



MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2020

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. sc. ETH 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, Tumormmunologie, Transplantationsimmunologie, Infektionsimmunologie)

AG Ursula Bommhardt

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

AG Anne 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 Sascha Kahlfuss

- Untersuchung metabolischer Adaptionsmechanismen von Immunzellen in Organen
- Identifikation molekularer Targets in pathologischen und physiologischen Immunreaktionen

AG Stefanie 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 Andreas 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 Annegret Reinhold

- Untersuchungen zur Rolle des Adapterproteins ADAP in verschiedenen Immunzellen
- Immunmodulation bei entzündlichen Erkrankungen im Alter (inflamm-aging)

#### 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 Ingo 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 Burkhard Schraven und Luca 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 Thomas 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
- bildgebende Durchflusszytometrie
- 2-Photonenmikroskopie
- Videomikroskopie
- MELC-Analysen
- Multiplex Zytokinarrays
- Multiplex Chemokinarrays
- Generierung und Analyse von Knock-out-Mäusen

## 4. SERVICEANGEBOT

entfällt

## 5. METHODIK

entfällt

## 6. KOOPERATIONEN

- Dr. Kai-Michael Toellner, University of Birmingham, England
- Dr. Marie Kosco-Vilbois, NovImmuno S.A., Genf, Schweiz

## 7. FORSCHUNGSPROJEKTE

**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. 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) - 01.01.2020 - 31.12.2022

### **Mastzell-Funktionen bei der Aktivierung von Effektor T-Zellen am peripheren Ort der Entzündung: Relevanz des MHCII-Transfers durch Dendritische Zellen**

Mastzellen (MC) sind als Effektorzellen der IgE-abhängigen Typ I Allergie bekannt. In den letzten Jahren wurde jedoch vermehrt nachgewiesen, dass MC auch eine wichtige Rolle bei der angeborenen Immunabwehr und bei der Induktion der adaptiven Immunität spielen. Wir haben kürzlich mittels longitudinaler intravitale Multiphotonen-Mikroskopie gezeigt, dass es bei einer Entzündungsreaktion in der Haut zu einer dynamischen Interaktion zwischen MC und Dendritischen Zellen (DC) kommt. DC nahmen aktiv die intakten Granula auf, die von MC in Folge der Inflammation durch Degranulation freigesetzt wurden. Die DC, die MC-Granula trugen, zeigten daraufhin eine beschleunigte Reifung und Wanderung zu den drainierenden Lymphknoten, sowie eine gesteigerte Aktivierung naiver T-Zellen. Im Gegenzug gingen DC eine zielgerichtete und langanhaltende Interaktion mit MC ein, bevor sie das entzündete Gewebe verließen, um in den drainierenden Lymphknoten zu wandern. Über diese Synapsen-ähnlichen engen Kontakte kam es schließlich zu einem Proteintransfer von den DC zu den MC, der auch MHCII Komplexe beinhaltete und dadurch MC mit Antigen-präsentierender Kapazität ausstattete. Da MC am peripheren Ort der Entzündungsreaktion verbleiben, erfolgt dieses "Cross-Dressing" der MC mit MHCII Komplexen der DC vermutlich, um die Aktivierung der Effektor T-Zellen zu gewährleisten, die letztlich in die entzündete Haut zurückwandern. Im vorliegenden Projekt möchten wir den molekularen Mechanismus der Interaktion zwischen MC und DC aufklären und entschlüsseln, welche funktionelle Relevanz die Ausstattung der MC durch die DC für die MC-Funktionen hat. Des Weiteren wollen wir nachweisen, welche Rolle die MC bei der Re-Aktivierung der Effektor T-Zellen spielen, die in die entzündete Haut einwandern, und insbesondere welche distinkte Funktion dabei das durch die DC übertragene MHCII hat. Durch das breite Spektrum an pro- und anti-entzündlichen MC-Mediatoren könnte die Aktivierung der Effektor T-Zellen durch MC eine spezifische Signatur und Polarisierung hervorrufen. Demzufolge korreliert möglicherweise das Ausmaß des "Cross-Dressing" von MC mit MHCII der DC mit einer distinkten Modulation der Schwere und Ausprägung der T-Zell-vermittelten Entzündungsreaktion. Die Manipulation der Kommunikation zwischen Mastzellen und Dendritischen Zellen könnte dadurch eine vielversprechende innovative Strategie darstellen, um in T-Zell-vermittelte Entzündungserkrankungen therapeutisch einzugreifen.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Anne Dudeck  
**Förderer:** EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.03.2020 - 31.03.2022

