

SFB 854

Sonderforschungsbereich 854
Molekulare Organisation der zellulären
Kommunikation im Immunsystem

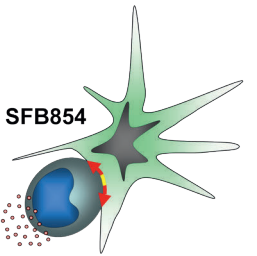


Gefördert durch die:

DFG Deutsche
Forschungsgemeinschaft

KOOPERATIONSPARTNER COLLABORATIVE RESEARCH CENTER

SFB854



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

FAKULTÄT FÜR
NATURWISSENSCHAFTEN



Der englische Begriff *Collaborative Research Center (CRC)* beschreibt knappig eines der Hauptcharakteristika eines SFBs, nämlich den Mehrwert, der durch die Zusammenarbeit innerhalb des Verbundes entsteht. Ein SFB ist dadurch deutlich mehr als die Summe seiner Einzelprojekte. Am **SFB 854** beteiligen sich, neben der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät der OVGU, das

Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg (LIN), das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig (HZI), die Technische Universität Braunschweig, die Freie Universität Berlin und die Universität Freiburg.



STRUKTURELL ZELLULÄR MOLEKULAR SYSTEMISCH

Sprecher



Prof. Dr. med. Burkhard Schraven
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Leipziger Str. 44 | Haus 26
39120 Magdeburg

Eine Bedrohung, mit der sich das Immunsystem vieler Menschen seit dem Frühjahr 2020 auseinandersetzen muss, ist das SARS-CoV-2-Virus. Es hat die Wichtigkeit immunologischer und mikrobiologischer Forschung in den Fokus der Medien gerückt. Weltweit erhofft man sich von Immunologen Antworten auf Fragen wie: Warum verläuft Covid-19 in manchen Patient*innen so schwer, während andere Menschen die Infektion kaum spüren? Gibt es vielleicht Biomarker, mit denen der Verlauf vorhergesagt werden kann? Doch trotz dieser neuen Aufmerksamkeit wissen nur die wenigsten, dass wir ohne unser Immunsystem nur wenige Tage überleben würden. Eindrucksvoll wurde diese Tatsache bereits im Jahr 1898 von H.G. Wells in seinem Buch „Krieg der Welten“ beschrieben. Das Drama berichtet über eine Invasion der Erde durch Marsmenschen, der die Menschheit nichts entgegenzusetzen hat. Doch nach Tagen der Verwüstung gehen die Marsmenschen auf der Erde elend zu Grunde, eben weil sie kein Immunsystem haben, welches dem permanenten Ansturm von Bakterien und anderen krankmachenden Keimen, die auf der Erde heimisch sind, gewachsen wäre. Das Immunsystem ist also unser **Bodyguard**, es passt rund um die Uhr auf, dass wir nicht von den überall gegenwärtigen Krankheitserregern heimgesucht werden.

Doch die Bekämpfung von Viren, Bakterien und anderen Krankheitserregern, die in unseren Körper eingedrungen sind, ist nicht die einzige Rolle des Immunsystems. Auch bei der Unterdrückung von Krebserkrankungen spielt es eine wichtige Rolle indem es defekte, beziehungsweise bösartige körpereigene Zellen frühzeitig erkennt und beseitigt. Gleichzeitig dürfen jedoch die Abwehrkräfte des Körpers nicht außer Kontrolle geraten, denn dann wandelt sich das Immunsystem vom Bodyguard zur **Büchse der Pandora**. Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose oder Diabetes mellitus, bei denen wichtige körpereigene Zellen durch das eigene Immunsystem zerstört werden, oder chronische und zerstörende Entzündungen wie die rheumatoide Arthritis oder entzündliche Darm-erkrankungen sind die Folge.

Um optimal zu funktionieren, müssen die zahlreichen einzelnen und hoch beweglichen Zellen, die zusammen das Immunsystem bilden perfekt miteinander kommunizieren. Sie müssen Signale, beispielsweise das Vorhandensein von Krankheitserregern, wahrnehmen und in maßgeschneiderte Antworten übersetzen. Und sie müssen Signale mit anderen Immun- und Gewebszellen austauschen.

Der Frage wie diese “Sprache der Immunzellen” funktioniert widmet sich der Sonderforschungsbereich (SFB) 854 **“Molekulare Organisation der zellulären Kommunikation im Immunsystem”**.

Neue Technologien, von denen manche im **SFB 854** entwickelt worden sind, erlauben es mittlerweile sogar, diese Vorgänge in Echtzeit und in lebenden Zellen zu studieren. Die gewonnenen Erkenntnisse werden die Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente bilden, die nützliche Immunreaktionen unterstützen oder fehlregulierte Immunantworten modulieren.

Wir hoffen, dass wir Ihnen in diesem Heft einen kleinen Einblick geben und zeigen können, wie die einzelnen Projekte des **SFB 854** versuchen, die “Sprache der Immunzellen” zu entschlüsseln und wünschen Ihnen viel Spaß beim Lesen!

Prof. Burkhard Schraven
Sprecher des SFB 854



DAS IMMUNSYSTEM - EINE KURZE EINFÜHRUNG

Grundlegendes zum Immunsystem und
modernste therapeutische Anwendungen
immunologischer Grundlagenforschung

Seite | 6



WISSENSWERTES ZUM SFB 854

Zahlen, Daten und Fakten zur Geschichte
und Struktur des SFB 854

Seite | 10

INHALT

Vorwort | 3
Das Immunsystem | 6
Wissenswertes zum SFB 854 | 10
Ausbildung und Nachwuchs | 12
Veranstaltungen | 14
Die Teilprojekte des SFB 854 | 16
Glossar | 56
Impressum | 58



AUSBILDUNG UND NACHWUCHS

Die Nachwuchswissenschaftler des
SFB 854

Seite | 12

KOMMUNIKATION IST ALLES

Veranstaltungen des SFB 854

Seite | 14

A 01 | 20
**WIE KÄLTESCHOCKPROTEINE
ENTZÜNDUNGEN BEEINFLUSSEN**
Influence of cold shock Y-box (YB)
protein-1 on monocytic activation and
inflammatory kidney diseases

A 04 | 22
**WIE HELICOBACTER PYLORI
UNS MANIPULIERT**
Helicobacter pylori type 4 secretion sys-
tem-directed NF- κ B membrane-proximal
signaling

A 05 | 24
**KLEINE MODIFIKATIONEN -
GROSSE WIRKUNG**
Plasticity and cell type-specific functions
of OTUB1 in infection

A 20 | 26
**WARUM EINE KLEINE MUTATION
DAS BLUT STOCKEN LÄSST**
Aberrant activation of β 1 and β 2 integrins
on leukocytes in JAK2-V617F mutated
disease

A 23 | 28
**VON REGULATOREN UND INHIBI-
TOREN - DIE VIELEN AUFGABEN
VON I κ B η S**
The role of the atypical NF- κ B inhibitory
protein I κ B η S in effector cells

A 25 | 30
**NEUROTROPHINE - BOTENSTOFFE
FÜR GEHIRN UND IMMUNSYSTEM**
Neurotrophin mediated signaling
pathways common to the immune and
the nervous system: acute and long-term
effects in a model of chronic CNS infection

A 27 | 32
**WIE IMMUNZELLEN HAUTKREBS
BEKÄMPFEN**
Local control of CD4⁺ T cell functions in
melanoma

A 28N | 34
**WARUM MASTZELLEN BESSER -
UND WICHTIGER - ALS IHR RUF
SIND**
Molecular mechanisms of mast cell -
endothelial cell communication in control-
ling the blood-brain barrier



DIE TEILPROJEKTE DES SFB 854

Die 17 Teilprojekte und die verschiedenen
Bereiche des SFB 854 auf einen Blick

Seite | 16

A 29N | 36
**WIR ALLE WERDEN ÄLTER - AUCH
UNSER IMMUNSYSTEM**
Functional role of neuronal ageing on
neuron-T cell interaction during viral CNS
infection

A 30N | 38
**NEUE HOFFNUNG FÜR
MALARIA-PATIENTEN**
Astrocyte- and dendritic cell-specific
function of the deubiquitinating enzyme
Cezanne (OTUD7B) in experimental
cerebral malaria

B 08 | 40
**WIE EIN GEDÄCHTNISMOLEKÜL
DES GEHIRNS DEN
CALCIUM-HAUSHALT VON
IMMUNZELLEN REGULIERT**
Role of the synaptic cell adhesion
molecule Neuropilin in the immune
system: relevance for signaling and Ca²⁺
homeostasis during T cell development
and activation

B 12 | 42
**DIE ADAPTIVE MIGRATION VON
T-ZELLEN INS GESTRESSTE
GEHIRN**
ADAPTive T cell migration into the stressed
brain

B 14 | 44
**WARUM WIR MANCHMAL DIE
BREMSEN DES IMMUNSYSTEMS
LÖSEN WOLLEN**
CTLA-4 (CD152)-initiated signaling
pathways during the differentiation of
CD8⁺ T cells

B 16 | 46
**WIE UNSERE IMMUNZELLEN MIT-
EINANDER REDEN**
Control of immunological synapse forma-
tion in Tregs

B 19 | 48
**ORIGAMI FÜR FORTGESCHRIT-
TENE: WIE DIE FALTUNG EINES
PROTEINS DESSEN FUNKTION
VERÄNDERT**
Regulation of the Src-family kinase Lck by
posttranslational modifications and TCR/
Lck interactions

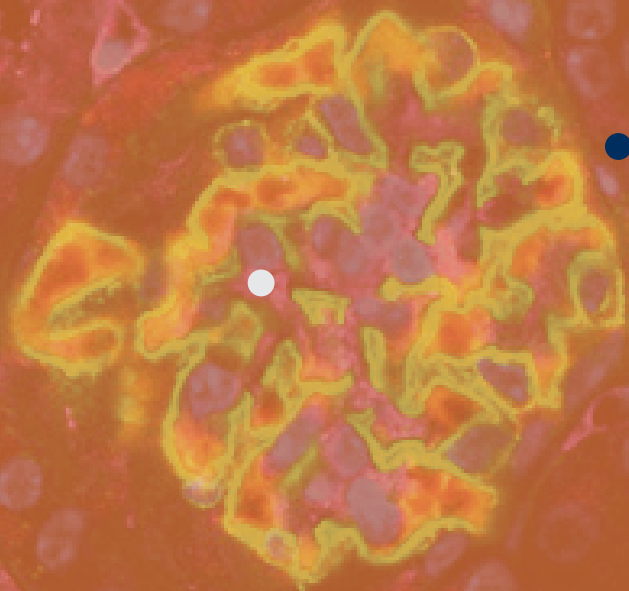
B 26 | 50
**WIE DAS BLUTGERINNUNGS-
SYSTEM IMMUNZELLEN BEFEHLE
ERTEILT**
Regulation of T cell plasticity and metabo-
lism by coagulation regulators

B 31N | 52
**WIE DAS IMMUNSYSTEM DAS
GLEICHGEWICHT ZWISCHEN
INFEKTIONSBEKÄMPFUNG UND
GEWEBSZERSTÖRUNG FINDET**
Dynamic imaging and modelling of the
regulation of T cell - pathogen equilibra-
tion during chronic infection

Z 01 | 54
**IMMUNOLOGIE LIVE UND IN
FARBE**
Multimodal Imaging Platform



DAS IMMUNSYSTEM – EINE KURZE EINFÜHRUNG



Aufgaben des Immunsystems

Der menschliche Körper ist ununterbrochen krankmachenden Bakterien und Viren ausgesetzt. Um die Gefahr einer Infektion effektiv zu bekämpfen, ist unser Immunsystem absolut unverzichtbar. Es verfügt über ein Waffenarsenal, welches sowohl die Erkennung als auch die Bekämpfung eindringender Erreger ermöglicht. So sind einige Zellen des Immunsystems auf die Zerstörung von Bakterien spezialisiert, andere dagegen auf das Abtöten von Körperzellen, die mit Viren infiziert sind. Des Weiteren müssen auch körpereigene Zellen erkannt und beseitigt werden, sobald sie sich zum Beispiel durch Veränderungen ihres Erbguts zu Krebszellen entwickeln. Ohne ein funktionierendes Immunsystem ist der Mensch nicht überlebensfähig, wie das Beispiel des „Bubble Boys“ David Vetter zeigt.



„Bubble Boy“ (21.09.1971 - 22.02.1984) David Vetter litt an einem schweren angeborenen kombinierten Immundefekt und besaß keine Abwehrkräfte gegen jede Art von Erregern. Deshalb musste er sein ganzes Leben in einem sterilen Kunststoffisolator verbringen. Er verstarb an den Folgen einer Knochenmarkstransplantation. | Foto: Texas Children's Hospital

Die Büchse der Pandora: Autoimmunität

Die spezifische Erkennung der Zellen des adaptiven Immunsystems birgt Risiken. Kleine Fehler bei der Auswahl der B- und T-Zellen im Rahmen ihrer Entwicklung können dazu führen, dass von diesen Zellen später auch körpereigene Moleküle erkannt werden. Falls diese selbst-reaktiven Zellen, die jeder Mensch in sich trägt, fälschlicherweise aktiviert werden, entstehen sogenannte Autoimmunerkrankungen. Diese können bei jedem Menschen zu jeder Zeit und an jeder Stelle des Körpers auftreten. Die Krankheiten sind fast immer chronisch und können in schweren Fällen auch zum Tod führen. Sie sind zudem schwer zu behandeln, wobei in den letzten Jahren entscheidende Durchbrüche erzielt wurden.

Das Immunsystem verstehen – Krankheiten vorbeugen und heilen

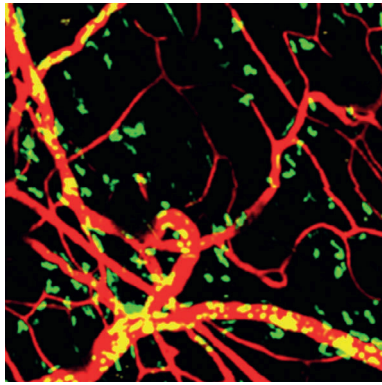
Die Aktivierung der angeborenen und adaptiven Immunantwort, die Auswahl der spezifischen Zellen, aber auch die Kontrolle der Immunreaktion werden über sehr komplexe Mechanismen und Signalwege gesteuert. Ein genaues Verständnis dieser Prozesse ist entscheidend, um einerseits die Immunantwort zu verstärken, zum Beispiel für eine verbesserte Abwehr von krankmachenden Erregern und zur Bekämpfung von Krebszellen, aber andererseits einer unnötigen Aktivierung des Immunsystems entgegenzuwirken. Die folgenden Beispiele verdeutlichen eindrücklich, wie das Verstehen des Immunsystems in bahnbrechende neue Therapiekonzepte umgesetzt werden kann.

