hübner, Angela [ErwähnteR]; Hartmann, Klaus [ErwähnteR]**

Prävention und Früherkennung endokrinologischer Krankheitsbilder im Kindesalter und mögliche therapeutische Ansätze - [kumulative Habilitation]

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2018, 190 Blätter, Illustrationen, Diagramme, Portrait

## DISSERTATIONEN

**Herrling, Helena; Westphal, Sabine [ErwähnteR]; Seidel, Jörg [ErwähnteR]**

Untersuchungen zur Tages- und Jahreszeitabhängigkeit des Vitamin D bei kleinwüchsigen Kindern und Jugendlichen mit und ohne Wachstumshormonmangel, sowie zur Jahreszeitabhängigkeit des Vitamin D bei Kindern und Jugendlichen mit Adipositas

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2019, ii-x, 65 Blätter, Illustration, Diagramme