### **[Anti-Mastzelle] Autoimmunreaktionen gegen Mastzellen in Folge der Präsentation von Mastzell-Antigenen durch Dendritische Zellen?**

Allergische Reaktionen, Infektionen und entzündliche Erkrankungen gehen oft mit einer Degranulation von Mastzellen (MZ) einher. Die dabei freigesetzten Granula der MZ werden von antigenpräsentierenden Dendri-

tischen Zellen (DZ) aufgenommen. Dadurch kann es zu einer Präsentation von MZ-Mediatoren durch die DZ, und, in dessen Folge, zur Generierung von autoreaktiven T-Zellen und Antikörpern kommen, die letztlich gegen MZ gerichtet sind. Führt das zu einer spontanen oder andauernden Degranulation der entzündungsfördernden MZ, könnten Autoimmunreaktionen mit schwerwiegenden Gewebeveränderungen entstehen oder bestehende entzündliche Erkrankungen verschlimmert werden. Im beantragten Vorhaben möchten wir nachweisen, welche MZ-Antigene durch DZ präsentiert werden, ob dadurch Autoimmunreaktionen gegen Mastzellen induziert werden und ob diese möglicherweise der Erkrankung MCAS (Mast Cell Activation Syndrome) zugrundeliegen, deren Ursache derzeit völlig ungeklärt ist.

---

**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. Andreas Müller  
**Förderer:** EU - ERC HORIZONT 2020 - 01.03.2017 - 28.02.2022

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

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

Unsere Forschungsgruppe hat eine innovative Methode entwickelt, mit der das Wachstum von Krankheitserregern im lebenden Gewebe sichtbar gemacht werden kann, um ungeklärte Fragen im Zusammenspiel von Immunsystem und Infektion zu erforschen. So ist es beispielsweise unbekannt, durch welchen molekularen Mechanismus die Immunantwort die verschiedenen Keime auf zellulärer Ebene und in Bezug auf die von ihnen ausgehende Gefahr unterscheiden kann. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Krankheitserreger könnte ein solches Gefahrensignal sein, anhand dessen das Immunsystem die Bedrohung durch Infektionen genauer einstufen kann. Ob dies der Fall ist, und welche molekularen Mechanismen von Immunzellen benutzt werden könnten, um Pathogenwachstum spezifisch zu erkennen, ist eine ungeklärte Frage. Neben einer möglichen Beeinflussung des Verhaltens von Immunzellen beeinflusst die Wachstumsgeschwindigkeit von Keimen auch deren Fähigkeit, Antibiotikabehandlungen und Abwehrmechanismen der Immunantwort zu widerstehen. Dies ist wichtig für unser Verständnis, wie Krankheitserreger in chronischen Infektionen überleben und gegen Antibiotika resistent werden. Die Methode erlaubt nun erstmals, mit der so genannten 2-Photonenmikroskopie bei einer Hautinfektion einerseits das Verhalten von Zellen des Immunsystems, andererseits gleichzeitig das Wachstumsverhalten der Krankheitskeime zu vermessen.

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

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

**Projektleitung:** Prof. Dr. Andreas Müller  
**Kooperationen:** Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Prof. Dr. Anne Dudeck; 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 Fluoreszenzlebenszeitmessung/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. Andreas Müller  
**Kooperationen:** Prof. Dr. Eva Medina, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.11.2017 - 30.06.2021

### **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 intravitalem 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  
**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 ( $T_{\text{eff}}$  and  $T_{\text{reg}}$ ) 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  $T_{\text{eff}}$  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  $T_{\text{eff}}$  and  $T_{\text{reg}}$  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  $T_{\text{eff}}$ ,  $T_{\text{reg}}$  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  $T_{\text{eff}}$ ,  $T_{\text{reg}}$  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. 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. 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. Burkhard Schraven  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