Das angeborene und das adaptive Immunsystem

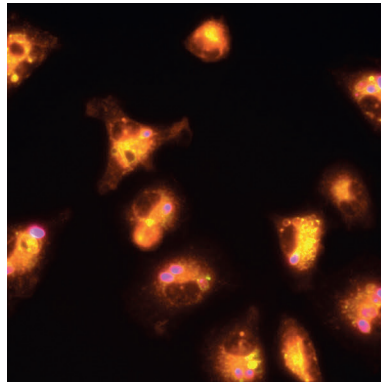
Im Laufe der Evolution haben sich zwei Teile des Immunsystems entwickelt: das **angeborene** und das **adaptive** Immunsystem. Das angeborene Immunsystem ist stammesgeschichtlich älter und ermöglicht eine sehr schnelle Reaktion auf Gefahren. „Wächterzellen“ in allen Geweben reagieren auf molekulare Muster von Mikroorganismen wie Bakterien, Viren oder Pilzen, aber auch auf körpereigene Stoffe, die bei Gewebeschäden auftreten. Diese **Gefahrensignale** lösen eine Entzündungsreaktion aus, was für uns als Schwellung, Rötung und Schmerz erkennbar ist. Die Entzündung lockt zusätzliche spezialisierte Zellen der angeborenen Immunantwort zum Ort des Geschehens (Fresszellen wie neutrophile Granulozyten und Makrophagen bei bakteriellen Infektionen, oder Killerzellen bei Virusinfektionen). Die angeborene Entzündungsantwort bereitet aber auch den Weg für die **adaptive Immunantwort**. Dieser Teil des Immunsystems benötigt eine längere Zeit, um aktiviert zu werden, kann dafür aber mit höchster Präzision zwischen körpereigenen und fremden oder krankhaft veränderten Strukturen unterscheiden. Darüber hinaus entwickelt die adaptive Immunantwort ein immunologisches Gedächtnis. Dadurch werden wiederkehrende Bedrohungen schneller und heftiger bekämpft. Entscheidend dafür sind vor allem die B- und T-Zellen, die mit spezifischen Antigen-Rezeptoren nur körperfremde Strukturen erkennen.



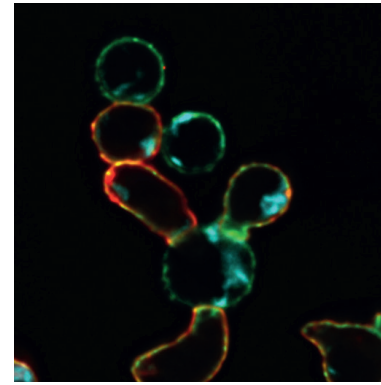
Autoimmunität: Rheumatoide Arthritis. Die rheumatoide Arthritis ist eine klassische Autoimmunerkrankung, bei der Zellen des Immunsystems (T-Zellen, Makrophagen) die Gelenke angreifen und zerstören. Durch moderne immunologische Therapien (z.B. anti-TNF α) kann die Krankheit heute besser behandelt werden. | Foto: James Heilman, MD



Neutrophile Granulozyten (grün) wandern durch die Blutgefäße (rot) zum Ort der Entzündung. | Aufnahme: Jan Dudeck



Makrophagen sind Fresszellen, sie können sich gegen Krankheitserreger (hier: Leishmania major, pink gefärbt) zur Wehr setzen, indem sie diese in ein spezielles Zellorgan, das Phagosom (orange gefärbt), aufnehmen und dort abbauen. | Bild: Juliane Stettin

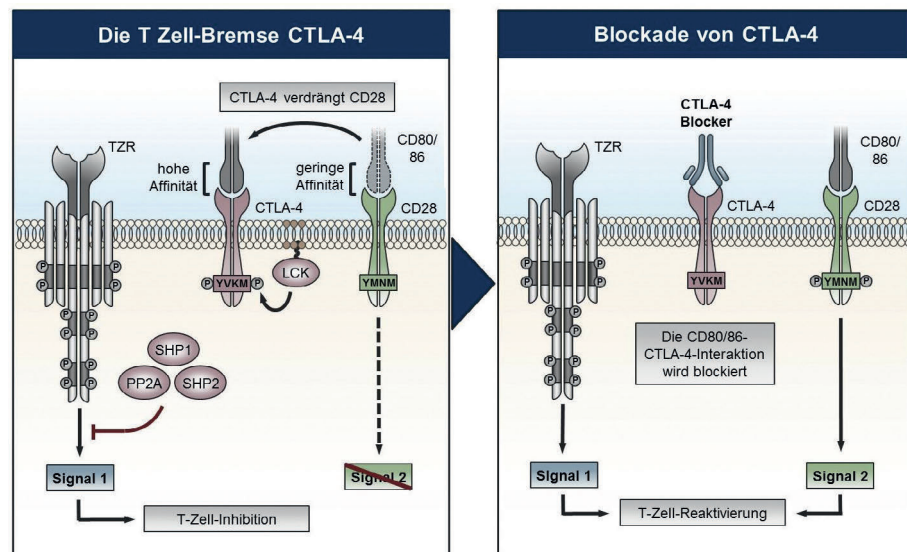


Antigenspezifische Interaktion zwischen T-Zellen (rot) und B-Zellen (grün). | Aufnahme: Lars Philipsen

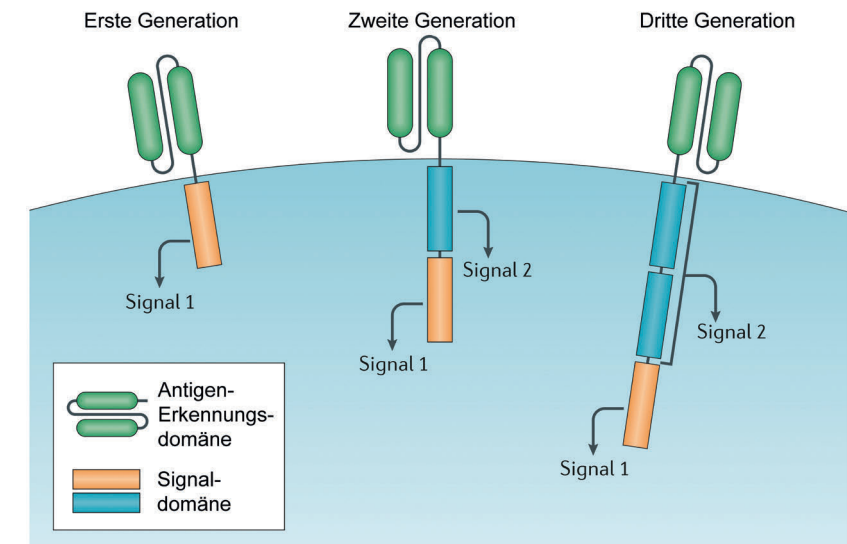
Erfolge in der Krebstherapie

In den frühen 90er Jahren entdeckten der amerikanische Immunologe J.P. Allison und der japanische Immunforscher T. Honjo zwei Moleküle auf der Oberfläche von T-Zellen, die deren Aktivität bremsen. Normalerweise benutzt das adaptive Immunsystem diese beiden Moleküle, **CTLA-4** und **PD-1**, um überschießende T-Zellreaktionen entweder im Lymphknoten (CTLA-4) oder in den peripheren Geweben (PD-1) zu verhindern. Nach fast 30 Jahren intensivster Forschung ist es gelungen, Medikamente zu entwickeln, die diese beiden „Bremsen“ des Immunsystems lösen und so bewirken, dass T-Zellen bösartige Tumoren erfolgreich in Schach halten können. Dieser neuartige Ansatz verschafft vielen, vorher unheilbar kranken Patient*innen, zusätzliche Lebenszeit, die im günstigsten Fall mehrere Jahre betragen kann. Zunächst beim schwarzen Hautkrebs, dem **malignen Melanom**, erfolgreich angewandt, wird

diese neuartige Krebstherapie, die als **Checkpoint-Blockade** oder **Krebsimmuntherapie** bezeichnet wird, inzwischen bei weiteren Krebserkrankungen ebenfalls erfolgreich eingesetzt, beispielsweise bei bestimmten Formen des Lungenkrebses, beim Blasenkrebs und bei bösartigen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Ein Ende dieser Erfolgsstory ist noch lange nicht abzusehen. Für ihre herausragenden wissenschaftlichen Leistungen haben Allison und Honjo 2018 den Medizin-Nobelpreis erhalten. Eine der großen Herausforderungen der immunologischen Forschung ist es nun, herauszufinden, warum nur ein Teil der Patient*innen auf die Krebsimmuntherapie anspricht. Im **SFB 854** beschäftigt sich **Projekt B14** (Seite 44) mit dem CTLA-4 Molekül.



Die Wirkungsweise der CTLA-4-Blockade. | Abbildung: Martin Voss, M.Sc. Immunologie



Die Komposition von CARs. Sie bestehen aus einer Erkennungs- und einer Signaldomäne. Die CARs werden ständig weiterentwickelt. | Quelle: Nature Reviews Clinical Oncology

CAR T cells

Eine weitere Erfolgsgeschichte der Immunforschung ist die Einführung so genannter **CAR T cells** in der Krebstherapie, insbesondere bei Leukämien. **CAR** steht für **Chimeric Antigen Receptor**. Ein CAR ist ein „künstliches“ Molekül, welches gentechnisch so maßgeschneidert wurde, dass es sowohl tumorspezifische Strukturen erkennen als auch T-Zellen aktivieren kann. Diese künstlichen anti-Tumor-Moleküle werden im Labor in die T-Zellen der Erkrankten „eingebaut“. Nachdem sie im Labor vermehrt wurden, erhalten die Patient*innen eine Infusion der entstandenen CAR T cells. Diese attackieren und eliminieren nun mit hoher Präzision die Tumorzellen. Die CAR T cell Therapie wurde 2017 erstmals in den USA für die klinische Anwendung bei bestimmten Blutkrebsformen zugelassen. 2018 erfolgte dann auch die Zulassung in Europa. Weltweit forschen Immunolog*innen daran, CAR T cells für die verschiedensten Tumorerkrankungen herzustellen.

Biologicals

Das rapide wachsende Verständnis der vom Immunsystem gesteuerten Vorgänge erlaubt es zunehmend, mit hoher Präzision zentrale Schaltstellen und Prozesse des Immunsystems medikamentös zu beeinflussen. Meist basiert dies auf der Blockade signalübertragender Rezeptoren oder der Neutralisation immunologischer Botenstoffe. In den letzten Jahren konnten durch diese neuartigen Ansätze entscheidende Erfolge bei der Behandlung immunologisch bedingter Erkrankungen erzielt werden. Beispielhaft seien hier die anti-IL15 Therapie beim Asthma oder die anti-IL17 Therapie bei der Schuppenflechte erwähnt. Die Liste der Immunpharmaka, die derzeit auf klinische Anwendbarkeit getestet werden ist lang und es ist bei dem rapide fortschreitenden Wissen über das Immunsystem kein Ende dieser Entwicklung abzusehen.



WISSENSWERTES ZUM SFB 854

Der **SFB 854** hat am 01.01.2010 seine Arbeit aufgenommen. Vorangegangen war die DFG-geförderte Forschergruppe 521 „**Beeinflussung immunologischer Prozesse durch membran-nahe Signalmoleküle**“ (2003 - 2009, Sprecher: Prof. Dr. med. Burkhard Schraven, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie). Im September 2017 fand die erfolgreiche Begutachtung des Antrages für die 3. (und letzte) Förderperiode des SFB in Magdeburg statt.

Laut DFG-Richtlinien müssen Sonderforschungsbereiche strukturbildende Wirkung an den Hochschulen entfalten. In der Folge des **SFB 854** wurde:

- 1.) Der **Gesundheitscampus Immunologie, Infektiologie und Inflammation (GCI³)** gegründet
- 2.) Der deutschlandweit erste **Masterstudiengang „Immunologie“** in Magdeburg erfolgreich eingerichtet. Die ersten Studierenden haben im Dezember 2018 ihre Masterarbeit erfolgreich verteidigt. Sieben der Studierenden promovieren nunmehr an der OVGU.
- 3.) Das **Else-Kröner Forschungskolleg Magdeburg** erfolgreich bei der Fresenius Stiftung eingeworben (Sprecher: Prof. Dr. med. Thomas Fischer, Klinik für Hämatologie und Onkologie und Prof. Dr. med. Thomas Tüting, Universitäts-hautklinik).
- 4.) Das DFG-geförderte **Graduiertenkolleg 2408 „MALADY“** erfolgreich eingeworben (Sprecher: Prof. Dr. med. Berend Isermann, Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie und Prof. Dr. rer. nat. Michael Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin).

