OTTO VON GUERICKE UNIVERSITÄT MAGDEBURG

MED MEDIZINISCHE FAKULTÄT

Forschungsbericht 2022

Translationale Entzündungsforschung

TRANSLATIONALE ENTZÜNDUNGSFORSCHUNG

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Bereich Translationale Entzündungsforschung
Pfälzer Platz
Gebäude 28/ 1.OG
39106 Magdeburg

1. LEITUNG

Prof. Dr. Inna N. Lavrik

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. Inna N. Lavrik

3. FORSCHUNGSPROFIL

Das Forschungsprogramm umfasst wissenschaftliche Projekte zur Regulation von Apoptose, Entzündungen und Karzinomen mit Hilfe der Systembiologie. Zentraler Punkt unserer Untersuchungen ist die Kontrolle des Zelltods und der Wechsel zwischen apoptotischen und nicht-apoptotischen Phänotypen im Todesrezeptorsystem. Besondere Aufmerksamkeit gilt dem Aufbau und der Zusammensetzung von Proteinkomplexen, sowie der Rolle von posttranslationalen Modifikationen bei der Regulation von Todesrezeptorsignalen. Darüber hinaus sind wir an der räumlich-zeitlichen Steuerung der Zelltod-Ereignisse interessiert, die durch Einzelzellanalyse untersucht wird. Unser Forschungsprogramm konzentriert sich stark auf systembiologische Studien von Todesrezeptornetzwerken. Diese Analyse kombiniert mathematische Modellierung mit dem biochemischen Wissen der Todesrezeptor-Signalweg und ermöglicht das Verständnis von Leben/Tod Entscheidungen innerhalb der Zelle auf quantitativer Ebene. Die De-Regulation von Apoptose und Entzündungen ist mit einer Reihe von Krankheiten verbunden, dazu gehören Karzinom- und Autoimmunkrankheiten, sowie andere. Unser Forschungsprogramm zielt darauf ab, die Defekte in der Todesrezeptor-vermittelten Apoptose und Entzündungen, die mit diesen Krankheiten verbunden sind, zu entschlüsseln. Dies könnte zur Entdeckung neuer Targets auf der Grundlage von Todesrezeptor-Signalwegen führen und eine wichtige Grundlage für die Entwicklung pharmazeutischer Arzneimittel darstellen.

Forschungsbereiche

- Apoptose-Regulierung durch Systembiologie
- Regulation von apoptotischen und nicht-apoptotischen Signalen im Todesrezeptorsystem
- Raum-zeitliche Kontrolle der Todesrezeptor-Signale
- Kontrolle des NF-?B-Systems durch Todesrezeptoren
- Dynamik und Funktion von Todesrezeptornetzen- Mathematische Modellierung/ Systembiologie

4. FORSCHUNGSPROJEKTE

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Inna Lavrik
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.02.2018 - 31.12.2023

Zusammensetzung-Stöchiometrie von CD95-/Fas Komplexen als Schalter zwischen Leben oder Tod

Programmierter Zelltod ist ein in hohem Grade regulierter Prozess, der für alle mehrzelligen Organismen wesentlich ist. Die Deregulierung des Zelltodes führt zu einige Krankheiten wie Krebs, neurodegenerative und Autoimmunerkrankungen. Es gibt zwei bedeutende Arten programmierter Zelltod: Apoptose und Necroptose, die nach Bindung von Todesrezeptoren (DR) eingeleitet werden konnten. CD95/Fas/APO-1 ist eins der besten studierten Mitglieder der DR-Familie. Stimulation von CD95 ist berichtet worden, um nicht nur im Zelltod aber auch die Induktion einiger Überlebens-/Proliferation Signal Wege wie NF-kB zu induzieren. Die Induktion einer bestimmten Signalleitung CD95 ist von der Bildung des entsprechenden Plattform- oder multiproteinkomplexes entscheidend abhängig. Der Antrag wird der Analysezusammensetzungsstöchiometrie, den posttranslational Modifikationen (PTMs) und der Suche nach neuen Molekülen von den molekularen Plattformen CD95 gewidmet, die den Schalter zwischen Apoptose, necroptose und NF-kB regulieren. Wir verwenden in hohem Grade innovative Ansätze in unserer Arbeit: von der moderne Massenspektrometrie analyse zu den single cell Maßen. Die Isolierung der Komplexe wird zu dem hergestellten hochmodernen auf dem Gebiet gefolgt und würde Fraktionierung des hohen Molekulargewichts miteinbeziehen. Unsere Studien sollten neuen Informationen auf molekularen Mechanismen der Regelung des CD95 Netzwerk zur Verfügung stellen und das Licht auf der Frage verschütten, wie diese Signalisieren Plattformen im Rahmen der Krankheit möglicherweise anvisiert werden konnten.