**Sonderforschungsbereich 854: Molekulare Organisation der Zellulären Kommunikation im Immunsystem Sprecher: Schraven, Burkhard; Prof. Dr. Projekthomepage:, <http://www.sfb854.de>, , Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ; 01.01.2018 bis 31.12.2021 Forschergruppen: Gesundheitscampus Immunologie, Infektiologie und Inflammation (GC-I<sup>3</sup>)**

The immune system is a highly mobile safeguard system constantly patrolling the whole body (including the CNS). Complex molecular signaling networks and communication processes control the generation of immune cells, their homeostasis as well as their tissue-specific functions in a spatiotemporal manner. Recent insights into the molecular mechanisms regulating the immune response have led to exciting new translational and therapeutic approaches such as immunotherapy of cancer and immunomodulation in inflammatory diseases. However, there is still a continuous need to further our understanding of the molecular organization and communication processes within the immune system.

**CRC854 aims at elucidating the molecular basis of communication processes and networks that regulate immune responses in health and disease. To this end, the individual projects assess molecular mechanisms of immune cell communication at the intracellular, the intercellular and the organ level by using and developing state of the art biochemical, genetic and imaging technologies.**

Immunology in Magdeburg is well known for its strength in signal transduction research, which was already the central theme of the **CRC854**-preceding **FOR521** (DFG-funded from 2003 to 2009). **CRC854** builds on and extends this well-established local expertise to analyze in-depth the molecular organization and dynamics of immunological communication processes.

During the 2<sup>nd</sup> funding period, a number of important new insights into the molecular mechanisms regulating immune-cell communication were made. For example, **A20** and **B12** identified inter- and intracellular signaling networks regulating the activation of integrins under physiological (e.g. during T-cell activation, **B12**) or pathophysiological conditions (e.g. in JAK2-V617F-positive myeloproliferative neoplasia, **A20**), while **B26** obtained novel and exciting insights into the molecular mechanisms underlying Graft-versus-Host Disease (GvHD). It is planned to translate these results into clinical trials during the 3<sup>rd</sup> funding period.

A novel reporter mouse ("Catchup-mouse, carrying red fluorescent neutrophils) was established during the 1<sup>st</sup> funding period (**TP06E**) and used to analyze intercellular communication processes in stroke (**Z01**) or malignant melanoma (**A27**). In addition, molecular tools (biosensors) generated during the 1<sup>st</sup> funding period were optimized during the 2<sup>nd</sup> funding period allowing analysis of dynamic changes of signaling molecules regulating proximal signaling steps of T-cell activation (**B19**) or the interaction between cells of the immune system and invading pathogens (**Z01**).

The knowledge as well as the molecular and genetic toolboxes generated during the 2<sup>nd</sup> funding period provide the basis for the research that **CRC854** proposes for the 3<sup>rd</sup> funding period. Again, the planned research program of **CRC854** is divided into:

**Research Area A:** "Molecular and cellular communication in inflammation and infection"

and

**Research Area B:** "Molecular and cellular regulation T lymphocytes.

These two Areas are linked by the **TWIN projects** of **CRC854**, which address the question how communication between the immune system and the CNS is molecularly regulated.

The **Area A projects** follow the concept that - depending on the specific context - the immune system has to operate both in organ- and pathogen-specific modes of action. However, a comprehensive understanding of the molecular mechanisms regulating organ/tissue-specific immune responses and

context/tissue-dependent functional adaptations of immune and non-immune cells is still missing.

Thus, all **Area A projects** aim at studying the molecular mechanisms of **intra- and intercellular communication processes** with a focus on organ-specific (brain, liver, kidney, hematopoietic system, skin), as well as pathogen- or malignancy-specific contexts.

The Magdeburg expertise in signal transduction research and *in vivo* investigation of signaling processes/immune cell dynamics is of central importance for the **Area B projects**, which focus on different signaling pathways and their impact on T cell development, T cell activation and T cell effector functions. Profound expertise in biochemistry will be combined with novel *in vivo* signaling reporter systems (biosensors) to study signaling processes regulating the dynamics of T cell differentiation or their local and systemic interactions with other cells.

