



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2022

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, Chefarzt)

2. HOCHSCHULLEHRER/INNEN

Prof. Dr. rer. nat. Ursula Bommhardt (APL)
Prof. Dr. rer. nat. Anne Dudeck
Prof. Dr. med. Thomas Fischer (SFB-Seniorgruppe)
Prof. Dr. med. Sascha Kahlfuß (Juniorprofessor)
Prof. Dr. sc. ETH Andreas Müller
Prof. Dr. rer. nat. Annegret Reinhold (APL)
Prof. Dr. med. Dirk Reinhold
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, Tumormunologie, Transplantationsimmunologie, Infektionsimmunologie)

AG Ursula Bommhardt

- Die Rolle des Kälteschockproteins 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 Adaptationsmechanismen 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 Thomas Fischer (SFB-Seniorgruppe)

- Die Rolle der Inflammation bei chronisch myeloproliferativen Neoplasien
- Überaktivierung von 1/2 Integrinen durch JAK2- und CALR- Mutationen und ihre funktionelle Bedeutung für die Pathogenese von Thrombosen

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- β , 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

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
- Tiermodelle für diverse Erkrankungen (Allergie, Infektionen, Autoimmunität)
- Untersuchung metabolischer Adaptionsmechanismen von Immunzellen in Organen
- Identifikation molekularer Targets in pathologischen und physiologischen Immunreaktionen
- Reportersysteme für *in vivo*-Analyse von Signalprozessen, Immunzelltypen und Pathogenphysiologie
- CRISPR/Cas9 gene editing von Immunzellen
- Einzelzell-Transkriptomuntersuchungen (10XChromium)
- Konfokale Mikroskopie

- Durchflusszytometrie (inkl. FlowSight)

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: Dr. Vikas Bhuria
Kooperationen: Universitätskinderklinik, Bereich Experimentelle Pädiatrie und Neonatologie, Prof. Monika C. Brunner-Weinzierl; Cellular Proteomics Group, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Prof. Lothar Jänsch
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.04.2022 - 31.12.2022

A proteomic study on adhesion molecules in JAK2-V617F and CALR mutated chronic myeloproliferative neoplasia (CMN) patients)

Genomic analysis has revealed the occurrence of JAK2-V617F and Calreticulin (CALR) mutations in CMN, where granulocytes, monocytes and erythrocytes are known to be the key players in the induction of venous thrombosis. Previously, our group found that JAK2-V617F aberrantly activates $\beta 1$ and $\beta 2$ integrins on leukocytes in CMN and identified some of the critical inside-out signaling molecules involved (e.g., small GTPase Rap1, CALDAG-GEF1). However, their context-specific pathophysiology, including the underlying cytokine and chemokine network, is not sufficiently understood. Moreover, it is known that the inter- and intracellular molecular networks classically communicate through proteins produced during granulopoiesis. These proteins are generally stored in granules, or generated on demand, and the differences in expression of these protein could contribute to the pathological thrombus formation in veins as well as in arteries. Therefore, study of the proteome could be an imperative tool for determining new prognostic biomarkers, allowing more classifications and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms, and for the identification of novel therapeutic targets.

This study aimed to reveal the pathogenic role of aberrant protein expression in the granulocytes of JAK2-V617F and CALR mutated CMN patients towards the development of a pro-thrombotic state.

Projektleitung: Dr. Vikas Bhuria
Kooperationen: Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Aachen, Prof. Steffen Koschmieder; Cellular Proteomics Group, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Prof. Lothar Jänsch; Institut für Molekulare und Klinische Immunologie (IMKI), Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Prof. Anne Dudeck; Institut für Molekulare und Klinische Immunologie (IMKI), Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Jun. Prof. Sascha Kahlfuss; Institut für Molekulare und Klinische Immunologie (IMKI), Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Prof. Andreas J. Müller; Institut für Molekulare und Klinische Immunologie (IMKI), Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Prof. Burkhard Schraven; Universitätsklinik für Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R., Prof. Dimitrios Mougiakakos; Department of Haematology, University of Cambridge, Prof. Tony Green
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.07.2022 - 30.06.2023

A mechanistic study on thrombus formation in JAK2 V617F and CALR mutated chronic myeloproliferative neoplasia (CMN)

JAK2-V617F and CALR mutations are the most common genetic aberrations in classic Philadelphia-Chromosome negative chronic myeloproliferative neoplasia (CMN). A major cause of morbidity and mortality in patients carrying these mutations is a marked prothrombotic state leading to venous and arterial thrombosis. Based on a large body of evidence, in recent years, granulocytes and monocytes were identified as key players in induction of venous thrombosis.

Previously, our group found that JAK2-V617F aberrantly activates $\beta 1$ and $\beta 2$ integrins (VLA4 and LFA1) on leukocytes in CMN and identified some of the critical inside-out signaling molecules involved (e.g. small GTPase Rap1, CALDAG-GEF1). Interestingly, inhibition of VLA4 and LFA1 using neutralizing antibodies suppressed JAK2-V617F induced thrombus formation in-vivo (inferior vena cava stenosis model).

Based on these studies, we aim to elucidate the precise underlying molecular mechanisms that trigger and sustain the process of venous thrombosis in CALR- and JAK2-V617F-mutated CMN. Our comprehensive analysis will include characterisation of integrin-mediated granulocyte adhesion and of key signaling molecules driving integrin activation in granulocytes. Our experimental approach will employ various suitable cell lines, JAK2-V617F knock-in and CALR mutated mouse models, primary leukocytes derived from patients and a thrombosis in-vivo model (inferior vena cava stenosis) which is well established in our lab. Molecules involved will be targeted using neutralising antibodies and selective small molecule inhibitors. Further, we will employ 2-photon microscopy in saphenous vein thrombosis model to intravitaly investigate a potential difference in rolling, crawling, adhesion and aggregation (thrombus formation) of JAK2-V617F positive and CALR mutated granulocytes, respectively. Further, these investigations will also focus on the involvement of neutrophil extracellular traps (NETs), including a potential activation of peptidylarginine deiminase 4 (PAD4) by mutated CALR. In an in vitro study, we previously showed that in JAK2-V617F positive leukocytes, BTK and the small GTPase RhoA were constitutively activated. Thus, we hypothesize that signaling molecules upstream and downstream of BTK are activated in CALR mutated leukocytes and may represent an integration point for development of thrombosis. This part of the project may allow to explore BTK as a potential therapeutic drug target in CMN. Finally, based in previous results showing differential activation of the small GTPase Rap1 in granulocytes isolated from CALR mutated patients, we aim to dissect the molecular mechanisms involved in differential Rap1 activation in CALR and JAK2V617F mutated granulocytes.