Der SFB 854 in der 3. Förderperiode

Projekte

17	Teilprojekte (10 Area A, 7 Area B)
6	TWIN Projekte (Immuno - Neuro)
1	Zentralprojekt (Bildgebung)
1	Integriertes Graduiertenkolleg
4	Rotationsstellen für Ärzt*innen
1	Umfangreiches Gleichstellungsprojekt

Personal

30	Projektleiter*innen, davon 8 weiblich (27 %)
4	Nachwuchswissenschaftler*innen (Promotion vor weniger als 8 Jahren) als Projektleiter*innen: Dudeck, Müller (<i>ERC Starting Grant</i>), Nishanth, Wang
36.5	DFG-finanzierte Stellen

Finanzen

Budget:	10.4 Mio €
Overheads:	2.3 Mio €

Struktureller Aufbau des Sonderforschungsbereiches 854 der Otto-von-Guericke-Universität

Administration des SFB 854

Sprecher:

Prof. Dr. med. Burkhard Schraven, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie

1. Vizesprecher:

Prof. Dr. rer. nat. Michael Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin

2. Vizesprecher:

Prof. Dr. med. Peter R. Mertens, Klinik für Nieren- und Hochdruckleiden, Diabetologie und Endokrinologie

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. rer. nat. Dunja Bruder, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene

Prof. Dr. rer. nat. Daniela Dieterich, Institut für Pharmakologie

Prof. Dr. med. Thomas Fischer, Klinik für Hämatologie und Onkologie

Prof. Dr. rer. nat. Eckart Gundelfinger, Leibniz-Institut für Neurobiologie (LIN)

Prof. Dr. med. Berend Isermann, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Universität Leipzig

Prof. Dr. rer. nat. Jochen Hühn, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig

Wissenschaftliches Sekretariat:

Dr. rer. nat. Martina Beyrau, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie

SFB-Verwaltung:

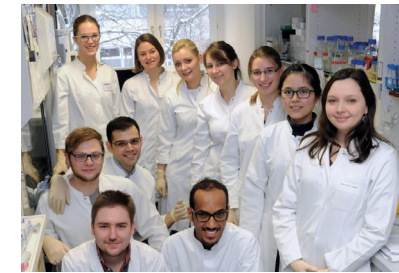
Heike Dömeland, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie



AUSBILDUNG UND NACHWUCHS



*Zukunftsperspektiven: Karrieretage speziell für die Nachwuchswissenschaftler*innen zeigen Karrierewege auf, liefern Denkanstöße für die eigene Zukunft und sind eine weitere Gelegenheit, sich frühzeitig in der Wissenschaftswelt zu vernetzen. | Foto: Melitta Dybiona*



Immunologischer Nachwuchs: Sie sind eine weitere Besonderheit Magdeburgs – die Studierenden des Masterstudiengangs Immunologie. Aus ganz Deutschland und der Welt sind sie nach Magdeburg gekommen um in zwei Jahren optimal auf eine Karriere in der immunologischen Forschung vorbereitet zu werden. | Foto: Melitta Dybiona



Forscherinnen und Forscher von übermorgen: die Promovierenden des SFB 854, beteiligen sich auch regelmäßig an Aktionen wie der "Langen Nacht der Wissenschaft" – denn mit der Rekrutierung von neuem Nachwuchs kann man nicht früh genug anfangen! | Foto: Annekatri Barth



Regelmäßige Klausurtagungen fördern den wissenschaftlichen Austausch unter den Promovierenden. | Foto: Melitta Dybiona

Ohne sie wären die Labore des Sonderforschungsbereiches leer: mehr als 20 Doktorandinnen und Doktoranden arbeiten momentan in den Projekten des **SFB 854**. Sie profitieren davon, dass Immunologie und Entzündungsforschung ein traditioneller Forschungsschwerpunkt Magdeburgs ist und finden hier optimale Bedingungen für ihre Doktorarbeit vor. Das Graduiertenkolleg **MGK 854** bereitet sie darüber hinaus mit zahlreichen Angeboten optimal auf die zukünftige wissenschaftliche Laufbahn vor. Neben Vorlesungen und Workshops in denen wissenschaftliche Methoden – beispielsweise moderne Mikroskopie, Massenspektrometrie oder Literaturrecherche – kompakt vermittelt werden, bieten Angebote wie „Spectacular Speaking“, Schreib- und Präsentations-Workshops die Gelegenheit weitere Schlüsselqualifikationen für die spätere Karriere zu erwerben.



Auch bei den Internationalen Symposien, die der SFB 854 alle vier Jahre organisiert, kommt der Nachwuchs bei Kurzvorträgen und Posterpräsentationen zu Wort. | Foto: Melitta Dybiona



KOMMUNIKATION IST ALLES

Kernthema des **SFB 854** ist die Kommunikation von Immunzellen – doch auch die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Verbund kommunizieren ständig miteinander. Denn Forschung findet heutzutage nicht mehr im stillen Kämmerlein statt, sie lebt vom nationalen und internationalen Austausch. Während regelmäßiger Klausurtagungen diskutieren die Projektleiter*innen und der wissenschaftliche Nachwuchs untereinander ihre Ergebnisse und bahnen den Weg für neue gewinnbringende Kooperationen. Alle vier Jahre lädt der SFB die immunologische Welt zum „Internationalen Symposium“ nach Magdeburg ein. Und im Rahmen der Seminarreihe des **SFB 854** haben seit 2010 schon über 100 renommierte Gäste aus Deutschland und der ganzen Welt in Magdeburg die neuesten Ergebnisse ihrer Forschungen präsentiert und mit den SFB-Mitgliedern diskutiert.



Alle Sprecherinnen und Sprecher des 2. Internationalen Symposiums „Molekulare Organisation der Immunzell-Kommunikation“, Herrenkrug Parkhotel, November 2015. | Foto: Melitta Dybiona



Zuhörerinnen beim Frauenkarrieretag, den der SFB 854 mit organisiert hat, Leibniz-Institut für Neurobiologie, Juni 2016. | Foto: Melitta Dybiona

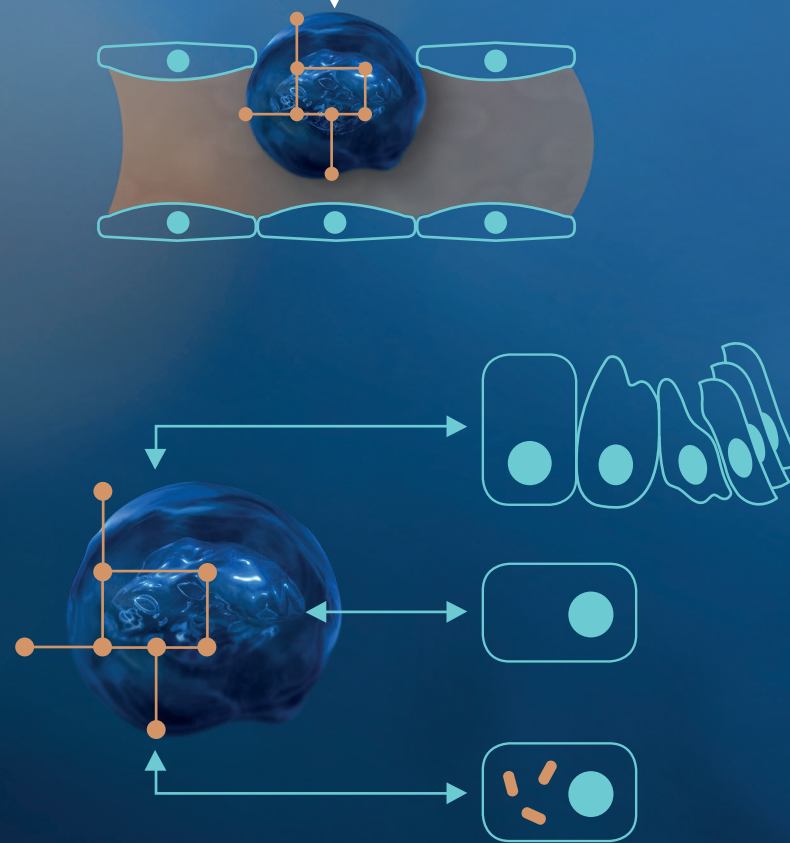
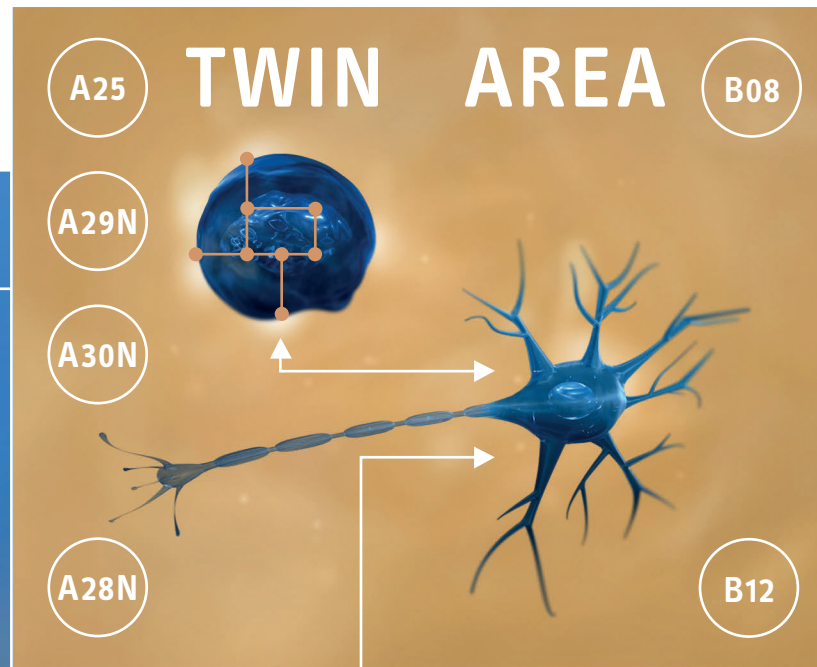
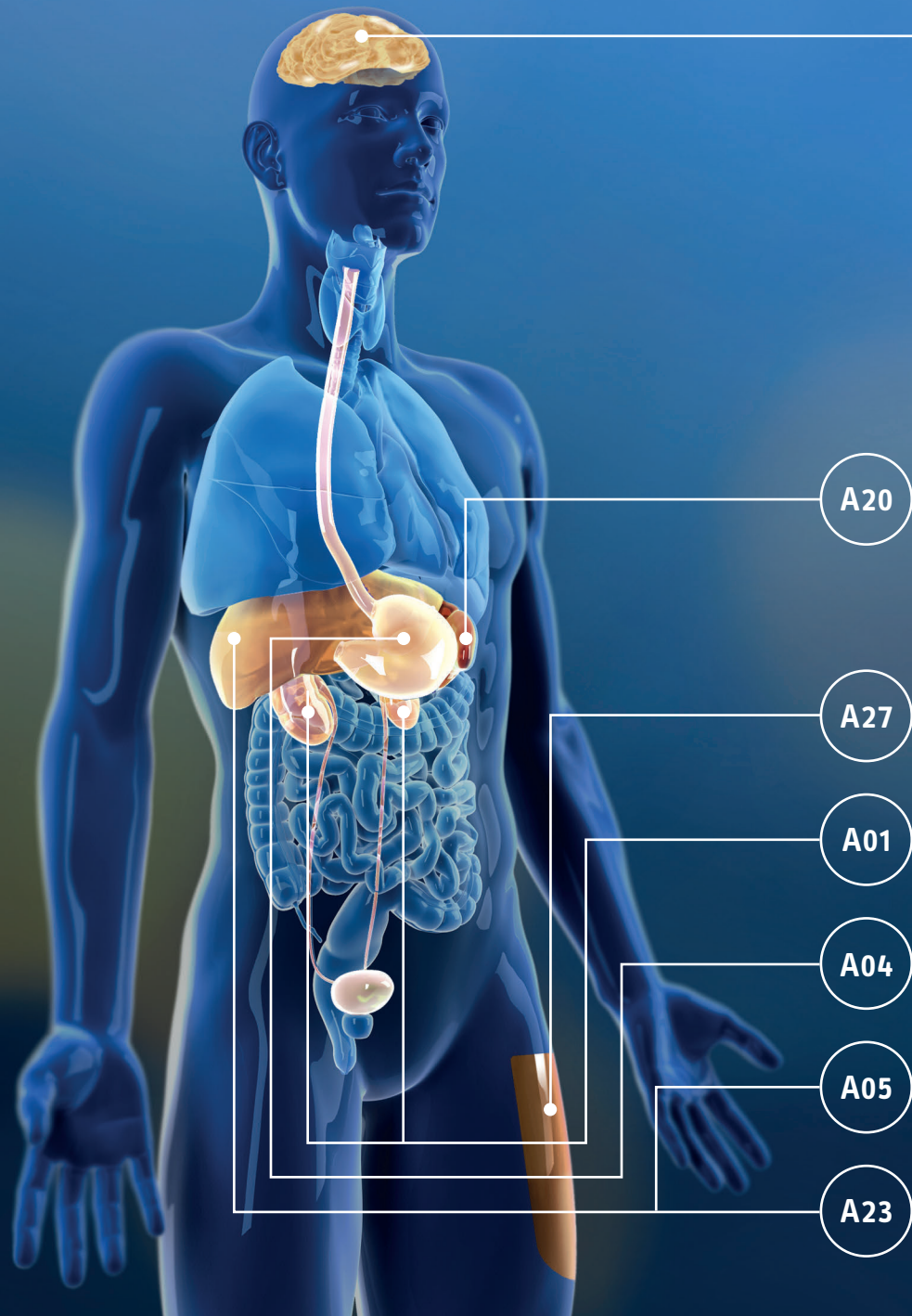


Das Highlight des 2. Internationalen Symposiums: der Keynote-Vortrag von Prof. Dr. Arthur Weiss, University of California, San Francisco, einem der weltweit führenden T-Zell Immunologen. | Foto: Melitta Dybiona

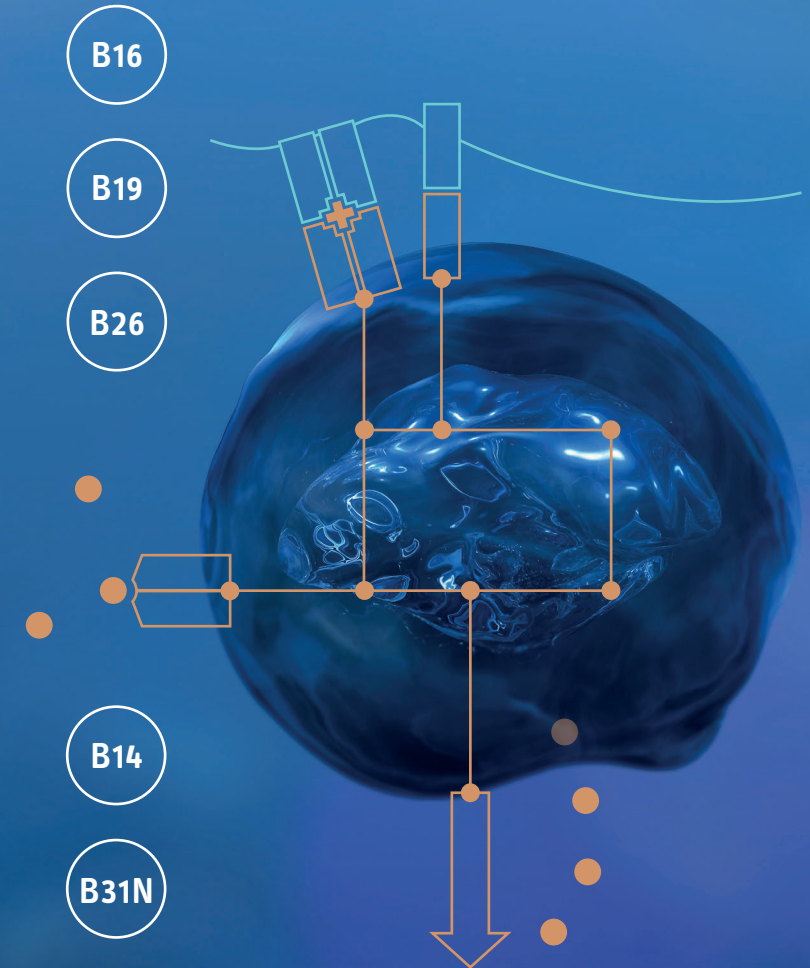


Weichen stellen für die dritte Förderperiode: Klausurtagung in Quedlinburg, November 2016. | Foto: Britta Bahnmann