The **TWIN projects** of **CRC854** - embedded in both Area A and Area B and connecting them - result from the paradigm shift that the brain can no longer be viewed as an immune-privileged organ, separated from the immune system by the blood-brain barrier. Instead it is now well established that the CNS and the immune system constantly interact with each other and influence each others functions. The **TWIN projects** have their roots in **RTG1167** (funded from 2005 until 2015).

Two former PhD students of **RTG1167** head TWIN project **A30N** during the 3<sup>rd</sup> funding period. Notably, the Medical Faculty has declared "TWIN-related research to be an integral part of its research profile and founded a new "**Institute of Inflammation and Neurodegeneration (IIN)** in 2016. The director of the IIN, Prof. Ildiko Dunay, will co-head TWIN projects **A25** and **A28N** during the 3<sup>rd</sup> funding period.

Taken together, **CRC854** aims to understand the **molecular mechanisms of signal processing during physiological and pathophysiological immune responses, and to connect intracellular signaling mechanisms with the dynamics of intercellular interactions**. To achieve these goals, **CRC854** will create added value by combining the **local expertise** in the fields of **immunology** and **neuroscience**. In addition, **CRC854** did and further will establish new model systems and methodologies for the investigation of molecular mechanisms determining immune activation and dysregulation. It is expected that **CRC854**, integrated research training group **MGK854**, and the newly installed **M.Sc. program "Immunology** will continue to impose a major impact on the field of molecular immunology.

---

**Projektleitung:** Prof. Dr. Luca Simeoni, Prof. Dr. Burkhard Schraven, Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Schamel  
**Kooperationen:** Universität Freiburg, Biologische Fakultät, Prof. Dr rer. nat. Wolfgang Schamel  
**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 31.12.2021

### **SFB 854, TP19: 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:** apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold, Prof. Dr. Burkhard Schraven, 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.

---

**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) - 01.01.2018 - 31.12.2021

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

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

**Förderer:** Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.02.2020 - 31.07.2020

### **DFG Rückkehrstipendium (KA 4514/1-2)**

Das DFG-Rückkehrstipendium dient zur temporären Finanzierung der Eigenen Stelle an einer deutschen Universität nach abgeschlossenem Forschungsaufenthalt im Ausland. Es soll damit eine erfolgreiche Wiedereingliederung der/des Wissenschaftlerin/Wissenschaftlers in das deutsche Wissenschaftssystem ermöglichen.

**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.

## **8. EIGENE KONGRESSE, WISSENSCHAFTLICHE TAGUNGEN UND EXPONATE AUF MESSEN**

entfällt

## 9. VERÖFFENTLICHUNGEN

### BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

**Bank, Ute; Deiser, Katrin; Plaza Sirvent, Carlos; Osbelt, Lisa; Witte, Amelie; Knop, Laura; Labrenz, Rebecca; Jansch, Robert; Richter, Felix; Biswas, Aindrila; Zenclussen, Ana Claudia; Vivier, Eric; Romagnani, Chiara; Kühl, Anja Andrea; Dunay, Ildikò Rita; Strowig, Till; Schmitz, Ingo; Schüler, Thomas**

c-FLIP is crucial for IL-7/IL-15-dependent NKp46+ ILC development and protection from intestinal inflammation in mice

Nature Communications - [London]: Nature Publishing Group UK, 2010, Bd.11.2020, Art.-Nr. 1056, insgesamt 16 Seiten;

[Imp.fact.: 12.121]

**Baumann, Tobias; Dunkel, Andreas; Schmid, Christian; Schmitt, Sabine; Hiltensperger, Michael; Lohr, Kerstin; Laketa, Vibor; Donakonda, Sainitin; Ahting, Uwe; Lorenz-Depiereux, Bettina; Heil, Jan Erik; Schredelseker, Johann; Simeoni, Luca; Fecher, Caroline; Körber, Nina; Bauer, Tanja; Hüser, Norbert; Hartmann, Daniel; Laschinger, Melanie; Eyerich, Kilian; Eyerich, Stefanie; Anton, Martina; Streeter, Matthew; Wang, Tina; Schraven, Burkhard; Spiegel, David; Assaad, Farhah; Misgeld, Thomas; Zischka, Hans; Murray, Peter J.; Heine, Annkristin; Heikenwälder, Mathias; Korn, Thomas; Dawid, Corinna; Hofmann, Thomas F.; Knolle, Percy A.; Höchst, Bastian**