Identification of the precise molecular pathways involved in the pro-thrombotic state of JAK2-V617F positive and CALR mutated patients may ultimately provide novel targets for prophylaxis and therapy of venous thrombosis in CMN.

Projektleitung: Prof. Dr. Anne Dudeck
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.03.2020 - 30.11.2022

[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 Dendritischen 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) - 01.01.2021 - 31.12.2023

Kommunikation und Zusammenarbeit zwischen Mastzellen und Makrophagen - Einfluss auf Schwere, Verlauf und Resolution von Entzündungsreaktionen

Mastzellen (MC) und Makrophagen (Mph) sind eng benachbarte gewebständige Zellen in peripheren Geweben, insbesondere an Grenzflächen des Körpers, wie zum Beispiel in der Haut. Beide Zellpopulationen sind mit einer Vielzahl an Rezeptoren ausgestattet, um schnell und effizient auf eindringende Pathogene oder Gewebeschäden zu reagieren, zeigen aber gleichzeitig distinkte Effektorfunktionen. Mittels intravitale 2-Photonen-Mikroskopie von transgenen MC/Mph Doppel-Reporter-Mäusen haben wir eine alternierende Positionierung von MC und Mph und enge physische Zell-Zell-Kontakte an den Blutgefäßen der Haut festgestellt. Darüber hinaus nehmen Mph die intakten Granula der MC auf, sobald diese in Folge einer Entzündungsreaktion durch MC-Degranulation freigesetzt werden. Unsere Befunde lassen eine dynamische Kommunikation von MC und Mph sowohl unter homöostatischen als auch entzündlichen Bedingungen vermuten und weisen darauf hin, dass MC und Mph bei der Regulation der Einwanderung zusätzlicher Effektorzellen zusammenwirken. Die MC/Mph-Interaktion modifiziert vermutlich die Polarisierung und Funktion von Mph sowohl in der akuten Phase als auch bei der Resolution der Entzündungsreaktion.

Interessanterweise kann die Kommunikation zwischen MC und Mph auf verschiedenen Wegen erfolgen: durch die Freisetzung löslicher MC-Mediatoren; durch physische und dynamische Zell-Zell-Interaktion; sowie durch die Aufnahme intakter MC-Granula. Im vorliegenden Projekt möchten wir die raumzeitliche Verteilung der MC/Mph Ko-Lokalisation und Interaktion in gesunder und entzündeter Haut identifizieren. Des Weiteren werden wir untersuchen, wie MC die Mph-Funktion modulieren und so Einfluss nehmen auf angeborene und adaptive Immunreaktionen während der allergischen Kontaktdermatitis, sowie auf die Resolution der Entzündungsreaktion.

Letztlich möchten wir mechanistische Details der MC-Effekte auf die Mph Plastizität und Funktion in Abhängigkeit der verschiedenen Modi der Kommunikation aufklären.

Projektleitung: Prof. Dr. Anne Dudeck
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2020 - 31.03.2023

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 intravitraler 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: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.10.2018 - 31.03.2027

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 GRK's 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- 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 - 30.06.2022

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) - 01.01.2018 - 30.06.2022

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. Thomas Fischer
Projektbearbeitung: Marie Wende
Förderer: EU - ESF Sachsen-Anhalt - 01.01.2017 - 30.05.2022

ABINEP M3-project 1: Influence of the intestinal microbiome on infections, course disease and success of treatment on cytostatic drug-treated hemic-oncological patients

Die hier beantragte ESF-geförderte internationale OVGU-Graduierten- schule (ESF-GS) *Analyse, Bildung und Modellierung neuronaler und entzündungsbe- dingter Prozesse* (ABINEP) soll die Ausbildung internationaler Pro- movierender in den be- sonders forschungsstarken Profillinien der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke- Universität (OVGU) unterstützen und ausbauen. Die durch diese ESF-GS geförderten OVGU-Profillinien sind die Zentren für Neurowissenschaften (CBBS) und für die Dynami- schen Systeme (CDS, einschließlich Immunolo- gie/Molekulare Medizin der Entzündung). Die ESF-GS umfasst 4 thematische Module mit insgesamt 21 Stipendi- aten, die den o.g. Schwerpunkten z.T. parallel zugeordnet sind und die organisatorisch unter dem zentralen Dach der ABINEP ESF-GS zusammengefasst werden sollen. Jedes der 4 thematischen Mo- dule wird mit 5-6 Stipen- diaten ausgestattet. Die **Module**, die Zuordnung der Anzahl der Stipendien und die durch sie unterstützten OVGU-Forschungsstrukturen sind unten aufgeführt. Weiterhin sind die inhaltlich eingebundenen außeruniversitären Partner benannt:

- 1. Neuroinflammation (5; CBBS, CDS, OVGU, FME, LIN, DZNE)

- 2. Modellierung neuronaler Netzwerke (5; CBBS, OVGU, FME, LIN, DZNE)
- 3. Immunoseneszenz (6; CDS, FME, HZI)
- 4. Bildgebung menschlicher Hirnfunktionen (5; CBBS, OVGU, FME, LIN, DZNE)

Die CBBS-assoziierten Module weisen eine starke Vernetzung mit den Ingenieurwissenschaften (v.a. dem Transferschwerpunkt Medizintechnik) auf, die über eine unabhängig beantragte eigene ESF-GS (MEMoRIAL) gefördert werden sollen. Eine enge Kooperation zwischen diesen beiden ESF-GS ist geplant, um Synergien sowohl in der Ausbildung der Stipendiaten als auch für innovative neue Forschungsansätze in Zusammenarbeit mit dem Transferschwerpunkt Medizintechnik der OVGU und dem Landesprojekt Autonomie im Alter zu erreichen. Insgesamt fördert die ESF-GS ABINEP die Internationalisierung der anerkannten exzellenten medizinischen Forschung der OVGU.

Projektleitung: Prof. Dr. Thomas Fischer
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2014 - 30.06.2022

Dysregulation of integrin function and induction of inflammation in JAK2-mutated myeloproliferative neoplasia.