RESEARCH AREA A



RESEARCH AREA B

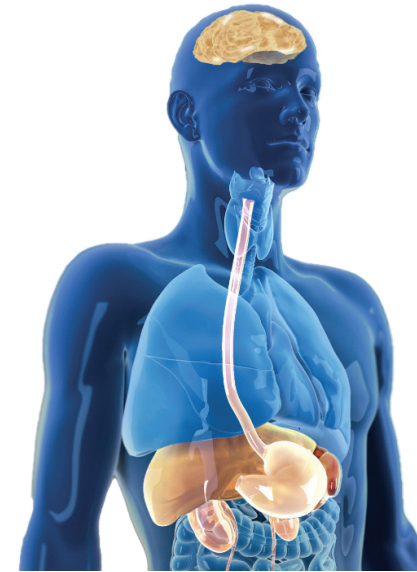




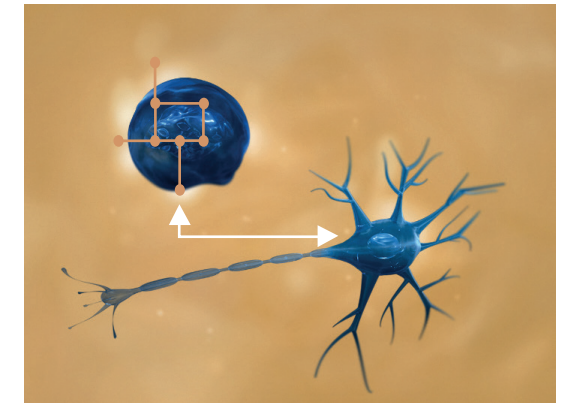
DIE TEILPROJEKTE DES SFB 854

Im **SFB 854** gibt es insgesamt 18 Projekte. Sie alle befassen sich mit Aspekten der zellulären Kommunikation im Immunsystem. Jedoch lassen sich die Projekte, wie in der grafischen Übersicht gezeigt, in drei Teilbereiche oder Research Areas gliedern.

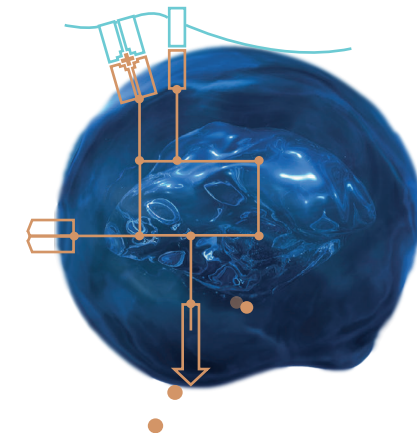
Die **Research Area A** beinhaltet insgesamt zehn Projekte, die sich mit organspezifischen Immunfunktionen befassen. Hier geht es insbesondere um das zelluläre und molekulare Wechselspiel zwischen zwei Komponenten. Zum einen organständigen, das heißt in Organen ansässigen, oder in Organe eingewanderte Immunzellen und zum anderen der organspezifischen Umgebung. Dieses Wechselspiel untersuchen die zehn Teilprojekte im Rahmen von akuten oder chronischen Entzündungsprozessen sowie bösartigen Erkrankungen.



Die **TWIN-Area** des **SFB 854** beinhaltet sechs Projekte aus den Bereichen A und B, die sich an der Schnittstelle der beiden Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät, Immunologie und Neurobiologie, bewegen. In diesen Projekten wird zum Beispiel erforscht, wie Infektionen des Gehirns vom Immunsystem des zentralen Nervensystems (ZNS) kontrolliert werden, wie sich post-traumatischer Stress auf die Funktion des Immunsystems auswirkt und wie signalübertragende Moleküle des ZNS die Funktion von beispielsweise T- und B-Zellen beeinflussen.



Die **Research Area B** wird von insgesamt sieben Projekten gebildet, die sich vorwiegend mit den molekularen Mechanismen der Signaltransduktion in der wichtigsten Population des Immunsystems, den T-Zellen, beschäftigen. Die Wissenschaftler*innen untersuchen, wie auf der Molekülebene ein Signal in einer Zelle ausgelöst wird und wie es dann innerhalb der Zelle weitergeleitet und verarbeitet wird. Neben den klassischen Methoden der Molekular- und Zellbiologie kommen in diesem Bereich auch neue mikroskopische Ansätze zum Einsatz. Darüber hinaus nutzen die Forscher*innen mathematische Modellierungen zur systematischen zellulären und subzellulären Netzwerkanalyse.



Eine Schlüsselrolle im **SFB 854** kommt, wie der Name schon sagt, dem **Zentralprojekt Z01** zu. Es stellt dem Sonderforschungsbereich eine umfangreiche Palette an bildgebenden und mikroskopischen Verfahren zur Projektbearbeitung zur Verfügung. Dabei profitieren die anderen Projekte sowohl von der hervorragenden technischen Ausstattung als auch von der langjährigen Expertise der Wissenschaftler*innen im **Projekt Z01**.



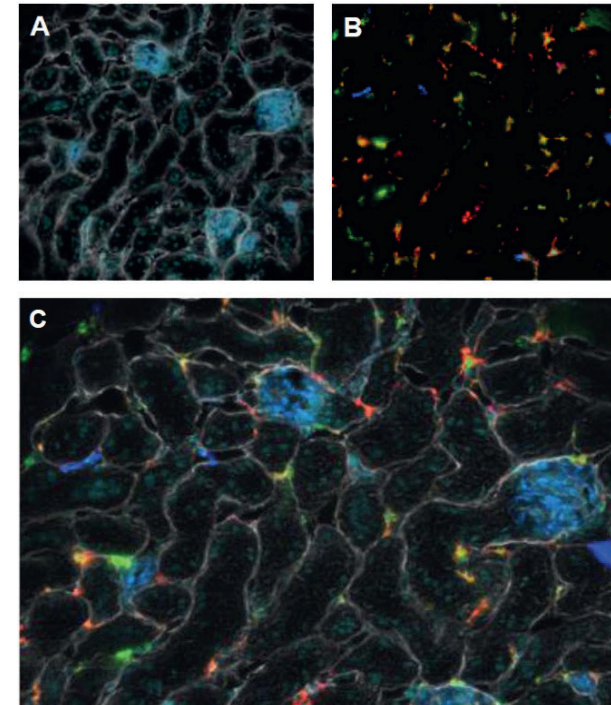
A01

WIE KÄLTESCHOCKPROTEINE ENTZÜNDUNGEN BEEINFLUSSEN

INFLUENCE OF COLD SHOCK Y-BOX (YB) PROTEIN-1
ON MONOCYTIC ACTIVATION AND INFLAMMATORY
KIDNEY DISEASES



Prof. Dr. med. Peter R. Mertens
Universitätsklinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten,
Diabetologie und Endokrinologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13236
E-Mail: peter.mertens@med.ovgu.de



Lokale und eingewanderte Immunzellen bilden ein Netzwerk in der Niere. Mit einem besonderen Verfahren haben wir dies im SFB 854 untersucht: auf einem Schnitt durch ein tiefgefrorenes Nierenstück werden sequentiell Antikörper aufgetragen und analysiert. Die Überlagerung der Aufnahmen ergibt ein komplexes Bild der Nierenstrukturen und der Immunzellen. Ein bedeutender Befund ist die Lokalisation von antigen-präsentierenden Zellen (hellgrün), die von myeloiden Zellen (blau) und Makrophagen (rot) umgeben sind. Als blaue Zellansammlungen sind Nierenkörperchen erkennbar, in denen Blut aufgearbeitet wird und der Urin seinen Ursprung findet.

Den meisten ist wohl klar, dass eine wichtige Funktion der menschlichen Nieren die Ausscheidung von Substanzen über den Harn ist. Doch die beiden kleinen Organe erfüllen zahlreiche weitere wichtige Funktionen: sie regulieren den Wasserhaushalt und den Blutdruck, kontrollieren den Elektrolyt- und den Säure-Basen-Haushalt und produzieren Hormone. Entzündungen der Nieren – vor allem in den Industrienationen durch Diabetes und Bluthochdruck begünstigt – sind eine häufige Ursache für ein chronisches Nierenversagen. Und versagen die Nieren, ist man letztlich auf regelmäßige Dialysen oder eine Nierentransplantation angewiesen.

Aus diesem Grund interessiert sich **Projekt A01** für das Kälteschockprotein YB-1 (Y-box binding protein-1, siehe Infobox). Es spielt eine Schlüsselrolle bei der Regulation von Entzündungsprozessen in der Niere. Denn hier kommt alles ganz auf die Balance an. Die Zellen des Immunsystems müssen die Nieren genauso überwachen wie andere Organe des Körpers, um beispielsweise Viren und Bakterien zu eliminieren oder Proteinablagerungen zu entfernen. Doch dieser Prozess darf nicht aus dem Ruder laufen

und in eine chronische Entzündung umschlagen, bei der Wellen von Immunzellen in die Niere einwandern und das Nierengewebe selbst irreversibel schädigen. Stattdessen müssen Entzündungen kontrolliert abklingen und im Anschluss Reparaturprozesse einsetzen. YB-1 ist ein äußerst vielseitiges Wort in der "Sprache der Zellen". Es kann einerseits vielfältige Effekte im Inneren von Zellen verursachen, andererseits kann es auch sezerniert, das heißt von Zellen in die Umgebung abgegeben werden, und dient dann als Lock- und Botenstoff für umgebende Zellen.

Meine Gruppe konnte bereits zeigen, dass genetisch modifizierte Mäuse, die kein YB-1 produzieren, weniger anfällig für Entzündungen der Nieren sind. Entfernt man YB-1 allerdings selektiv nur aus bestimmten weißen Blutkörperchen (Monozyten, Granulozyten und Makrophagen) kommt es zu einer stärkeren Einwanderung von Entzündungszellen in die Nieren und einer vermehrten Schädigung der Nieren.

Wir wollen diese – auf den ersten Blick widersprüchlich aussehenden – Beobachtungen auf der molekularen Ebene verstehen. Denn die Erkenntnis, wie genau Kälteschockproteine wie YB-1 Entzündungsreaktionen beeinflussen und modellieren, ist entscheidend, um langfristig medikamentös in diese Vorgänge eingreifen zu können.

» WAS SIND KÄLTESCHOCKPROTEINE?

Kälteschockproteine sind eine Familie von evolutionär konservierten RNA/DNA-bindenden Proteinen. Sie sind an der Regulation und dem Ablesen von Genen und an der Zellteilung beteiligt. Sie steuern Immunantworten, indem Immunzellen durch sie an Entzündungsherde gelockt werden. Besonders Fresszellen (Makrophagen) sind durch Kälteschockproteine reguliert und bei Wundheilungsvorgängen spielen sie ebenso eine Rolle wie bei der Abwehr von Erregern.



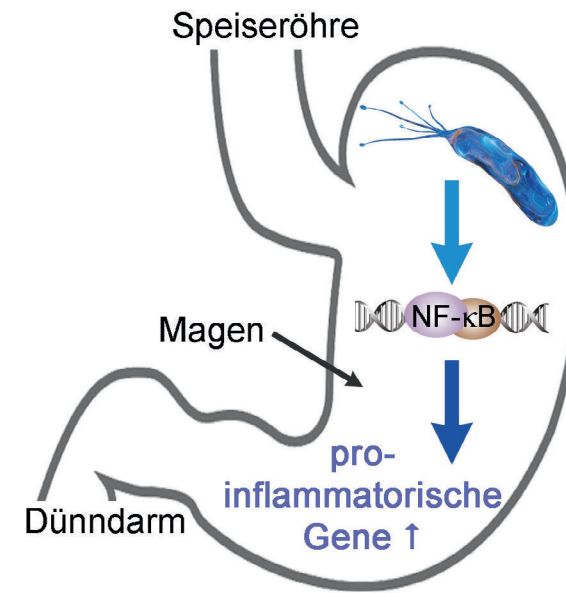
A04

WIE HELICOBACTER PYLORI UNS MANIPULIERT

HELICOBACTER PYLORI TYPE IV SECRETION
SYSTEM-DIRECTED NF-κB MEMBRANE-PROXIMAL SIGNALING



Prof. Dr. rer. nat. Michael Naumann
Institut für Experimentelle Innere Medizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13227
E-Mail: naumann@med.ovgu.de



Die Kolonisation der Magenschleimhaut durch den Mikroorganismus *Helicobacter pylori* führt zur Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-κB in Magenepithelzellen. Infolge der Infektion durch *H. pylori* werden pro-inflammatorische Gene aktiviert, die meist eine symptomlose Entzündung auslösen. Akute Entzündungen, die unter Einfluss von Ernährungsgewohnheiten und genetisch bedingter Krankheitsanfälligkeit entstehen, können sich mitunter auch zu chronischen Entzündungen sowie Krebserkrankungen entwickeln.

hen. Ein genaueres Verständnis davon, wie *H. pylori* genau in die Kommunikation der Magenschleimhautzellen eingreift und sie zu seinem Vorteil verändert, könnte zu neuen therapeutischen Angriffspunkten zur Behandlung von Magenkrankungen aufzeigen. Zum anderen lassen sich möglicherweise Biomarker identifizieren, die dabei helfen beispielsweise aus Biopsie-Materialien von Magengeschwüren vorherzusagen, wie hoch das Risiko für den Patienten ist, Magenkrebs zu entwickeln.

» HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori ist ein Gram-negatives Bakterium, welches die Schleimhaut des menschlichen Magens besiedelt und das Risiko für die Entstehung von Magengeschwüren und Magenkrebs erhöht (siehe Infobox). Obgleich die menschlichen Schleimhautzellen eine physische Barriere für Mikroorganismen darstellen, gelingt es den Keimen unterschiedliche molekulare Prozesse und somit die Kommunikation in den Zielzellen zu beeinflussen. Ein wichtiger Signalprozess, der durch die Bakterien stimuliert wird, führt zur Aktivierung von NF-κB, einem Transkriptionsfaktor der maßgeblich an der Aktivierung anderer Faktoren beteiligt ist (siehe Infobox zu A23). Insbesondere werden von NF-κB zahlreiche Gene von Botenstoffen (Chemokine und Cytokine) reguliert, die zum einen der Abwehr von Mikroorganismen dienen, aber bei Fehlregulation zur Entstehung einer chronischen Entzündung beitragen. **Projekt A04** konnte bereits viele Einzelheiten dieses Vorgangs aufklären und auch einige neue Erkenntnisse zur Bedeutung von einer Gruppe von menschlichen Enzymen gewinnen, doch es bleiben noch zahlreiche offene Fragen, denen wir in diesem Projekt nachge-

H. pylori ist ein äußerst erfolgreiches Bakterium. Epidemiologischen Schätzungen zufolge ist weltweit etwa jeder zweite Mensch mit *H. pylori* infiziert. Die Infektion geschieht fast ausschließlich im Kleinkindalter, besteht meist lebenslang und führt mitunter zu einer chronischen Entzündung des Magens. Bei circa 80 % aller infizierten Menschen bestehen keine Symptome für eine chronische Entzündung, die somit unbemerkt bleibt. Durch das Zusammenspiel unterschiedlicher Risikofaktoren können aus einer latenten chronischen Entzündung für die Patienten jedoch auch schwerwiegende Folgen entstehen, die von Magengeschwüren bis hin zu Magenkrebs reichen. Bösartiger Magenkrebs (das so genannte Adenokarzinom), ist die dritthäufigste krebserkrankte Todesursache und etwa 1.000.000 Menschen erkranken jährlich weltweit daran. 1994 wurde *H. pylori* als Risikofaktor für die Entstehung von Magenkrebs beschrieben und im Jahr 2005 der Nobelpreis für Medizin und Physiologie für die Aufdeckung dieses Zusammenhangs vergeben.



A05

KLEINE MODIFIKATIONEN – GROSSE WIRKUNG

PLASTICITY AND CELL TYPE-SPECIFIC FUNCTIONS OF OTUB1 IN INFECTION

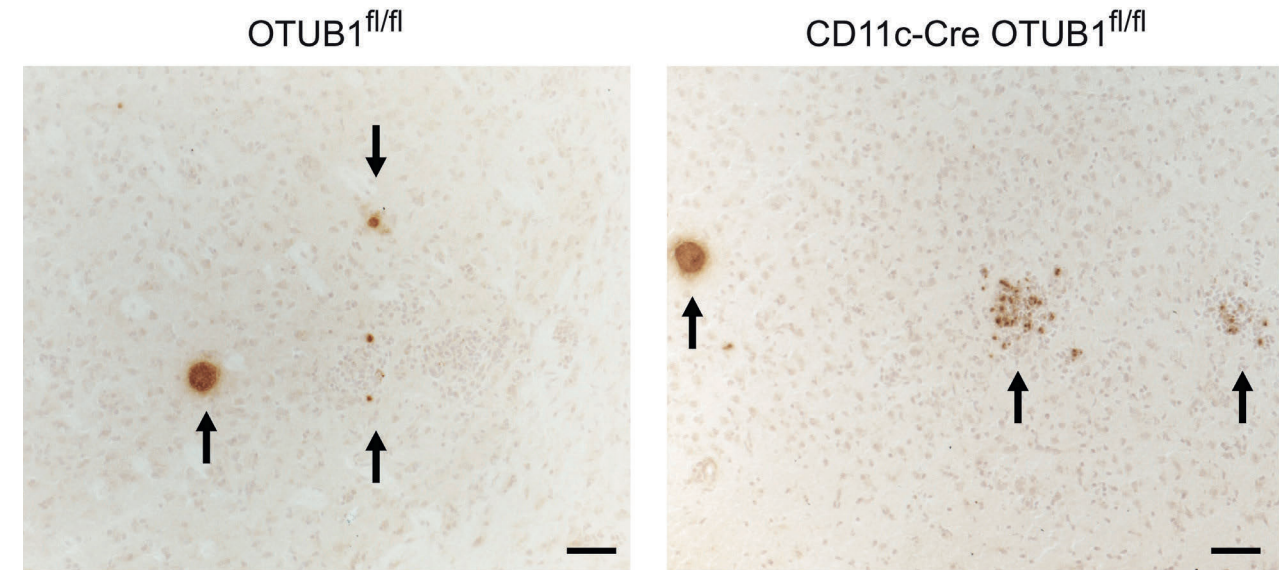
Projektleitung



Prof. Dr. med. Dirk Schlüter
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Tel.: 0511/532-6769
E-Mail: schlueter.dirk@mh-hannover.de



Prof. Dr. rer. nat. Michael Naumann
Institut für Experimentelle Innere Medizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13227
E-Mail: naumann@med.ovgu.de



Immunohistochemische Färbung für *T. gondii*: Bei einer Infektion von Kontrollmäusen (*OTUB1^{fl/fl}*) mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii* wird innerhalb von wenigen Stunden die *OTUB1*-Expression in Dendritischen Zellen induziert, was zu einer effizienten Kontrolle der braun markierten Parasiten im Gehirn 30 Tage nach Infektion führt. Hingegen können Mäuse denen *OTUB1* in Dendritischen Zellen fehlt (*CD11c-Cre OTUB1^{fl/fl}*) die Vermehrung des Erregers im Gehirn nicht effizient verhindern.

Infektionen sind eine fortwährende Bedrohung für Menschen und können innerhalb weniger Stunden zu einer schweren Erkrankung führen. Um dies zu verhindern, muss das Immunsystem Infektionserreger sehr schnell erkennen und eine schützende Immunantwort initiieren. Andererseits darf das Immunsystem auch nicht überreagieren, da der oder die Infizierte sonst durch das Immunsystem geschädigt werden könnte. Sowohl die schnelle Initiierung als auch die Begrenzung einer Immunantwort werden entscheidend durch posttranslationale Modifikationen wie Phosphorylierung und Ubiquitinierung (siehe Infobox) von Signalproteinen vermittelt.

Unser Team untersucht die Funktion von Ubiquitinierungen und Deubiquitinierungen als Regulatoren von Infektionserkrankungen wie der parasitären Toxoplasmose und der bakteriellen Listeriose. Wir konnten zeigen, dass die Deubiquitinasen (DUBs) CYLD, A20 und OTUB1 wichtige Regulatoren dieser Infektionen sind. Unsere aktuellen Untersuchungen belegen, dass die Funktion dieser DUBs sowohl zeitlich begrenzt als auch zelltypspezifisch ist. Faszinierend ist, dass eine spezifische Expression von OTUB1 in Dendritischen Zellen innerhalb der ersten Stunden nach Infektion mit Toxoplasmen notwendig ist, um Wochen später die chronische Infektion im Gehirn kontrollieren zu können, das heißt zu einem Zeitpunkt, an dem Dendritische Zellen keine essentielle Funktion mehr haben. Wir arbeiten intensiv an der komplexen Funktion von DUBs im Immunsystem, um neue therapeutische Optionen bei Infektionen zu entwickeln.



» POSTTRANSLATIONALE MODIFIKATIONEN UND DEUBIQUITINIERENDE ENZYME (=DUBs)

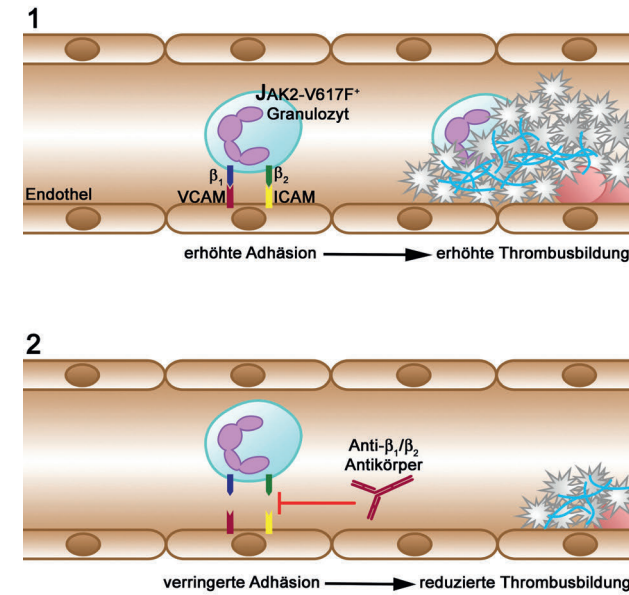
Proteine bestehen aus langen Ketten von Aminosäuren. Werden nach der Herstellung dieser Aminosäureketten in der Zelle noch weitere chemische Verbindungen an einzelne Stellen der Proteine angehängt, spricht man von posttranslationalen Modifikationen. In einer Zelle sind zu jedem Zeitpunkt hunderte von Proteinen ubiquitiniert. Die Bindung von Ubiquitin-Molekülen an Proteine der intrazellulären Kommunikation verändert die Funktion dieser Proteine und bewirkt zum Beispiel den Abbau oder eine gesteigerte Aktivität der Proteine. Der Prozess der Ubiquitinierung ist reversibel, da Deubiquitinasen Ubiquitin von Proteinen abspalten können. Das dynamische Wechselspiel von Ubiquitinierung und Deubiquitinierung ist also ein wichtiger Regulator in Immunzellen. Fehler in diesem System, beispielsweise durch Mutationen in Zellen, können zu einer abgeschwächten Immunantwort, oder auch zu Autoimmunerkrankungen und Krebs führen. Daher wird in **Projekt A05** intensiv über die biologische Funktion von Deubiquitinasen als Regulatoren von Immunantworten geforscht.



A20

WARUM EINE KLEINE MUTATION DAS BLUT STOCKEN LÄSST

ABERRANT ACTIVATION OF β_1 AND β_2 INTEGRINS ON LEUKOCYTES IN
JAK2-V617F MUTATED DISEASE



(1) Neutrophile Granulozyten, die JAK2-V617F exprimieren, zeigen eine erhöhte Aktivierung von β_1 und β_2 Integrinen, was zu einer erhöhten Adhäsion und Thrombusbildung führt (blau: Fibrin, hellgrau: Blutplättchen). (2) Antikörper, die β_1 und β_2 Integrine neutralisieren, reduzieren die Adhäsion von Neutrophilen Granulozyten und führen zu einer verringerten Thrombusbildung.

Unsere Pläne gehen jedoch über das Erklären hinaus. Auf Basis der neuen Erkenntnisse möchten wir nun neue und vor allem spezifische Therapien für PV entwickeln. Dazu werden wir in Mäusen, die die JAK2-V617F Mutation und ähnliche Symptome wie die menschlichen Patient*innen aufweisen, untersuchen, ob sich durch eine Hemmung der β_1 und β_2 Integrine das Thromboserisiko, die vergrößerte Milz und die Entzündungsreaktion verringern lassen. Zusammen mit dem **Projekt Z01** werden wir dazu auch hauchdünne Schnitte der Milzen unbehandelter und behandelter Mäuse anfertigen um die Interaktionen zwischen Milz- und Immunzellen zu untersuchen. Langfristiges Ziel ist es also, die überaktivierten, klebrigen Immunzellen spezifisch daran zu hindern, Blutgefäße zu verstopfen, in die Milz zu wandern und zu viele Entzündungsbotenstoffe zu produzieren.

» POLYZYTHÄMIA VERA (PV)

Patient*innen, die an Polyzythämia vera (PV, siehe Infobox) leiden, haben ein stark erhöhtes Risiko eine Thrombose, also den Verschluss eines Blutgefäßes, zu erleiden. Da die molekularen Ursachen für die Entwicklung von Thrombosen weitgehend unklar sind, stehen keine spezifischen Therapien zur Verfügung, und genau hier setzt **Projekt A20** an. Wir haben im Rahmen des **SFB 854** bereits herausgefunden, dass bei der PV durch die JAK2-V617F Mutation, die bei 95 % der Betroffenen vorhanden ist, bestimmte Oberflächenproteine auf Granulozyten (weiße Blutkörperchen), sogenannte β_1 und β_2 Integrine aktiviert werden. Die Zellen werden dadurch gewissermaßen sehr klebrig – statt im Blutstrom durch den Körper zu patrouillieren heften sie sich an den verschiedensten Stellen an, und verursachen dadurch eine Vielzahl von Problemen. Außerdem konnten wir zeigen, dass in Patient*innen mit dieser Mutation große Mengen des Zytokins CXCL10 produziert werden. Zytokine sind Botenstoffe des Körpers, die Entzündungsreaktionen befeuern können. Diese Erkenntnisse könnten also das hohe Thromboserisiko, die vergrößerte Milz und die Entzündungssymptome erklären.

PV ist eine Form von Blutkrebs. Durch eine Überproduktion ist die Anzahl der weißen und roten Blutkörperchen und der für die Gerinnung zuständigen Blutplättchen bei Betroffenen stark erhöht. Häufige Symptome sind eine Vergrößerung der Milz, Blutungen und Entzündungssymptome wie Fieber, nächtliches Schwitzen, starker Juckreiz und erhöhte Entzündungsmarker im Blut. Zudem haben die Patient*innen ein stark erhöhtes Thromboserisiko. In 95 % der Patient*innen ist eine aktivierende Mutation der JAK2 Kinase in den Blutzellen nachweisbar. Durch die Hemmung von JAK2 mittels kleiner Moleküle (small molecules) kann ein Teil der Symptome verbessert werden, gesucht werden aber wirkungsvollere spezifische Therapien.