Regulatory myeloid cells paralyze T cells through cell-cell transfer of the metabolite methylglyoxal

Nature immunology - London: Springer Nature Limited, 2000, Bd. 21.2020, 5, S. 555-566, insges. 12 S.;

[Gesehen am 15.07.2020]

[Imp.fact.: 20.479]

**Bonifacius, Agnes; Goldmann, Oliver; Flöß, Stefan; Holtfreter, Silva; Robert, Philippe A.; Nordengrün, Maria; Kruse, Friederike; Lochner, Matthias; Falk, Christine Susanne; Schmitz, Ingo; Bröker, Barbara; Medina, Eva; Hühn, Jochen**

Staphylococcus aureus alpha-toxin limits type 1 while fostering type 3 immune responses

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Vol. 11.2020, Art.-Nr. 1579, insgesamt 13 Seiten;

[Imp.fact.: 5.085]

**Brandt, Sabine; Ballhause, Tobias Malte; Bernhardt, Anja; Becker, Annika; Salaru, Delia; Le-Deffge, Hien Minh; Fehr, Alexander; Fu, Yan; Philipsen, Lars; Djudjaj, Sonja; Müller, Andreas J.; Kramann, Rafael; Ibrahim, Mahmoud; Geffers, Robert; Siebel, Chris; Isermann, Berend; Heidel, Florian; Lindquist, Jonathan A.; Mertens, Peter Rene**

Fibrosis and immune cell infiltration are separate events regulated by cell-specific receptor Notch3 expression

Journal of the American Society of Nephrology: JASN/ American Society of Nephrology - Washington, DC: American Society of Nephrology, 1990, Bd. 31.2020, 11, S. 2589-2608;

[Imp.fact.: 9.274]

**Bui, Viet D.; Mwangi, James Wamai; Meinshausen, Ann-Kathrin; Mueller, Andreas J.; Bertrand, Jessica; Schubert, Andreas**

Antibacterial coating of Ti-6Al-4V surfaces using silver nano-powder mixed electrical discharge machining

Surface and coatings technology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd.383.2020, Art.-Nr. 125254;

[Imp.fact.: 3.192]

**Busse, Mandy; Campe, Kim-Norina Jutta; Redlich, Anke; Oettel, Anika; Hartig, Roland; Costa, Serban-Dan; Zenclussen, Ana Claudia**

Regulatory B cells are decreased and impaired in their function in peripheral maternal blood in pre-term birth

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Vol. 11.2020, Art.-Nr. 386, insgesamt 10 Seiten;

[Imp.fact.: 4.716]

**Böning, Martha A. L.; Trittel, Stephanie; Riese, Peggy; Ham, Marco Adrianus; Heyner, Maxi; Voss, Martin; Parzmair, Gerald P.; Klawonn, Frank; Jeron, Andreas; Guzmán, Carlos; Jansch, Lothar; Schraven, Burkhard; Reinhold, Annegret; Bruder, Dunja**

ADAP promotes degranulation and migration of NK cells primed during in vivo Listeria monocytogenes infection in mice

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Vol. 10.2020, Art.-Nr. 3144, insgesamt 16 Seiten;

[Imp.fact.: 5.085]

**Carriche, Guilhermina M.; Almeida, Luís; Stüve, Philipp Florenz; Velasquez, Lis; Dhillon-LaBrooy, Ayesha; Roy, Urmi; Lindenberg, Marc; Strowig, Till; Plaza Sirvent, Carlos; Schmitz, Ingo; Lochner, Matthias; Simon, Anna Katharina; Sparwasser, Tim Dominik**

Regulating T cell differentiation through the polyamine spermidine

The journal of allergy and clinical immunology: official publication of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 1971, Bd. 146.2020, insges. 25 S.;

[Imp.fact.: 10.228]

**Grüngreiff, Kurt; Gottstein, Thomas; Reinhold, Dirk**

Zinc deficiency - an independent risk factor in the pathogenesis of haemorrhagic stroke?