An activating point mutation (V617F) of the JAK2-kinase is the molecular hallmark of a group of malignant hematological diseases called polycythemia vera (PV), essential thrombocytosis (ET) and primary myelofibrosis (PMF). PV, ET and PMF belong to the disease entity of so called chronic myeloproliferative neoplasia (CMN). JAK2V617F-mutated CMN (PV, ET and PMF) is characterized by clonal proliferation of myeloid cells and a striking inflammatory syndrome which is the clinical hallmark of the disease, in particular in advanced phases. Although high pro-inflammatory cytokine levels have been found in the peripheral blood of patients, the cellular and molecular basis of the inflammatory response syndrome is only incompletely understood. Currently, therapeutic options in CMN are limited to symptomatic approaches. In order to develop disease-specific therapies it is of utmost clinical importance and scientific interest to understand the molecular mechanisms of the disease. Therefore, we propose a comprehensive *in vitro* and *in vivo* investigation of the molecular processes leading to high pro-inflammatory cytokine levels and to inflammation in CMN. A special focus will be given to the role of integrins in pathophysiology of the disease.

In the previous funding period, we have generated a novel model of JAK2V617F-positive erythropoiesis using immortalized I/11 mouse erythroid progenitor cells which have been shown to faithfully execute essential steps of erythropoiesis. Three major results have been achieved during the previous funding period: (1) of particular interest was the finding that expression of JAK2V617F mutated kinase in hematopoietic cell lines is sufficient to directly induce expression of a number of pro-inflammatory cytokines including IP-10, TNF- α , and IL-6; (2) PLC 1 was identified as a master signaling node in function and differentiation of EpoR/JAK2 controlled erythropoiesis; (3) in preliminary experiments, we found that expression of JAK2V617F induces dramatic dysregulation of integrin (LFA1, VLA4) expression, adhesion and polarization on ICAM-1 and VCAM-1. Moreover, additional results indicate a strong synergism of LPS-induced Toll-like receptor (TLR) signaling with JAK2V617F in induction of the pro-inflammatory chemokine/cytokine IP-10. This may contribute to the cytokine storm observed in patients. Interestingly, this hypothesis is supported by the finding that IP-10 is significantly up-regulated in primary myelofibrosis patients and independently predictive of inferior survival.

In the next funding period, I/11 cells expressing either JAK2WT or JAK2V617F will be employed as our main *in vitro* model. In addition, we will take advantage of a conditional JAK2V617F knock-in mouse model made available through our collaborators. Employing these tools, we aim to characterize the role of JAK2V617F in regulating integrin (LFA1, VLA4) activation and function *in vitro* and *in vivo*. Specific findings will be validated in primary human cells (granulocytes, monocytes, B-cells, T-cells) from CMN patients. We also seek to identify the signaling molecules connecting JAK2V617F with integrin signaling. To gain a comprehensive view on the role of PLC 1 in JAK2V617F-induced inflammation *in vivo* we will generate a conditional PLC 1 knock-out/JAK2V617F knock-in mouse. Using this model, we will study inflammatory cytokines in granulocytes, T-, B-cells and serum, integrin adhesion and function and the inflammation-related disease phenotype (splenomegaly, myelofibrosis, extramedullary hematopoiesis). Finally, we will dissect at a molecular level the cooperation of TLR signaling with JAK2V617F signaling for induction of the pro-inflammatory chemokine/cytokine IP-10.

Projektleitung: Jun.-Prof. Dr. Sascha Kahlfuss
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.10.2021 - 31.03.2027

GRK2408/TP12 - Th2 cell-dependent effects on the airway epithelial barrier during chronic asthma

Allergic asthma is characterized by chronic inflammation and airway remodeling, which involves epithelial barrier dysfunction, fibrosis, goblet cell hyperplasia/metaplasia, smooth muscle thickening and increased endothelial permeability (Lambrecht & Hammad, 2015). Repetitive chronic exposure to allergens such as from HDM mediates a dysregulation of the airway epithelia including alveolar type II cells (AECsII) (Heijink et al., 2020). This cumulates in Th2 cell activation and the amplification of asthmatic airway inflammation. However, how the intercellular communication between alveolar epithelial cells and Th2 cells contributes to the fixation of especially chronic asthmatic airway inflammation is still not fully understood. We hypothesize that in chronic asthma, metabolites provide a specific metabolic environment within the lung, which favors chronic inflammation and fixation of the disease by changing the epithelial barrier.

Projektleitung: Dr. Stefanie Kliche
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2022 - 30.06.2022

SFB 854/3 -2022 B12 - ADAPtive T-Zell Migration ins gestresste Gehirn

Die Protein ADAP und SKAP55 bilden einen molekularen Komplex zur Regulation der Adhäsion und Migration von T-Zellen. Unsere Untersuchungen der laufenden Förderperiode zeigen, dass die beiden Proteine die Bildung membranassoziierter Proteingerüste und die Aktinfilamentorganisation kontrollieren. Wir werden nun ihren Beitrag zur aktinvermittelten Migration von T-Zellen mit Hilfe struktureller, biochemischer und molekularbiologischer Techniken charakterisieren. Die gewonnenen mechanistischen Erkenntnisse werden wir nutzen, um in Mäusen die Rolle von ADAP-SKAP55 sowie ihrer Interaktionspartner bei der stressinduzierten T-Zell-Infiltration der Hirnhäute und den davon unterstützten kognitiven Prozessen und bei der Bewältigung traumatischer Stresserfahrungen aufzuklären.

Projektleitung: Prof. Dr. Andreas Müller
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.03.2022 - 28.02.2025

Mechanismen von Erreger-beseitigung und -persistenz bei monozytenabgeleiteten Zellpopulationen während der Infektion mit L. major

Gewebeschäden und Infektionen ziehen die Rekrutierung von Immunzellen aus dem Blut nach sich, darunter viele Monozyten. Diese entwickeln sich im Gewebe in verschiedene phagozytische Zellpopulationen, die Krankheitserreger neutralisieren, das adaptive Immunsystem aktivieren, aber auch Gewebereparatur induzieren können. Trotz intensiver Untersuchungen ist nicht ganz klar, wie die verschiedenen Populationen nach ihrer Rekrutierung aktiviert werden und wie ihre Funktionen zur Kontrolle von Infektionen beiträgt. Die Frage ist besonders wichtig für intrazelluläre Krankheitserreger wie L. major, für die monozytenabgeleitete Zellen sowohl als Nische für das Wachstum des Erregers, aber auch zur Bekämpfung der Infektion dienen können.