A23

VON REGULATOREN UND INHIBITOREN – DIE VIELEN AUFGABEN VON I κ B_{NS}

THE ROLE OF THE ATYPICAL NF- κ B INHIBITORY
PROTEIN I κ B_{NS} IN EFFECTOR CELLS

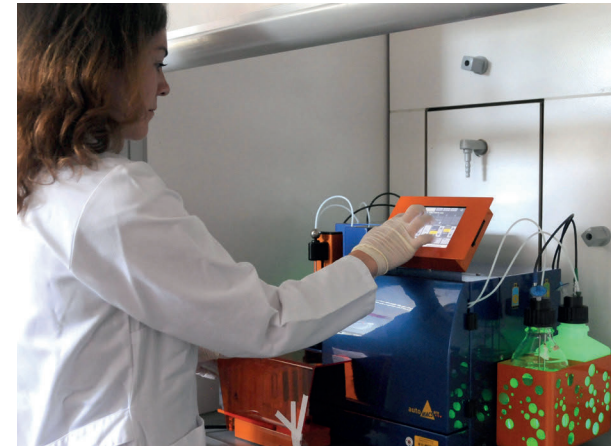
Projektleitung



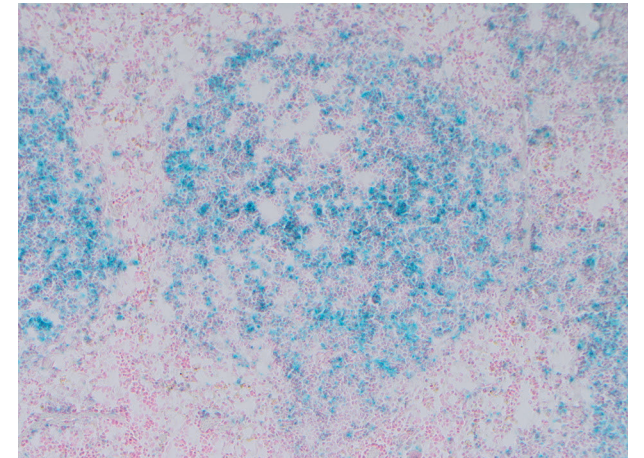
Prof. Dr. rer. nat. Dunja Bruder
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13374
E-Mail: dunja.bruder@med.ovgu.de



Prof. Dr. rer. nat. Ingo Schmitz
Lehrstuhl für Molekulare Immunologie
Ruhr-Universität Bochum
Tel.: 0234/32-21111
E-Mail: ingo.schmitz@rub.de



Sarah Frentzel, Doktorandin im Projekt A23, reinigt im Labor Zellen magnetisch auf. | Foto: Melitta Dybiona



Expression von I κ B_{NS} (blau) in der Milz einer Reporter-Maus.

Auch **Projekt A23** interessiert sich für NF- κ B - mit vollem Namen "nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells". Dieser sperrige Name steht für einen Transkriptionsfaktor (siehe Infobox), der für die Entwicklung und für zahlreiche Funktionen von Immunzellen entscheidend ist. Er reguliert beispielsweise die Vermehrung von Immunzellen, ihr Überleben und die Bildung von Entzündungsbotenstoffen. Genau aus diesem Grund wird die Aktivität von NF- κ B genauestens kontrolliert und reguliert. Diese wichtige Funktion erfüllen I κ B Proteine (inhibitors of NF- κ B).

Wir konnten mit unseren Teams bereits eine ganze Reihe von Funktionen der I κ B Proteine aufklären, vor allem für I κ B_{NS}, ein wenig charakterisiertes, ungewöhnliches I κ B Protein. Beispielsweise konnten wir zeigen, dass Knockout-Mäuse, denen I κ B_{NS} fehlt, vor Infektionen mit *Listeria monocytogenes* Bakterien, die häufig für Lebensmittelinfektionen verantwortlich sind, geschützt sind. In den Knockout-Mäusen war die Bildung von Entzündungsbotenstoffen stark verringert, was auf eine wichtige Rolle von I κ B_{NS} in Zellen der angeborenen Immunantwort, vor allem Makrophagen, Neutrophilen und NK Zellen, hindeutet. Und auch eine Infektion mit den Erregern der Grippe, Influenza A Viren, überstanden die Mäuse, denen I κ B_{NS} fehlt, besser. Ihre Lungen waren drei Wochen nach der Infektion weniger geschädigt. Eine weitere Schlüsselrolle für I κ B_{NS} im Immunsystem fanden wir in regulatorischen T-Zellen, die überschießende Immunreaktionen und somit Autoimmunerkrankungen verhindern.

Diese und zahlreiche weitere Funktionen von I κ B_{NS} im Immunsystem werden wir in der Zukunft weiter untersuchen, um dem Wirken des Drahtziehers I κ B_{NS} auf die Schliche zu kommen und herauszufinden, ob und wie man sich seine Wirkungen therapeutisch zu Nutzen machen könnte.

» TRANSKRIPTIONSFAKTOREN

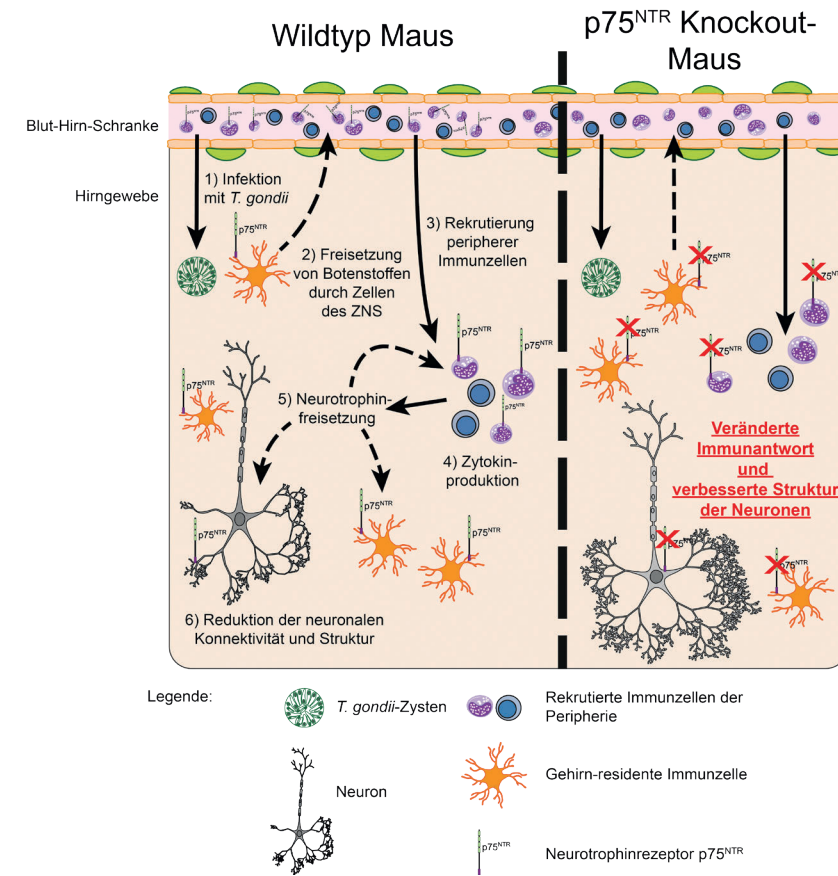
Proteine sind die aus Aminosäuren aufgebauten Makromoleküle, die unseren Zellen Struktur verleihen und als molekulare Maschinen vielfältigste Aufgaben erfüllen. Die Baupläne für ihre Herstellung liefert die im Zellkern enthaltene Erbinformation, die DNA. Bevor diese in Protein übersetzt werden kann, wird allerdings in einem als Transkription bezeichneten Vorgang erst einmal RNA hergestellt, aus der dann durch Translation die verschiedensten Proteine hergestellt werden. Transkriptionsfaktoren sind entscheidende Regulatoren dieser Vorgänge, denn sie binden an die DNA, steuern die Transkription ganz bestimmter Proteine und bestimmen dadurch letztlich, welche Proteine die Zelle herstellt.



A25

NEUROTROPHINE - BOTENSTOFFE FÜR GEHIRN UND IMMUNSYSTEM

NEUROTROPHIN MEDIATED SIGNALING PATHWAYS COMMON TO THE IMMUNE AND THE NERVOUS SYSTEM: ACUTE AND LONG-TERM EFFECTS IN A MODEL OF CHRONIC CNS INFECTION



Veränderter Verlauf der Neuroinflammation in p75^{NTR} Knockout-Mäusen. Passiert der Erreger *T. gondii* die Blut-Hirn-Schranke (1), wird er von den Immunzellen des Gehirns registriert, welche daraufhin Botenstoffe freisetzen (2). Diese rekrutieren Immunzellen aus den Blutgefäßen in das Gehirn (3), die dann zur Produktion von Zytokinen beitragen, welche zur Abwehr des Parasiten benötigt werden (4). Dabei kommt es ebenfalls zur Ausschüttung von Neurotrophinen (5), welche einen negativen Einfluss auf die neuronale Struktur haben (6). Fehlt der Neurotrophinrezeptor p75^{NTR} (rechter Teil der Abbildung) im Verlauf einer Toxoplasmose, so zeigen die rekrutierten Immunzellen eine andere Aktivität und die Struktur der Neuronen bleibt erhalten.

Als Neurotrophine bezeichnet man die Botenstoffe des zentralen Nervensystems (ZNS), welche vor allem bei der Entstehung des Gehirns eine tragende Rolle spielen. Neurotrophine unterstützen im noch jungen Gehirn die korrekte Entwicklung und Vernetzung von Neuronen und fördern auch im Alter das Überleben der Nervenzellen. Interessanterweise befinden sich die Rezeptoren der Neurotrophine nicht nur auf den Zellen des ZNS, sondern auch auf den Zellen des Immunsystems. **Projekt A25** erforscht die Rolle der Neurotrophine im Immunsystem am Modell einer durch Infektion ausgelösten Neuroinflammation (also einer Entzündung des ZNS) in der Maus. Hierbei arbeiten die Forscher*innen mit dem Erreger *Toxoplasma gondii*, welcher beim Menschen zur weit verbreiteten Krankheit Toxoplasmose führt.

Der Mechanismus, wie die Neurotrophine und deren Rezeptoren die Eigenschaften der Immunzellen im ZNS beeinflussen und steuern ist noch immer nicht vollständig aufgeklärt. Daher ist es unser langfristiges Ziel, die Wirkungsweisen der Neurotrophine besser zu verstehen. Mit dem gewonnenen Wissen sollen dann auch neue Immun-Therapeutika gegen Toxoplasmose entwickelt werden.

» TOXOPLASMA GONDII

T. gondii ist ein weit verbreiteter, parasitärer Erreger, der bei etwa 50 % der deutschen Bevölkerung nachweisbar ist. Üblicherweise geht von einer Toxoplasmose kein Gesundheitsrisiko aus, aber eine Infektion mit *T. gondii* kann während der Schwangerschaft oder bei einem beeinträchtigten Immunsystem zu schwerwiegenden Symptomen führen. Der Parasit kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und dadurch das Gehirn infizieren, wo er bis zum Lebensende in Form von Zysten verbleibt. Sehr interessant sind die Ergebnisse jüngster Studien, die einen Zusammenhang zwischen chronischer Toxoplasmose und Schizophrenie sowie Verhaltensänderungen zeigen konnten, weshalb dieser Aspekt vermehrt in den Fokus der Forschung rückt.

Projektleitung



Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Dunay
Institut für Inflammation und Neurodegeneration
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13088
E-Mail: ildiko.dunay@med.ovgu.de



Prof. Dr. rer. nat. Martin Korte
Arbeitsgruppe Neuroinflammation und Neurodegeneration
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Tel.: 0531/391-3220
E-Mail: m.korte@tu-bs.de



A27

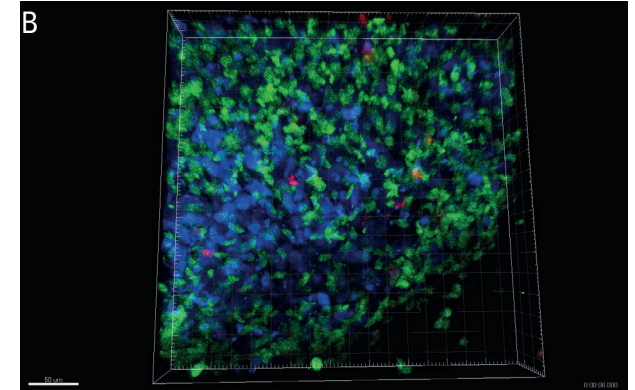
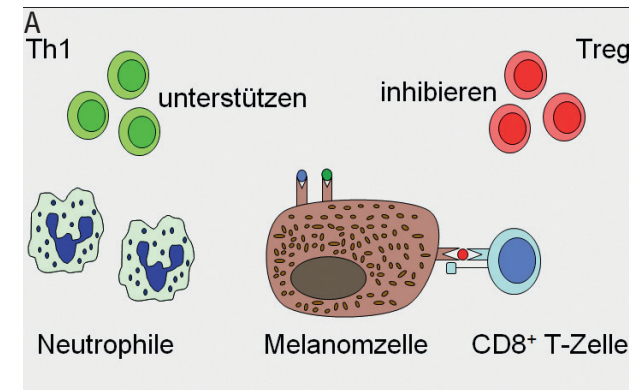
WIE IMMUNZELLEN HAUTKREBS BEKÄMPFEN

LOCAL CONTROL OF CD4⁺ T CELL FUNCTIONS IN MELANOMA

Projektleitung



Prof. Dr. med Thomas Tüting
Universitätshautklinik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-15249
E-Mail: thomas.tueting@med.ovgu.de



A: Immunzellpopulationen, die im Zentrum des Projekts A27 stehen. Für das Abtöten der bösartigen Melanomzellen sind die zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen wichtig. Die CD8⁺ T-Zellen werden einerseits durch die CD4⁺ Th1-Zellen im Killing unterstützt, andererseits durch regulatorische T-Zellen (Treg) inhibiert. Neutrophile Granulozyten können sowohl unterstützend als auch inhibierend auf die CD8⁺ T-Zellen einwirken. Ziel des Projekts A27 ist es, das zeitliche und örtliche Zusammenspiel der verschiedenen Immunzellpopulationen im Rahmen der Melanomabwehr zu verstehen. B: Mikroskopische Standbild-Aufnahme eines Kurzfilms, die die Interaktion von grün fluoreszierenden T-Zellen, rot fluoreszierenden neutrophilen Granulozyten und blau fluoreszierenden Melanom-Zellen im lebenden Gewebe darstellt.

Schwarzer Hautkrebs, auch Melanom genannt, tritt zunehmend öfter auf. In Deutschland sind jedes Jahr etwa 20.000 neue Patient*innen betroffen. In den meisten Fällen lässt sich die Erkrankung durch eine operative Entfernung heilen. Bei einigen Patient*innen kommt es jedoch zu einer frühzeitigen Streuung der Krebszellen in den Körper und zur Ausbildung von Tochtergeschwülsten, den sogenannten Metastasen. In diesem Stadium stellt die Behandlung des Melanoms eine größere Herausforderung dar. Wie bei vielen anderen Tumoren wäre es wünschenswert, durch eine frühzeitige Behandlung von Risikopatient*innen die Metastasierung zu verhindern. Auf der Grundlage neuer Forschungsergebnisse wurden in den letzten Jahren neue Medikamente entwickelt, die eine Verstärkung der körpereigenen Immunabwehr gegen Krebszellen bewirken. Wie diese Medikamente genau wirken und warum sie nur etwa der Hälfte der Patient*innen helfen können wird gegenwärtig in vielen Kliniken und Forschungslabors untersucht.