Nutrients - Basel: MDPI, 2009, Vol. 12.2020, 11, Art.-Nr. 3548, insgesamt 11 Seiten;

[Imp.fact.: 4.546]

**Handschuh, Juliane; Amore, Jonas; Müller, Andreas J.**

From the cradle to the grave of an infection - host-pathogen interaction visualized by intravital microscopy

Cytometry / A - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, 2003, Bd. 97.2020, 5, S. 458-470;

[Imp.fact.: 3.433]

**Hoppe, Anja; Katsoulis-Dimitriou, Konstantinos; Edler, Hanna J.; Dudeck, Jan; Drube, Sebastian; Dudeck, Anne**

Mast cells initiate the vascular response to contact allergens by sensing cell stress. Letters to the editor

The journal of allergy and clinical immunology: official publication of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 1971, Bd. 145.2020, 5, S. 1476-1479.e3, insges. 7 S.;

[Imp.fact.: 10.228]

**Kahlfuß, Sascha; Kaufmann, Ulrike; Concepcion, Axel R.; Noyer, Lucile; Raphael, Dimitrius; Väth, Martin; Yang, Jun; Pancholi, Priya; Maus, Mate; Muller, James; Kozhaya, Lina; Khodadadi-Jamayran, Alireza; Sun, Zhengxi; Shaw, Patrick; Unutmaz, Derya; Stathopoulos, Peter B.; Feist, Cori; Cameron, Scott B.; Turvey, Stuart E.; Feske, Stefan**

STIM1-mediated calcium influx controls antifungal immunity and the metabolic function of non-pathogenic Th17 cells

EMBO molecular medicine/ European Molecular Biology Organization - Weinheim: Wiley-VCH, 2009, Bd. 12.2020, 8, Art.-Nr. e11592, insgesamt 25 Seiten;

[Imp.fact.: 8.821]

**Katsoulis-Dimitriou, Konstantinos; Kotrba, Johanna; Voss, Martin; Dudeck, Jan; Dudeck, Anne**

Mast cell functions linking innate sensing to adaptive immunity

Cells: open access journal - Basel: MDPI, 2012, Vol. 9.2020, 12, Art.-Nr. 2538, insgesamt 19 Seiten;

[Imp.fact.: 4.366]

**Knop, Laura; Deiser, Katrin; Bank, Ute; Witte, Amelie; Mohr, Juliane; Philipsen, Lars; Fehling, Hans J.; Müller, Andreas J.; Kalinke, Ulrich; Schüler, Thomas**

IL-7 derived from lymph node fibroblastic reticular cells is dispensable for naive T cell homeostasis but crucial for central memory T cell survival

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, 1971, Bd. 50.2020, 6, S. 846-857;

[Imp.fact.: 4.695]

**Kästle, Matthias; Merten, Camilla; Hartig, Roland; Kaehne, Thilo; LiaunardyJopeace, Ardiyanto; Woessner, Nadine M.; Schamel, Wolfgang; James, John; Minguet, Susana; Simeoni, Luca; Schraven, Burkhard**

Tyrosine 192 within the SH2 domain of the Srcprotein tyrosine kinase p56Lck regulates Tcell activation independently of Lck/CD45 interactions

Cell communication and signaling - London: Biomed Central, 2003, Vol. 18.2020, Art.-Nr. 183, insgesamt 18 Seiten;

[Imp.fact.: 4.344]

**Körtvélyessy, Péter; Goihl, Alexander; Guttek, Karina; Schraven, Burkhard; Prüß, Harald; Reinhold, Dirk**

Serum and CSF cytokine levels mirror different neuroimmunological mechanisms in patients with LGI1 and Caspr2 encephalitis

Cytokine: the official journal of the International Cytokine Society - Oxford [u.a.]: Elsevier, 1989, Vol. 135.2020, 155226;

[Imp.fact.: 2.952]