In Vorarbeiten haben wir verschiedene monozytenabgeleitete Zellpopulationen identifiziert, die L. major mit unterschiedlichen Proliferationsraten beherbergen, charakteristische Genexpression aufweisen und unterschiedlich mit Effektor-T-Zellen interagieren. Inwieweit diese Unterschiede entweder das intrazelluläre Überleben und die Persistenz des Erregers oder die Erregerbeseitigung durch Aktivierung des Immunsystems fördern, ist noch unklar.

Das Ziel des vorliegenden Projektantrags ist daher die Untersuchung der folgenden Fragen:

(1) Wie werden die verschiedenen monozytenabgeleiteten Zellpopulationen zum Ort der L. major Hautinfektion rekrutiert und dort aktiviert?

Diese Frage soll mit Fluoreszenzreportersystemen adressiert werden, die es erlauben, die Rekrutierung und Aktivierung von Monozyten zum Ort der Infektion im lebenden Gewebe zu vermessen.

(2) Wie interagieren die identifizierten Zellpopulationen mit T-Zellen und wie modulieren sie T-Zellfunktionen?

Dazu werden wir mit intravitaler 2-Photonenmikroskopie in vivo und mit Lebendzellmikroskopie und

RNA-Sequenzierung ex vivo die Fähigkeit verschiedener monozytenabgeleiteter Zellpopulationen untersuchen, mit T-Zellen zu interagieren und diese zu aktivieren.

(3) Wie wirken sich Kandidatengene, die spezifisch in einzelnen dieser Populationen exprimiert werden, auf deren Rolle als Nische für das Pathogen, oder als Effektorzellen zur Pathogenbekämpfung aus?

Um dies zu untersuchen, sollen gemischte Knochenmarkschimären in Kombination mit partieller Zelldepletion eingesetzt werden, um die Auswirkungen des Genverlusts von Kandidatengenegen, sowohl zellintrinsic als auch gewebeweit, auf den Krankheitsverlauf zu untersuchen.

Die geplante Forschung könnte entscheidend zu unserem Verständnis dafür beitragen, wie verschiedene monozytenabgeleitete Zellpopulationen den Verlauf einer Infektion beeinflussen. Angesichts der Beteiligung von Monozyten an einer Vielzahl von infektiösen, entzündlichen und neoplastischen Erkrankungen könnte die Aufklärung der Mechanismen, die die immunstimulierenden- bzw. -modulierenden Funktionen dieser Zellen kontrollieren, zu neuen therapeutischen Strategien führen, die speziell auf dieses Gegenspiel in Monozyten abzielen.

Projektleitung: Prof. Dr. Andreas Müller

Kooperationen: Prof. Dr. Ger van Zandbergen, Paul Ehrlich Institut Langen

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2021 - 31.12.2023

SPP2225 TP "Cell death dependency of Leishmania exit from infected macrophages"

Für eine für den Parasiten erfolgreiche Infektion und Persistenz im Wirtsgewebe muss *Leishmania major* (L. major) Zyklen aus Infektion, intrazellulärem Wachstum, und dem Übergang in neue Wirtspagozyten durchlaufen. Der Austritt aus einer infizierten Primärzelle und die Aufnahme durch neu zu infizierende Sekundärzellen sind deshalb entscheidend für das Überleben des Parasiten im infizierten Patienten. Allerdings sind die diesem Prozess zugrundeliegenden molekularen und zellulären Mechanismen bislang weitgehend unbekannt. Mittels Lebendzellmikroskopie konnte beobachtet werden, dass der Parasit geschädigte Makrophagen über parasitenhaltige Ausstülpungen verlassen könnte, und dass dieser Austritt eng mit dem Übergang in neue Wirtszellen verknüpft ist. Unsere vorläufigen Ergebnisse weisen außerdem darauf hin, dass Makrophagen mögliche Austrittsstellen in anderen infizierten Zellen detektieren und die Parasiten direkt aus diesen Zellen phagozytieren können. Diese Befunde lassen die Hypothese zu, dass das Auslösen von Zelltod als ein zentraler Mechanismus sowohl dem Austritt von *L. major* aus einer infizierten Zelle als auch der Aufnahme durch neue Wirtszellen zugrunde liegt. Darüber hinaus konnte beobachtet werden, dass Parasiten kurz vor dem Zell-Zell-Transfer eine hohe Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen, der physiologische Zustand von *L. major* könnte also den Zelltod der infizierten Wirtszelle beeinflussen.

Deshalb soll im beantragten Projekt der Zusammenhang zwischen dem Auslösen von Zelltod, Pathogenwachstum, und dem Austritt von *L. major* aus der infizierten Zelle untersucht werden. In einer Kombination aus Lebendzellmikroskopie von humanen und Mausphagozyten, quantitativer Analyse des Austrittsprozesses mittels Durchflusszytometrie, und intravitaler 2-Photonenmikroskopie im infizierten Mausgewebe sollen zelluläre und molekulare Mechanismen identifiziert werden, die diesem für Persistenz, Verbreitung und Pathogenese von Leishmanien fundamentalen Prozess zugrunde liegen.

Dazu sollen (1) in vitro und in vivo die Art des Zelltods, der mit dem Austritt und dem Zell-Zell-Transfer von *L. major* verbunden ist, charakterisiert werden, (2) die identifizierten Prozesse in vitro und in der Infektionsstelle so manipuliert werden, dass Leishmanienaustritt und Zell-Zell-Transfer inhibiert wird, und (3) über Proteom-/Sekretomanalysen Parasitenfaktoren identifiziert werden, welche spezifisch mit Pathogenwachstum in der infizierten Wirtszelle, Zellaustritt und Zell-Zell-Transfer gekoppelt sein könnten.

Mit der Charakterisierung von Zelltodsignalen und Parasitenfaktoren, welche mit dem Austritt von *L. major* aus infizierten Makrophagen zusammenhängen, sollte es möglich sein, bislang unbekanntes, für das Überleben und die Verbreitung des Parasiten im Wirt kritische Virulenzelement zu finden, und damit sowohl im Wirt wie auch im Pathogen neue molekulare Zielstrukturen für die Behandlung der Infektion zu identifizieren.