Projekt A27 beschäftigt sich mit den T-Zellen, einer Subpopulation der Abwehrzellen des Immunsystems, die Krebszellen spezifisch erkennen können. Dabei fokussieren wir uns auf die Rolle der CD4⁺ Helfer T-Zellen bei der Krebsabwehr. CD4⁺ Helfer T-Zellen zeigen eine hohe Plastizität mit variabler Produktion verschiedener Botenstoffe (Th1/Th2/Th17/Treg). Tumor-spezifische CD4⁺ Helfer T-Zellen können dabei CD8⁺ zytotoxische T-Zellen unterstützen und sogar selbst einige ihrer Funktionen übernehmen. Sie können aber auch regulatorische Eigenschaften annehmen und das Tumorwachstum fördern, indem sie CD8⁺ zytotoxische T-Zellen hemmen und die Bildung von neuen Blutgefäßen, die den Tumor versorgen, anregen. Die Funktionen der T-Zellen werden dabei wesentlich von anderen Immunzellen in der unmittelbaren Umgebung beeinflusst. Hier interessieren wir uns insbesondere für die Rolle der sogenannten neutrophilen Granulozyten.

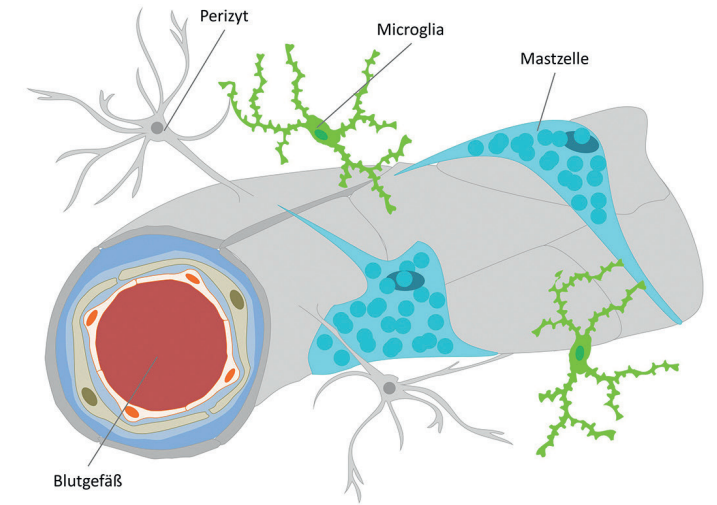
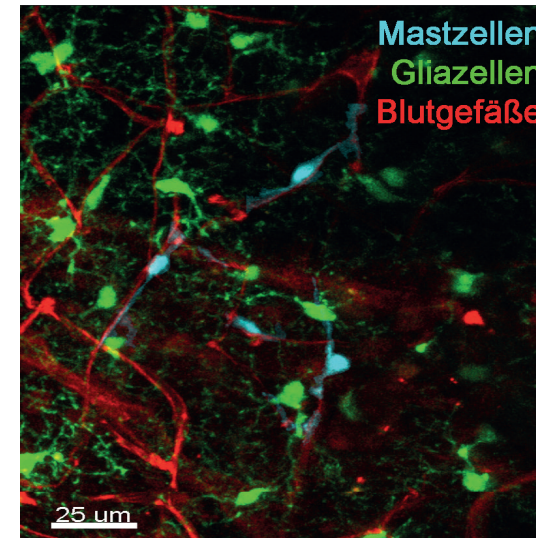
Um die Interaktion von Melanomzellen mit CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen im Tumorgewebe *in vivo*, das heißt im lebenden Gewebe, zu untersuchen, haben wir ein experimentelles Tiermodell etabliert. Mit dessen Hilfe können wir die Steuerung der T-Zell Funktionen im Tumorgewebe analysieren. Mit Hilfe von fluoreszierenden Marker-Proteinen lässt sich das Zusammenspiel zwischen den verschiedenen Immunzellen und den Tumorzellen auch unter einem Mikroskop direkt beobachten. Die so gewonnenen Erkenntnisse sollen letztlich Melanom-Patient*innen zugutekommen und deren bessere Diagnostik und wirksamere Behandlung ermöglichen.



A28N

WARUM MASTZELLEN BESSER –
UND WICHTIGER – ALS IHR RUF SIND

MOLECULAR MECHANISMS OF MAST CELL - ENDOTHELIAL CELL
COMMUNICATION IN CONTROLLING THE BLOOD-BRAIN BARRIER



Dreidimensionale mikroskopische Analysen zeigen Mastzellen im Gehirn von transgenen Reportertieren, die direkt mit zerebralen Blutgefäßen assoziiert sind. Rechts sind diese Interaktionen dreidimensional visualisiert.

Projektleitung



Prof. Dr. rer. nat. Ildiko Dunay
Institut für Inflammation und Neurodegeneration
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13088
E-Mail: ildiko.dunay@med.ovgu.de



Prof. Dr. rer. nat. Anne Dudeck
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-15382
E-Mail: anne.dudeck@med.ovgu.de

Eine der wichtigsten Barrieren in unserem Körper ist die Blut-Hirn-Schranke, die Grenzfläche zwischen der Blutzirkulation und dem Gehirn. Sie garantiert das geschützte Mikromilieu, das für die effiziente Funktion unseres Nervensystems erforderlich ist. Diese Barriere wird durch die „neurovaskuläre Einheit“ gewährleistet, in der spezialisierte Endothelzellen, welche die Blutgefäße auskleiden, mit Zellen im Gehirn (zum Beispiel Perizyten und Mikroglia) zusammenarbeiten. Bei neuroinflammatorischen Erkrankungen kommt es zu einer Fehlregulation oder sogar zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und dadurch zu Hirnödemen (Flüssigkeitsansammlungen im Gehirn) sowie zu Einwanderungen von Entzündungszellen in das Gehirn. Die genauen Ursachen für die Fehlfunktion der Blut-Hirn-Schranke bei Neuroinflammationen sind jedoch wenig verstanden. In den letzten Jahren gibt es vermehrt Hinweise, dass Mastzellen eine Rolle bei der Entstehung von Entzündungsreaktionen im Gehirn spielen.

Im **Projekt A28** vereinen wir unsere Expertisen im Bereich der Mastzellforschung (AG Dudeck) und der Erforschung neuroinflammatorischer Prozesse (AG Dunay). Gemeinsam untersuchen wir die Lokalisation und Funktion der Mastzellen im Gehirn und deren Interaktion mit anderen Zellen in der neurovaskulären Einheit. Hierbei möchten wir den Einfluss der Mastzellen auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke und deren Fehlregulation bei akuten und chronischen Entzündungen im Gehirn aufklären.

Unser Ziel ist es, zu verstehen, wie Mastzellen bei Neuroinflammationen aktiviert werden und die Reaktion der Blutgefäße und Einwanderung von Leukozyten steuern. Aus diesen Erkenntnissen könnten dann gezielte therapeutische Strategien entwickelt werden, um der Neuroinflammation entgegenzuwirken.

» MASTZELLEN

Mastzellen sind vor allem als „Allergiezellen“ bekannt. Sie reagieren auf Allergene und setzen in Sekundenschnelle ihre Mediatoren frei. Vor allem der Mastzell-Mediator Histamin führt daraufhin zu einer Weitung der Blutgefäße und zu einer erhöhten Durchlässigkeit. Die Folgen sind vielen Allergikern bekannt: Juckreiz, Quaddeln oder sogar Atemnot. Neuere Forschungsarbeiten zeigen jedoch, dass Mastzellen enorm wichtig für die Immunabwehr von bakteriellen und viralen Infektionen und bei der Induktion der adaptiven Immunantwort sind.



A29N

WIR ALLE WERDEN ÄLTER – AUCH UNSER
IMMUNSYSTEM

FUNCTIONAL ROLE OF NEURONAL AGEING ON NEURON-T CELL
INTERACTION DURING VIRAL CNS INFECTION

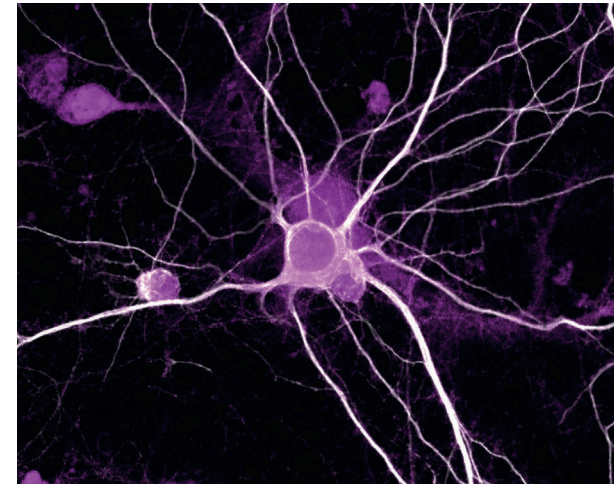
Projektleitung



Prof. Dr. rer. nat. Andrea Kröger
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-13382
E-Mail: andrea.kroeger@med.ovgu.de

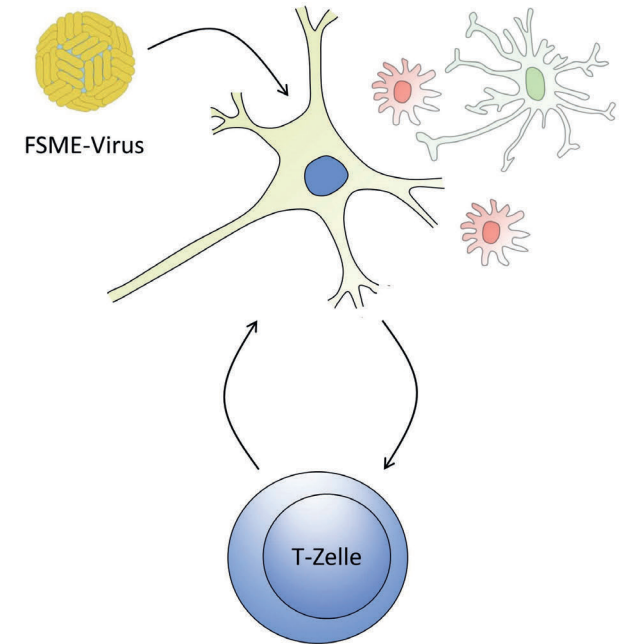


Prof. Dr. rer. nat. Daniela C. Dieterich
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-15875
E-Mail: daniela.dieterich@med.ovgu.de



Neuronen (weiß) exprimieren nach Interferon-Behandlung erhöhte Mengen an MHC Klasse I Molekülen (magenta).

Die ständig wachsende Zahl älterer Menschen (über 60 Jahre) in unserer Gesellschaft ist auch ein Ergebnis der modernen Medizin. Allerdings entstehen dadurch neue Herausforderungen, zum Beispiel die langfristige Aufrechterhaltung von Gesundheit und der Erhalt kognitiver Funktionen. **Projekt A29N** konzentriert sich auf die zunehmende Anfälligkeit älterer Menschen für virale Infektionen des Gehirns, hervorgerufen durch sogenannte neurotrope Viren. Zu diesen gehört das durch Zecken übertragene Enzephalitis-auslösende FSME-Virus (siehe Infobox). Bei Älteren kommt es nach einer Infektion mit diesem Virus häufiger zu schweren Krankheitsverläufen und zu nicht reversiblen Lähmungen. In unserem gemeinsamen Projekt untersuchen wir den Einfluss und die funktionale Rolle der Alterung des Gehirns auf die Wechselwirkung zwischen den Neuronen und den T-Zellen des Immunsystems während einer neurotrophen Virusinfektion. Mit speziellen, neu entwickelten Markierungen können wir die Gesamtheit aller Proteine in Neuronen oder Gliazellen erfassen und so die Veränderungen, die durch die Infektion hervorgerufen werden, auf Proteinebene aufklären. Wir haben auch einzigartige Kultivierungstechniken für Neurone entwickelt, die die neuronale Alterung in Zellkulturen nachahmen und vor allem die veränderte Steifheit des alternden Gehirns berücksichtigen. Mittels dieser Systeme ist es jetzt möglich, die entscheidenden Mechanismen zu untersuchen, die der erhöhten Anfälligkeit für neuronale Infektionen bei älteren Menschen zugrunde liegen. Wir konzentrieren uns darauf, wie das Altern von Neuronen die Signaltransduktion und Interaktion virus-spezifischer CD8⁺ T-Zellen beeinflusst und wie dabei molekulare Mechanismen in den Neuronen selbst beeinflusst werden. Insgesamt wird das Projekt wichtige Erkenntnisse über die molekulare Dynamik gewinnen, die das altersabhängige Zusammenspiel von Immun- und Nervensystem sowohl in Zellkultur als auch im gesamten Organismus reguliert.



FSME Viren infizieren Neurone und beeinflussen die Neuron-T Zell Interaktion.

» FRÜHSOMMER-MENINGOENZEPHALITIS (FSME)

Das Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus wird durch Zecken übertragen, die vor allem in Süddeutschland Träger von FSME-Viren sein können. 2018 wurden 583 Fälle von FSME gemeldet. Das Virus vermehrt sich in den Speicheldrüsen der Zecken und wird direkt nach dem Stich übertragen. In circa 30 % der Infizierten kommt es zu einer Erkrankung. Der typische Krankheitsverlauf ist zweistufig und beginnt mit unspezifischen, allgemeinen Krankheitszeichen wie Kopfschmerzen und Fieber. Nach einer fieberfreien Phase entwickelt etwa ein Drittel der Patient*innen eine neurologische Manifestation, wie eine Hirnhautentzündung (Meningitis), Gehirnentzündung (Enzephalitis) oder Rückenmarksentzündung (Myelitis). In schweren Fällen kommt es zu Lähmungserscheinungen, die in wenigen Fällen nicht reversibel sind. In älteren Menschen sind schwere Verläufe und bleibende Schädigungen häufiger als in jungen Menschen, allerdings sind die zugrundeliegenden Mechanismen bisher unbekannt.