**Körtvélyessy, Péter; Kuhle, Jens; Düzel, Emrah; Vielhaber, Stefan; Schmidt, Christian; Heinius, Annika; Leypoldt, Frank; Schraven, Burkhard; Reinhold, Dirk; Leppert, David; Goihl, Alexander**

Ratio and index of neurofilament light chain indicate its origin in GuillainBarré Syndrome

Annals of Clinical and Translational Neurology - Chichester [u.a.]: Wiley, 2013, Bd. 7.2020, 11, S. 2213-2220;

[Imp.fact.: 3.66]

**Lowinus, Theresa; Bose, Tanima; Simeoni, Luca; Schraven, Burkhard; Bommhardt, Ursula**

Kv1.3 potassium channels - promising therapeutic targets in hematological malignancies

Journal of cellular signaling - Wilmington: Scientific Archives LLC, 2020, Bd. 1.2020, 3, S. 79-86;

**Luecke, Eva; Jeron, Andreas; Kröger, Andrea; Bruder, Dunja; Stegemann-Koniszewski, Sabine; Jechorek, Dörthe; Borucki, Katrin; Reinhold, Dirk; Reinhold, Annegret; Föllner, Sebastian; Walles, Thorsten; Hachenberg, Thomas; Schreiber, Jens**

Eosinophilic pulmonary vasculitis as a manifestation of the hyperinflammatory phase of COVID-19. Correspondence

The journal of allergy and clinical immunology: official publication of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 1971, Bd. 146.2020;

[Imp.fact.: 10.228]

**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. 50.2020, 2, S. 292-294;

[Imp.fact.: 4.695]

**Morrison, Eliot; Wegner, Tatjana; Zucchetti, Andres Ernesto; Álvaro-Benito, Miguel; Zheng, Ashley; Kliche, Stefanie; Krause, Eberhard; Brügger, Britta; Hivroz, Claire; Freund, Christian**

Dynamic palmitoylation events following T-cell receptor signaling

Communications biology - London: Springer Nature, 2018, Vol. 3.2020, Art.-Nr. 368, insgesamt 9 Seiten;

[Imp.fact.: 4.165]

**Ragipoglu, Deniz; Dudeck, Anne; Haffner-Luntzer, Melanie; Voss, Martin; Kroner, Jochen Sven; Ignatius, Anita; Fischer, Verena**

The role of mast cells in bone metabolism and bone disorders

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Vol. 11.2020, Art. 163, insgesamt 16 Seiten;

[Imp.fact.: 5.085]

**Regli, Ivo B.; Passelli, Katuska; Martínez-Salazar, Berenice; Amore, Jonas; Hurrell, Benjamin P.; Müller, Andreas J.; Tacchini-Cottier, Fabienne**

TLR7 sensing by neutrophils is critical for the control of cutaneous leishmaniasis

Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, 2012, Vol. 31.2020, Art.-Nr. 107746, insgesamt 18 Seiten;

[Imp.fact.: 8.109]

**Riebisch, Anna Katharina; Mühlen, Sabrina**

Attaching and effacing pathogens - the effector ABC of immune subversion

Future microbiology - London: Future Medicine Ltd, 2006, Bd. 15.2020, 10, S. 945-958;

[Imp.fact.: 2.907]

**Roggenbuck, Dirk; Delmont, Emilien; Reinhold, Dirk; Schierack, Peter; Conrad, Karsten; Boucraut, Joseph**

Autoimmune peripheral neuropathies and contribution of antiganglioside/sulphatide autoantibody testing  
Mediterranean journal of rheumatology: an edition of Greek Rheumatology Society and Professional Association of Rheumatologists - Athens: Greek Rheumatology Society, 2015, Bd. 31.2020, 1, S. 10-18;

**Shah, Aneri; Plaza Sirvent, Carlos; Weinert, Sönke; Buchbinder, Jörn Holger; Lavrik, Inna N.; Mertens, Peter Rene; Schmitz, Ingo; Lindquist, Jonathan A.**