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 Horizont 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 - 30.06.2022

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. Michael Meyer-Hermann, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 30.06.2022

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

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

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

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold, Prof. Dr. Burkhard Schraven, apl. Prof. Dr. Annegret Reinhold

Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.04.2019 - 30.09.2022

"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: apl. Prof. Dr. Annegret Reinhold

Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.04.2019 - 30.09.2022

"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: apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.06.2022 - 31.12.2024

Langzeituntersuchungen zur Prävalenzdefinierter Autoantikörper bei Blutspender:innen im Großraum Magdeburg nach COVID-19-Impfung und COVID-19-Erkrankung (COVAUTOAK)

Autoimmunerkrankungen treten in unserer Bevölkerung mit einer Prävalenz von 5-7% auf und stellen sowohl für die Patienten*innen als auch für die medizinische Betreuung und Versorgung eine große Belastung und Herausforderung dar. Neben anderen Ursachen sind auch Infektionskrankheiten in der Lage das Auftreten von Autoantikörpern hervorzurufen und Autoimmunität zu induzieren.

Bei Patienten mit moderaten und schweren COVID-19-Verläufen ist die Induktion verschiedener Autoantikörper nachgewiesen worden. Untersuchungen an größeren Bevölkerungsgruppen und über einen Zeitraum von mehreren Jahren stehen bisher noch aus. Ungeklärt ist auch, ob und in welcher Häufigkeit die zunehmende Koinkidenz von durchgeführter Immunisierung/Impfung und eventuell nachfolgender milder COVID-19-Infektion zu einer Induktion von Autoantikörpern führen kann.

An einer Kohorte von definierten Blutspender:innen der SeMaCo-Studie (Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, dem Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie mit Blutbank und dem Institut für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung) soll im Rahmen des Projektes das Auftreten definierter Autoantikörper (antinukleäre Antikörper (ANA), anti-Phospholipid-Antikörper, anti-CCP-IgG-Antikörper, anti-Gewebs-Transglutaminase-IgA-Antikörper u.a.) über einen Zeitraum von 4 Jahren (Anfang 2021 bis Ende 2024) quantifiziert werden.

Projektleitung: apl. Prof. Dr. Dirk Reinhold
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.04.2019 - 30.09.2022

"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. Burkhard Schraven
Förderer: Land (Sachsen-Anhalt) - 01.01.2015 - 31.12.2024

Landesforschergruppen SI-2 und SI-3

Die Projekte SI-2 und SI-3 dienen in erster Linie dazu, jungen und vielversprechenden Immunolog*Innen die Möglichkeit zu schaffen, eigene und eigenständige Forschergruppen unter dem Dach des Instituts für Molekulare und Klinische Immunologie zu etablieren und diese zu internationalem Spitzenniveau auszubauen.

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 - 30.06.2022

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. Lck's activity is regulated via phosphorylation of tyrosine residues Y394 and Y505, which also regulate the conformation of Lck. Taking advantage of sophisticated FLIM/FRET measurements and biochemical analyses we have shown that *de novo* phosphorylation of Lck-Y394 upon TCR engagement is mandatory to induce T cell activation. Moreover, constitutively active/open Lck (a Y505F mutant) only activates T cells if the TCR is simultaneously engaged by antigen. A major goal of this proposal is to understand how the TCR and Lck together orchestrate the activation of membrane proximal T cell signaling employing novel biochemical, cellular and mouse models.

Beyond Y505 and Y394, Lck possesses additional amino acids which are involved in the regulation of its activity. However, the function of these sites for TCR-mediated signaling and T cell activation is not understood. Recently we obtained knock-in mice expressing Y192F and Y192E mutants of Lck. We show that the Y192E mutation severely alters thymic development of T cells. The in depth analysis of the Y192E mouse and the functional/biochemical characterization of Lck-Y195E is an additional goal of our proposal. We have also shown that conserved cysteines (in particular C476) play a role in the regulation of Lck. A further goal is thus to investigate the functional role of these residues in T cells. We recently obtained a knock-in mouse expressing a C476A mutant Lck, which we will phenotypically and functionally characterize during the 3rd funding period of **CRC854**. Altogether we expect that our project will shed new light into the long lasting question how the function of Lck is regulated by posttranslational modifications. We believe that a deeper molecular understanding of the TCR-Lck interplay leading to ITAM phosphorylation might open new perspectives to modulate T cell activation in auto-immune diseases and/or to construct better chimeric antigen receptors (CARs) for cancer immunotherapy.

Projektleitung: Prof. Dr. Burkhard Schraven
Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.01.2018 - 30.06.2022

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-I³)

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 2nd 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 3rd funding period.

A novel reporter mouse ("Catchup"-mouse, carrying red fluorescent neutrophils) was established during the 1st 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 1st funding period were optimized during the 2nd 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 2nd funding period provide the basis for the research that **CRC854** proposes for the 3rd 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 other's 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 3rd 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 3rd 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. 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⁺ 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⁺ ILCs, die die Funktion von Stromazellen und die IL-7-assoziierte Darmkrebsentstehung beeinflussen.

Projektleitung: Prof. Dr. Luca Simeoni, Dr. rer. nat. Christoph Thurm
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2019 - 30.04.2022

Entwicklung neuer Immunmodulatoren zur Behandlung chronisch-entzündlicher altersbedingter Erkrankungen

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

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

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

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

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

Projektleitung: Prof. Dr. Luca Simeoni

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) - 01.11.2019 - 31.10.2023

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 Ubiquitynylierung, 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: Dr. rer. nat. Christoph Thurm, Prof. Dr. Luca Simeoni
Förderer: EU - EFRE Sachsen-Anhalt - 01.09.2019 - 30.09.2022

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.