Projektleitung: Prof. Dr. habil. Inna Lavrik
Kooperationen: Wilhelm Sander-Stiftung
Förderer: Stiftungen - Sonstige - 01.07.2020 - 31.12.2022

Identifizierung neue Zielstrukturen in pankreatischen Zelltod-Netzwerken für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien

Die Chemoresistenz maligner Zellen beim Pankreaskarzinom beruht auf der Deregulierung von einem oder mehrere Zelltod Signalwege, die zur Hemmung des Zelltods führt. Die Identifizierung neuere Zielstrukturen in pankreatischen Zelltod-Netzwerken, die für die Resistenz der pankreatischen Krebszellen verantwortlich sind, ist eine höchst wichtige Aufgabe in der laufenden Krebsforschung. In dem Projektantrag sollen unter Verwendung von ‚state-of-the-art' Proteomik, Imaging Durchflußzytometrie Technologien und biochemischer Methoden Zelltod-Netzwerke beim Pankreaskrebs untersucht werden und neue therapeutische Zielstrukturen identifiziert werden. Insbesondere werden wir systematisch, die bekannten apoptotischen / nekroptotischen Netzwerkregulatoren untersuchen, sowie neue unbekannte potentielle Regulatoren des Zelltods beim Pankreaskrebs mittels siRNA screening und Proteomik erhalten. Zu dem letztgenannten Punkt haben wir bereits mittels siRNA Screening-Technologie in Zusammenarbeit mit Prof. M. Boutros (jetzt amtierender Direktor des Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg), eine Reihe von Kinasen, die den Zelltod beim Pankreaskrebs beeinflussen eingedeckt. Weiterhin sollen quantitative Analysen zur Regulierung der Nekroptose vs. Apoptose und die Bildung der Zelltod auslösenden Komplexe in Pankreaskarzinom-Zellen durchgeführt werden. Schließlich sollen die identifizierten Zielstrukturen durch die Analyse von Patienten material bestätigt werden. Zusammengenommen wird eine systematische Sicht auf die Empfindlichkeit und Resistenz des Pankreaskrebs untersucht, mit der Identifizierung neuer Wege für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien.

5. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFSÄTZE

Espe, Johannes; Ivanisenko, Nikita V.; Hillert-Richter, Laura K.; Ivanisenko, Vladimir A.; Lavrik, Inna N.
Development of small molecules targeting procaspase-8 at the DISC
Cell and tissue biology - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 16 (2022), 5, S. 442-450;

Ivanisenko, Nikita V.; Seyrek, Kamil; Hillert-Richter, Laura K.; König, Corinna; Espe, Johannes; Bose, Kakoli; Lavrik, Inna N.
Regulation of extrinsic apoptotic signaling by c-FLIP - towards targeting cancer networks
Trends in cancer - Amsterdam: Elsevier, Bd. 8 (2022), 3, S. 190-209;

Seyrek, Kamil; Ivanisenko, Nikita V.; Wohlfromm, Fabian; Espe, Johannes; Lavrik, Inna N.
Impact of human CD95 mutations on cell death and autoimmunity - a model
Trends in immunology - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 43 (2022), 1, S. 22-40;

Seyrek, Kamil; Wohlfromm, Fabian; Espe, Johannes; Lavrik, Inna N.
The cross-talk of autophagy and apoptosis in breast carcinoma - implications for novel therapies?
Biochemical journal - London: Portland Press, Bd. 479 (2022), 14, S. 1581-1608;
[Imp.fact.: 3.766]