YB-1 mediates TNF-induced pro-survival signaling by regulating NF- $\kappa$ B activation  
Cancers - Basel: MDPI, 2009, Bd. 12.2020, 8, Art.-Nr. 2188, insgesamt 12 Seiten;  
[Imp.fact.: 6.126]

**Väth, Martin; Kahlfuß, Sascha; Feske, Stefan**

CRAC channels and calcium signaling in T cell-mediated immunity  
Trends in immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, 2001, Bd. 41.2020, 10, S. 878-901;  
[Imp.fact.: 13.422]

**Wahllicht, Tom; Vieyres, Gabrielle; Bruns, Svenja A.; Meumann, Nadja; Büning, Hildegard; Hauser, Hansjörg; Schmitz, Ingo; Pietschmann, Thomas; Wirth, Dagmar**

Controlled functional zonation of hepatocytes in vitro by engineering of Wnt signaling  
ACS synthetic biology/ American Chemical Society - Washington, DC: ACS, 2012, Bd. 9.2020, 7, S. 1638-1649;  
[Imp.fact.: 4.411]

**Weise, Friederike; Vieth, Michael; Reinhold, Dirk; Haybäck, Johannes; Goni, Elisabetta; Lippert, Hans; Ridwelski, Karsten; Lingohr, Philipp; Schildberg, Claus; Vassos, Nikolaos; Kruschewski, Martin; Krasniuk, Iurii; Grimminger, Peter; Waidmann, Oliver; Peitz, Ulrich; Veits, Lothar; Kreuser, Nicole; Lang, Hauke; Bruns, Christiane; Möhler, Markus; Lordick, Florian; Gockel, Ines; Schumacher, Johannes; Malfertheiner, Peter; Venerito, Marino**

Gastric cancer in autoimmune gastritis - a case-control study from the German centers of the staR project on gastric cancer research  
United european gastroenterology journal: Ueg journal - London: Sage, 2013, Bd. 8.2020, 2, S. 175-184;  
[Imp.fact.: 3.549]

**Weitzmann, Anke; Naumann, Ronald; Dudeck, Anne; Zerjatke, Thomas; Gerbaulet, Alexander; Roers, Axel**

Mast cells occupy stable clonal territories in adult steady-state skin  
The journal of investigative dermatology - Amsterdam : Elsevier, Bd. 140.2020, 12, S. 2433-2441.e5  
[Imp.fact.: 7.143]

## ABSTRACTS

**Tönsing, Jonas; Santamaría, Nuria Tubío; Schnöder, Tina; Seifert, Ulrike; Cammann, Clemens; Mohr, Juliane; Deshpande, Aniruddha Jayant; Kirkpatrick, Joanna; Ori, Alessandro; Perner, Florian; Heidel, Florian**

Selective dependency of MLL-rearranged leukemia on immunoproteasome function  
Oncology research and treatment - Basel : Karger , 2014 - Vol. 43.2020, Suppl. 1, 111, S. 105  
[Imp.fact.: 1.967]

## DISSERTATIONEN

**Birkigt, Jessica; Feist, Eugen [ErwähnteR]; Seifert, Ulrike [ErwähnteR]**

Die Rolle von SLP-76 bei der T-Zellrezeptor-vermittelten Aktivierung des Integrins LFA-1 in T-Zellen  
Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2020, X, 59, XII-XXXVIII Blätter, Illustrationen, Diagramme

**Fraust, Beate; Schmitz, Ingo [AkademischeR BetreuerIn]**

Apoptotic and inflammatory signalling pathways in dendritic cells  
Magdeburg, 2020, 178 Seiten, Illustrationen, Diagramme, 30 cm;  
[Literaturverzeichnis: Seite 137-174]

**Waldt, Natalie; Kliche, Stefanie [AkademischeR BetreuerIn]; Lendeckel, Uwe [AkademischeR BetreuerIn]**

Kontrolle der TZR-vermittelten Aktivierung von LFA-1 in T-Zellen mithilfe der Phosphorylierung von Filamin A am Serin 2152 durch die Serin/Threonin-Kinase Ndr2  
Magdeburg, 2020, 120 Blätter, Illustrationen, Diagramme, 30 cm;  
[Literaturverzeichnis: Blatt 106-116]