8. EIGENE KONGRESSE, WISSENSCHAFTLICHE TAGUNGEN UND EXPONATE AUF MESSEN

entfällt

9. VERÖFFENTLICHUNGEN

BEGUTACHTETE ZEITSCHRIFTENAUFsätze

Baldauf, Conny; Müller, Peter; Haage, Tobias Ronny; Adam-Frey, Stephanie; Lokau, Juliane; Garbers, Christoph; Fischer, Thomas

Anti-IL-6 cytokine treatment has no impact on elevated hematocrit and splenomegaly in a polycythemia vera mouse model

Blood advances - Washington, DC: American Society of Hematology, 2016, Bd. 6 (2022), 2, S. 399-404;
[Imp.fact.: 6.686]

Bhuria, Vikas; Baldauf, Conny K.; Schraven, Burkhard; Fischer, Thomas

Thromboinflammation in myeloproliferative neoplasms (MPN) - a puzzle still to be solved

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, 2000, Bd. 23 (2022), 6, insges. 21 S.;

Busse, Stefan Gregor; Hoff, Franz; Michler, Enrico; Hartig, Roland; Bogerts, Bernhard; Busse, Mandy

Altered expression of costimulatory molecules in dementias

European archives of psychiatry and clinical neuroscience - Darmstadt : Steinkopff, Bd. 272 (2022), 5, S. 807-815

[Imp.fact.: 3.236]

Busse, Stefan Gregor; Meyer, Eva; Dobrowolny, Henrik; Mawrin, Christian; Hartig, Roland; Bogerts, Bernhard; Busse, Mandy

VGF expression by monocytes in patients with Alzheimers disease and vascular dementia

GeroPsych - Cambridge, Mass. : Hogrefe, Bd. 35 (2022), 3, S. 149-155

Böttcher, Martin; Böttcher-Loschinski, Romy; Kahlfuß, Sascha; Aigner, Michael; Gießl, Andreas; Mackensen, Andreas; Schlötzer-Schrehardt, Ursula; Tüting, Thomas; Bruns, Heiko; Mougiakakos, Dimitrios

CLL-derived extracellular vesicles impair T-cell activation and foster T-cell exhaustion via multiple immunological checkpoints

Cells - Basel: MDPI, 2012, Bd. 11 (2022), 14, insges. 20 S.;

[Imp.fact.: 7.666]

Böttcher-Loschinski, Romy; Saborido, Judit Rial; Böttcher, Martin; Kahlfuß, Sascha; Mougiakakos, Dimitrios

Lipotoxicity as a barrier for T cell-based therapies

Biomolecules - Basel: MDPI, 2011, Bd. 12 (2022), 9, insges. 23 S.;

[Imp.fact.: 6.064]

Cammann, Clemens; Israel, Nicole; Frentzel, Sarah; Jeron, Andreas; Topfstedt, Eyllin; Schüler, Thomas; Simeoni, Luca; Zenker, Martin; Fehling, Hans Joerg; Schraven, Burkhard; Bruder, Dunja; Seifert, Ulrike

T cell-specific constitutive active SHP2 enhances T cell memory formation and reduces T cell activation

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Bd. 13 (2022), insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 8.786]

Czapiewski, Piotr; Cornelius, Maximilian; Hartig, Roland; Kalinski, Thomas; Haybäck, Johannes; Dittmer, Angela; Dittmer, Jürgen; Ignatov, Atanas; Naß, Norbert

BCL3 expression is strongly associated with the occurrence of breast cancer relapse under tamoxifen treatment in a retrospective cohort study

Virchows Archiv - Berlin: Springer, 1847, Bd. 480 (2022), 3, S. 529-541; <http://dx.doi.org/10.25673/85893>
10.1007/s00428-021-03238-8

[Imp.fact.: 4.535]

Figueiredo, Caio Andreetta; Steffen, Johannes; Morton, Lorena; Arumugam, Sushmitha; Liesenfeld, Oliver; Deli, Mária A.; Kröger, Andrea; Schüler, Thomas; Dunay, Ildikò Rita

Immune response and pathogen invasion at the choroid plexus in the onset of cerebral toxoplasmosis
Journal of neuroinflammation - London: BioMed Central, 2004, Bd. 19 (2022), insges. 18 S.;
[Imp.fact.: 8.322]

Fischer, Verena; Ragipoglu, Deniz; Diedrich, Johanna; Steppe, Lena; Dudeck, Anne; Schütze, Konrad; Kalbitz, Miriam; Gebhard, Florian; Haffner-Luntzer, Melanie; Ignatius, Anita

Mast cells trigger disturbed bone healing in osteoporotic mice
Journal of bone and mineral research - Hoboken, NJ [u.a.]: Wiley, 1986, Bd. 37 (2022), 1, S. 137-151;
[Imp.fact.: 6.741]

Franz, Tobias; Negele, Jonas; Bruno, Philipp; Böttcher, Martin; Mitchell-Flack, Marisa; Reemts, Lea; Krone, Anna; Mougiakakos, Dimitrios; Müller, Andreas Johann; Zautner, Andreas Erich; Kahlfuß, Sascha

Pleiotropic effects of antibiotics on T cell metabolism and T cell-mediated immunity
Frontiers in microbiology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Bd. 13 (2022), insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 6.064]

Franz, Tobias; Negele, Jonas; Kahlfuß, Sascha

Cytotoxic innate lymphoid cells sense tumor-derived IL-15 - a novel mechanism of cancer immunosurveillance
Signal transduction and targeted therapy - London: Macmillan Publishers, part of Springer Nature, 2016, Bd. 7 (2022), insges. 2 S.;
[Imp.fact.: 38.104]

French, Timothy; Steffen, Johannes; Glas, Albert; Osbelt, Lisa; Strowig, Till; Schott, Björn H.; Schüler, Thomas; Dunay, Ildikò Rita

Persisting microbiota and neuronal imbalance following *T. gondii* infection reliant on the infection route
Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Bd. 13 (2022), insges. 15 S.;
[Imp.fact.: 8.786]

Gelmez, Elif; Lehr, Konrad; Kershaw, Olivia; Frentzel, Sarah; Vílchez-Vargas, Ramiro; Bank, Ute; Link, Alexander; Schüler, Thomas; Jeron, Andreas; Bruder, Dunja

Characterization of maladaptive processes in acute, chronic and remission phases of experimental colitis in C57BL/6 mice
Biomedicines - Basel: MDPI, 2013, Bd. 10 (2022), 8, insges. 18 S.;
[Imp.fact.: 4.757]

Hammerschmidt, Swantje Iris Anna-Dorothea; Thurm, Christoph; Bošnjak, Berislav; Bernhardt, Günter; Reinhold, Annegret; Willenzon, Stefanie; Ritter, Christiane; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhardt; Förster, Reinhold

Robust induction of neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta variant after homologous Spikevax or heterologous Vaxzevria-Spikevax vaccination
European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, 1971, Bd. 52 (2022), 2, S. 356-359;
[Imp.fact.: 5.532]

Kespohl, Birte; Hartig, Roland; Garbers, Yvonne; Lokau, Juliane; Garbers, Christoph

Coding variants of the interleukin-11 receptor with reduced protein maturation show protease-dependent trans-signaling and transduce normal STAT3 signaling
Genes & diseases - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, 2014, Bd. 9 (2022), insges. 4 S.;
[Imp.fact.: 7.243]

Knop, Laura; Spanier, Julia; Larsen, Pia-Katharina; Witte, Amelie; Bank, Ute; Dunay, Ildikò Rita; Kalinke, Ulrich; Schüler, Thomas

IFNAR signaling in fibroblastic reticular cells can modulate CD8+ memory fate decision
European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, 1971, Bd. 52 (2022), 6, S. 895-906;
[Imp.fact.: 5.532]

Krone, Anna; Fu, Yan; Schreiber, Simon; Kotrba, Johanna; Borde, Loisa; Nötzold, Aileen; Thurm, Christoph; Negele, Jonas; Franz, Tobias; Stegemann-Koniszewski, Sabine; Schreiber, Jens; Garbers, Christoph; Shukla, Aniruddh; Geffers, Robert; Schraven, Burkhard; Reinhold, Dirk; Dudeck, Anne; Reinhold, Annegret; Müller, Andreas Johann; Kahlfuß, Sascha

Ionic mitigation of CD4 + T cell metabolic fitness, Th1 central nervous system autoimmunity and Th2 asthmatic airway inflammation by therapeutic zinc

Scientific reports - [London]: Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature, 2011, Bd. 12 (2022), insges. 14 S.;

[Imp.fact.: 4.38]

Kästle, Matthias; Merten, Camilla; Hartig, Roland; Plaza Sirvent, Carlos; Schmitz, Ingo; Bommhardt, Ursula; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

Y192 within the SH2 domain of Lck regulates TCR signaling downstream of PLC- γ 1 and thymic selection

International journal of molecular sciences - Basel: Molecular Diversity Preservation International, 2000, Bd. 23 (2022), 13, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 6.208]

Lang, Julia C.; Seiß, Elena Anne; Moldovan, Adriana; Müsken, Mathias; Sauerwein, Till; Fraunholz, Martin; Müller, Andreas Johann; Goldmann, Oliver; Medina, Eva

A photoconvertible reporter system for bacterial metabolic activity reveals that Staphylococcus aureus enters a dormant-like state to persist within macrophages

mBio - Washington, DC: American Society for Microbiology, 2010, Bd. 13 (2022), 5, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 7.786]

Lenk, Lennart; Winterberg, Dorothee; Vogiatzi, Fotini; Laqua, Anna; Spory, Lena; Mayar, Ahmad; Dietterle, Anna; Münch, Gina; Vokuhl, Christian Oliver; Richter, Julia; Polson, Andrew G.; Schüler, Thomas; Kahlert, Ulf D.; Peipp, Matthias; Valerius, Thomas; Schrappe, Martin; Cario, Gunnar; Jumaa, Hassan; Hobeika, Elias; Brüggemann, Monika; Alsadeq, Ameera; Schewe, Denis Martin

Preclinical evidence for the efficacy of CD79b immunotherapy in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Letter

HemaSphere - [Philadelphia, Pennsylvania]: Wolters Kluwer Health, Bd. 6 (2022), 8, Artikel e754, insges. 5 S.

[Imp.fact.: 8.3]

Meltendorf, Stefan; Vogel, Katrin; Thurm, Christoph; Prätsch, Florian; Reinhold, Annegret; Färber, Jacqueline; Heuft, Hans-Gert; Kaasch, Achim; Hachenberg, Thomas; Weinzierl, Stefan; Schraven, Burkhard; Reinhold, Dirk; Brunner-Weinzierl, Monika; Lingel, Holger

IL-13 determines specific IgE responses and SARS-CoV-2 immunity after mild COVID-19 and novel mRNA vaccination

European journal of immunology - Weinheim: Wiley-VCH, 1971, Bd. 52 (2022), 12, S. 1972-1979;

[Imp.fact.: 6.688]

Möckel, Marion; Baldok, Nino; Walles, Thorsten; Hartig, Roland; Müller, Andreas Johann; Reichl, Udo; Genzel, Yvonne; Walles, Heike; Wiese-Rischke, Cornelia

Human 3D airway tissue models for real-time microscopy - visualizing respiratory virus spreading

Cells - Basel: MDPI, 2012, Bd. 11 (2022), 22, insges. 21 S.;

[Imp.fact.: 7.666]

Müller, Peter; Baldauf, Conny K.; Haage, Tobias Ronny; Charakopoulos, Emmanouil; Böttcher, Martin; Bhuria, Vikas; Mougiakakos, Dimitrios; Schraven, Burkhard; Fischer, Thomas

Genetic knock-out of TNFR1 and TNFR2 in a JAK2-V617F polycythemia vera mouse model. Letter

HemaSphere - [Philadelphia, Pennsylvania]: Wolters Kluwer Health, 2017, Bd. 6 (2022), 5, insges. 4 S.;

[Imp.fact.: 8.3]

Papaxenopoulou, Lito A.; Zhao, Gang; Khailaie, Sahamoddin; Katsoulis-Dimitriou, Konstantinos; Schmitz, Ingo; Medina, Eva; Hatzikirou, Haralampos; Meyer-Hermann, Michael

In silico predicted therapy against chronic Staphylococcus aureus infection leads to bacterial clearance in vivo

iScience - Amsterdam: Elsevier, 2018, Bd. 25 (2022), 12, insges. 26 S.;

Prat-Luri, Borja; Neal, Christopher; Passelli, Katuska; Ganga, Emma; Amore, Jonas; Firmino-Cruz, Luan; Petrova, Tatiana V.; Müller, Andreas Johann; Tacchini-Cottier, Fabienne

The C5a-C5aR1 complement axis is essential for neutrophil recruitment to draining lymph nodes via high endothelial venules in cutaneous leishmaniasis

Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, 2012, Bd. 39 (2022), 5, insges. 21 S.;
[Imp.fact.: 9.995]

Ragipoglu, Deniz; Bülow, Jasmin; Hauff, Kristin; Voss, Martin; Haffner-Luntzer, Melanie; Dudeck, Anne; Ignatius, Anita; Fischer, Verena

Mast cells drive systemic inflammation and compromised bone repair after trauma

Frontiers in immunology - Lausanne: Frontiers Media, 2010, Bd. 13 (2022), insges. 14 S.;
[Imp.fact.: 8.786]

Rücker, Frank Gert; Du, Ling; Luck, Tamara J.; Benner, Axel; Krzykalla, Julia; Gathmann, Insa; Voso, Maria Teresa; Amadori, Sergio; Prior, Thomas W.; Brandwein, Joseph M.; Appelbaum, Frederick R.; Medeiros, Bruno C.; Tallman, Martin; Savoie, Lynn; Sierra, Jorge; Pallaud, Celine; Sanz, Miguel Ángel; Jansen, Joop H.; Niederwieser, Dietger; Fischer, Thomas; Ehniger, Gerhard; Heuser, Michael; Ganser, Arnold; Bullinger, Lars; Larson, Richard A.; Bloomfield, Clara; Stone, Richard M.; Döhner, Hartmut; Thiede, Christian; Döhner, Konstanze

Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia - RATIFY study results

Leukemia - London : Springer Nature, Bd. 36 (2022), 1, S. 90-99
[Imp.fact.: 12.883]

Schultz, Annika; Schnurra, Marvin; El-Bizri, Ali; Woessner, Nadine M.; Hartmann, Sara; Hartig, Roland; Minguet, Susana; Schraven, Burkhard; Simeoni, Luca

A cysteine residue within the kinase domain of Zap70 regulates Lck activity and proximal TCR signaling

Cells - Basel: MDPI, 2012, Bd. 11 (2022), 17, insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 7.666]

Spindler, Markus; Bergmeier, Wolfgang; Stradal, Theresia; Zhang, Jinyi; Siminovitch, Katherine A.; Nicolai, Leo; Reinhold, Annegret; Bender, Markus

Novel insights into mouse models of ectopic proplatelet release

Blood advances - Washington, DC: American Society of Hematology, 2016, Bd. 6 (2022), insges. 13 S.;
[Imp.fact.: 7.637]

Steffen, Johannes; Ehrentraut, Stefanie; Bank, Ute; Biswas, Aindrila; Figueiredo, Caio Andreeta; Hölsken, Oliver; Düsedau, Henning Peter; Dovhan, Vladyslava; Knop, Laura; Thode, Jacqueline; Romero Suarez, Silvina; Infante Duarte, Carmen; Gigley, Jason; Romagnani, Chiara; Diefenbach, Andreas; Klose, Christoph Siegfried Niki; Schüler, Thomas; Dunay, Ildikò Rita

Type 1 innate lymphoid cells regulate the onset of Toxoplasma gondii-induced neuroinflammation

Cell reports - Maryland Heights, MO: Cell Press, 2012, Bd. 38 (2022), 13, insges. 16 S.;
[Imp.fact.: 9.423]

Tettero, Jesse M.; Al-Badri, Waleed K. W.; Ngai, Lok Lam; Bachas, Costa; Breems, Dimitri A.; Elssen, Catharina H. M. J.; Fischer, Thomas; Gjertsen, Bjorn T.; Gorkom, Gwendolyn; Gradowska, Patrycja; Greuter, Marjolein J. E.; Griskevicius, Laimonas; Juliusson, Gunnar; Maertens, Johan; Manz, Markus G.; Pabst, Thomas; Passweg, Jakob R.; Porkka, Kimmo; Löwenberg, Bob; Ossenkuppe, Gert J.; Janssen, Jeroen J. W. M.; Cloos, Jacqueline

Concordance in measurable residual disease result after first and second induction cycle in acute myeloid leukemia - an outcome- and cost-analysis

Frontiers in oncology - Lausanne : Frontiers Media, Bd. 12 (2022), Artikel 999822, insges. 11 S.
[Imp.fact.: 5.738]

Thurm, Christoph; Reinhold, Annegret; Borucki, Katrin; Kahlfuß, Sascha; Feist, Eugen; Schreiber, Jens; Reinhold, Dirk; Schraven, Burkhard

Homologous and heterologous anti-COVID-19 vaccination does not induce new-onset formation of autoantibodies typically accompanying lupus erythematoses, rheumatoid arthritis, celiac disease and antiphospholipid syndrome

Vaccines - Basel: MDPI, 2013, Bd. 10 (2022), 2, insges. 16 S.;
[Imp.fact.: 4.961]

Wang, Yin-Hu; Noyer, Lucile; Kahlfuß, Sascha; Raphael, Dimitrius; Tao, Anthony Y.; Kaufmann, Ulrike; Zhu, Jingjie; Mitchell-Flack, Marisa; Sidhu, Ikjot; Zhou, Fang; Vaeth, Martin; Thomas, Paul G.; Saunders, Sean P.; Stauderman, Kenneth; Lafaille, Maria A. Curotto; Feske, Stefan

Distinct roles of ORAI1 in T cell-mediated allergic airway inflammation and immunity to influenza A virus infection

Science advances - Washington, DC [u.a.]: Assoc., 2015, Bd. 8 (2022), 40, insges. 21 S.;

[Imp.fact.: 14.957]

ABSTRACTS

Schreiber, Jens; Thurm, Christoph; Reinhold, Dirk; Luecke, Eva; Schraven, Burkhard; Wu, Qingyu; Lux, Anke; Mailänder, Claudia

IgE-mediated sensitization towards frequent and rare allergens in severe asthmatics - the ATLAS project

American journal of respiratory and critical care medicine - New York, NY: American Thoracic Society, 1959, Bd. 205 (2022), insges. 1 S.;

[Imp.fact.: 21.405]

DISSERTATIONEN

Kästle, Matthias; Schraven, Burkhard [AkademischeR BetreuerIn]

Regulation of T cell activation and T cell development via the conserved tyrosine 192 within the SH2 domain of the Src family kinase p56Lck

Magdeburg, 2022, XV, 150 Seiten, Illustrationen

Nolte, Niklas; Schreiber, Stefanie [ErwähnteR]; Sperandio, Markus [ErwähnteR]

Der neuroprotektive Effekt von Ly6G in einem Schlaganfall-Modell - eine Phänotypisierung

Magdeburg: Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 2021, ii-x, 49, xi-xxiv Blätter, Illustrationen, Diagramme

Voss, Linda; Reinhold, Dirk [AkademischeR BetreuerIn]

Untersuchungen zur Wirkung von Adefovir-Dipivoxil und Pitavastatin auf die Funktion humaner T-Zellen

Magdeburg: Universitätsbibliothek, 2022, 1 Online-Ressource (IX, 103 Seiten, 4,65 MB), Illustrationen;