A30N

NEUE HOFFNUNG FÜR MALARIA-PATIENTEN

ASTROCYTE- AND DENDRITIC CELL-SPECIFIC FUNCTION OF THE DEUBIQUITINATING ENZYME CEZANNE (OTUD7B) IN EXPERIMENTAL CEREBRAL MALARIA

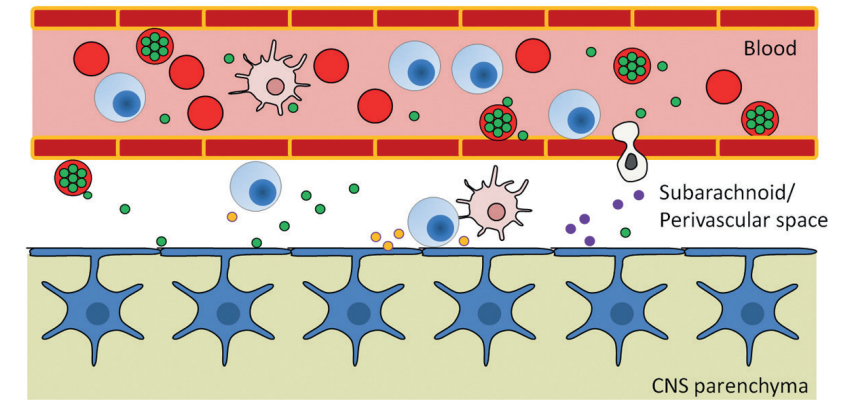
Projektleitung



Dr. rer. nat. Gopala Krishna Nishanth
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene
Medizinische Hochschule Hannover
Tel.: 0511/532-8028
E-Mail: GopalaKrishna.Nishanth@mh-hannover.de



Dr. rer. nat. Xu Wang
Chemical Biology Research Center
School of Pharmaceutical Science
Wenzhou Medical University, China
E-Mail: sunrim@163.com



Legend:
Astrocyte (blue star), Parasitized RBC (green/red), CD8⁺ T cell (blue circle), Endothelial cell (red bar),
Antigen presenting cell (white star), Parasite antigen (green dot), Cytokines (orange dot), Chemokines (purple dot)

Modell der experimentellen zerebralen Malaria. (1) Eine Infektion roter Blutkörperchen (pRBC) mit Malariaerregern führt zur „Präsentation“ von Bestandteilen der Malariaerregers auf den Endothelzellen des Gehirns. (2) Von den aktivierten Endothelzellen werden Chemokine und Zytokine sekretiert, welche Parasiten-spezifische T-Zellen in den perivaskulären Raum rekrutieren. (3) Dort aktivieren die Antigen-präsentierenden Zellen die CD8⁺ T-Zellen. Diese setzen dann IFN γ und die Zelltod-induzierenden Substanzen Perforin und Granzym B frei. Letztere führen zum Absterben (zur Apoptose) der Endothelzellen, wodurch die Blut-Hirn-Schranke durchbrochen wird. In der Folge kann sich die Infektion in das Gehirn ausbreiten.

Zerebrale Malaria ist eine schwere Verlaufsform der Infektion mit dem Parasiten *Plasmodium falciparum*, die durch den Stich der Anophelesmücke (siehe Infobox) übertragen werden kann. Hauptsächlich leiden Kinder in den Subtropen und Tropen in Afrika und Asien unter der zerebralen Malaria, die von Bewusstseinsstörungen über Krämpfe bis hin zu Koma und Tod führen kann. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind im Jahr 2017 insgesamt 435.000 Menschen an den Folgen einer Malaria gestorben.

Seit Jahrhunderten wird das aus der Chinarinde gewonnene Chinin zur Behandlung der Malaria eingesetzt. Die medikamentöse Behandlung ist in den letzten Jahren jedoch durch die Entstehung resistenter Parasiten erschwert worden. Alternative Behandlungsmethoden, die Einfluss auf das Immunsystem des Menschen nehmen, werden daher eine immer größere Rolle spielen. In **Projekt A30N** suchen wir nach möglichen neuen Ansatzpunkten für die Entwicklung solcher Medikamente. Im Mausmodell der zerebralen Malaria konnten wir bereits zeigen, dass ein Protein namens CYLD zu einer Verschlimmerung der Malaria führte. Genetisch modifizierte Mäuse, die kein CYLD bilden können, konnten die Parasiten besser in Schach halten und entwickelten keine Symptome einer zerebralen Malaria.

Wir untersuchen nun ein weiteres Protein namens OTUD7B. In genetisch modifizierten Mäusen, die dieses Protein in bestimmten Zellen des Immunsystems und des Gehirns nicht mehr bilden können, versuchen wir, den Einfluss des Wirtsorganismus auf den Parasiten zu verstehen und hoffen, damit neue Möglichkeiten zur Therapie einer Malaria-Erkrankung zu finden.

» MALARIA

Die Übertragung der Parasiten auf den Menschen erfolgt über den Stich einer Mückenart der Gattung Anopheles. Es gibt fünf verschiedene Plasmodien-Arten, die im Menschen unterschiedliche Symptome und Schweregrade der Malaria auslösen können: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* und *Plasmodium knowlesi*. Die erste Anlaufstelle der Parasiten ist die Leber, wo sie sich vermehren und schließlich Blutzellen infizieren können. Im Menschen macht sich die Infektion durch Fieber, Schüttelfrost und Anämie bemerkbar. Die infizierten Blutzellen können schließlich das Gehirn erreichen und dort neurologische Komplikationen auslösen, die dann als zerebrale Malaria bekannt sind.



B08

WIE EIN GEDÄCHTNISMOLEKÜL DES GEHIRNS DEN CALCIUM-HAUSHALT VON IMMUNZELLEN REGULIERT

ROLE OF THE SYNAPTIC CELL ADHESION MOLECULE NEUROPLASTIN IN THE IMMUNE SYSTEM: RELEVANCE FOR SIGNALING AND Ca^{2+} HOMEOSTASIS DURING T CELL DEVELOPMENT AND ACTIVATION

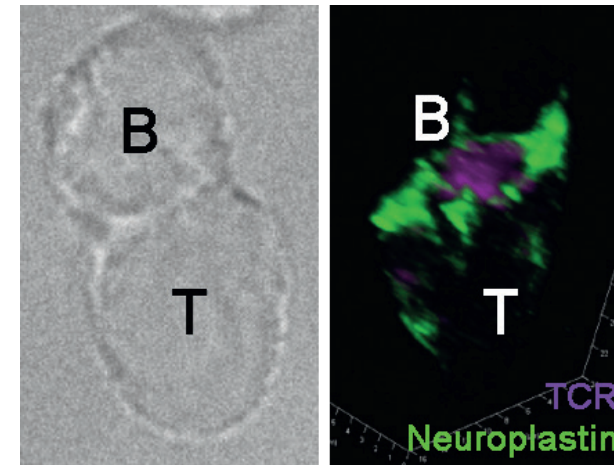
Projektleitung



Prof. Dr. rer. nat. Eckart D. Gundelfinger
Leibniz-Institut für Neurobiologie
Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie
Tel.: 0391/6263-92421
E-Mail: gundelfi@LIN-magdeburg.de



Dr. rer. nat. Ulrich Thomas
Leibniz-Institut für Neurobiologie
Abteilung Neurochemie und Molekularbiologie
Tel.: 0391/6263-93231
E-Mail: thomas@LIN-magdeburg.de



(links) Antigen-beladener B-Lymphozyt in engem Kontakt mit einer T-Zelle. (rechts) Dasselbe Zellpaar unter dem Konfokalmikroskop zeigt die Verteilung von Neuroplastin um den Antigen-erkennenden T-Zellrezeptorkomplex (TCR) herum.

Die Bedeutung von Calcium für Knochen und Zähne ist landläufig bekannt. Eine nicht minder wichtige Rolle spielt Calcium als Botenstoff im Innern von Zellen, wo es die Funktion zahlreicher Proteine kontrolliert. So auch in Zellen des Immunsystems, bei denen die Stimulation einer Abwehrreaktion auf körperfremde Substanzen unweigerlich einen Anstieg der ansonsten sehr niedrigen freien Calcium-Konzentration erfordert. Die dadurch ausgelösten Antworten können in der Vermehrung oder Wanderung von Immunzellen oder der Ausschüttung von Signal- und Abwehrstoffen bestehen. Für eine angemessene Antwort sind vermutlich Dauer und Stärke des Calciumsignals wesentlich. Allerdings weiß man bislang nicht, wie sich Störungen in der Regulation des zellulären Calcium-Spiegels auf die Immunantwort auswirken. Dabei könnte dies als Grundlage für neue Therapieansätze bei alters- und krankheitsbedingten Immunstörungen dienen.

Dieser Problemstellung widmet sich das am Leibniz Institut für Neurobiologie (LIN) angesiedelte **Projekt B08**, welches in enger Zusammenarbeit mit dem Team von Prof. Klaus-Dieter Fischer (OVGU) durchgeführt wird. Einen Angelpunkt bildet dabei ein Protein namens Neuroplastin, das am LIN hinsichtlich seiner Bedeutung für die Gedächtnisbildung im Gehirn untersucht wird. Neuroplastin ist entscheidend an der Ausschleusung von Calcium sowohl aus Nervenzellen als auch aus Immunzellen beteiligt. Entsprechend steigt der Calciumspiegel, wenn Neuroplastin mutationsbedingt ausfällt. Dabei offenbaren die Zellen teilweise kompensierende Fähigkeiten, die einer allzu massiven Schädigung entgegenwirken. Gleichwohl lassen sich deutliche Veränderungen gegenüber gesunden Zellen feststellen, so etwa in T-Zellen eine deutlich erhöhte Produktion sogenannter Zytokine sowie Probleme bei der Produktion bestimmter Immunzelltypen.

Richtungswesend für weitere Untersuchungen sind Hinweise, wonach der Ausfall von Neuroplastin zur T-Zellerschöpfung führen könnte. Hierbei verlieren T-Zellen ihre Angriffslust bei andauernder Herausforderung, etwa bei der Bekämpfung von Tumoren oder von chronischer Infektion. Eine gezielte Beeinflussung des durch Neuroplastin regulierten Calcium-Haushalts könnte Ansatzpunkte für die prinzipiell mögliche Reaktivierung erschöpfter T-Zellen liefern.



B12

DIE ADAPTIVE MIGRATION VON T-ZELLEN INS GESTRESSTE GEHIRN

ADAPTIVE T CELL MIGRATION INTO THE STRESSED BRAIN

Projektleitung



Prof. Dr. rer. nat. Christian Freund
Institut für Chemie und Biochemie
FU Berlin
Tel.: 030/838-51187
E-Mail: chfreund@zedat.fu-berlin.de

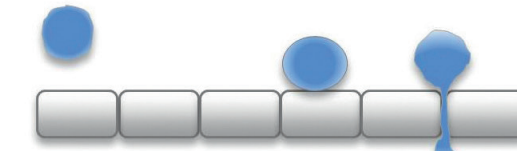


Dr. rer. nat. Stefanie Kliche
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-15855
E-Mail: stefanie.kliche@med.ovgu.de

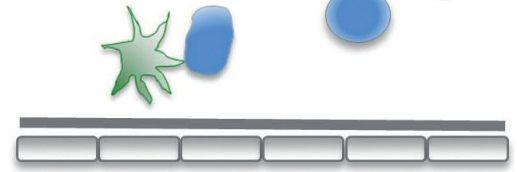


Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stork
Institut für Biologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-55100
E-Mail: oliver.stork@ovgu.de

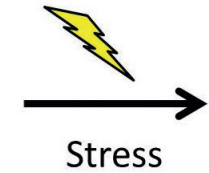
Gefäßsystem



Hirnhaut



Parenchym



Protective
Funktion

Modell der T-Zellwanderung in die Hirnhäute, um das Gehirn vor Stress zu schützen.

Traumatischer Stress, wie er etwa bei Unfällen oder Naturkatastrophen auftreten kann, stellt für die Betroffenen oftmals eine schwere Belastung dar und kann bei Nichtbewältigung zur Entwicklung einer Posttraumatischen Belastungsstörung führen. Diese äußert sich beispielsweise durch Angstzustände, Schlafstörungen und überfallartige Erinnerungsepisoden an das traumatische Ereignis (Flashbacks), die das Leben der Betroffenen stark einschränken. Circa 8-12 % der von traumatischem Stress Betroffenen entwickeln tatsächlich eine Posttraumatische Belastungsstörung. Welche Mechanismen zu einer erfolgreichen Stressbewältigung oder aber zu einer Posttraumatischen Belastungsstörung führen ist bisher nicht vollständig geklärt. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Hirnhäute, Bindegewebsstrukturen, welche das gesamte Gehirn umgeben, von einem Lymphgefäßsystem durchzogen sind. Damit ist eine direkte Verbindung zwischen dem Immunsystem und dem Gehirn hergestellt. Neueste Studien legen nun nahe, dass die T-Zellen des Immunsystems sowohl an der Aufrechterhaltung der Hirnfunktionen, als auch an kognitiven Fähigkeiten und der Bewältigung von Stress beteiligt sind.

Unklar ist jedoch weiterhin, wie Immunzellen ihren Weg zum Gehirn finden und wie ihre Aktivierung in den Hirnhäuten kontrolliert wird ohne dass es dort zu entzündlichen Prozessen kommt, die für das Hirn schädlich wären. Diese Fragen werden in **Projekt B12** untersucht. Dabei nutzen wir unsere Kenntnisse über die Funktion des Adapterproteins ADAP, welches maßgeblich an der Navigation von T-Zellen und an deren Aktivierung beteiligt ist.

Es ist bekannt, dass T-Zellen, denen ADAP fehlt, eine verringerte Fähigkeit haben, in lymphatische Organe wie die Milz und Lymphknoten einzuwandern, um mit anderen Immunzellen zu kommunizieren und zu proliferieren. Wir nutzen daher ADAP als ein Werkzeug, um eine schützende Rolle von T-Zellen bei Stress und die zugrundeliegenden molekularen, zellulären und verhaltensphysiologischen Prozesse umfassend aufzuklären.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Kliche beschäftigt sich dabei mit der zellulären Zusammensetzung und den Mechanismen der Navigation der Immunzellen in die Hirnhäute infolge einer Stresserfahrung. Zum besseren Verständnis der molekularen Prozesse der Navigation der Immunzellen wird dieses Projekt von Prof. Freund's Arbeitsgruppe unterstützt, die sich intensiv mit der strukturellen Untersuchung von ADAP und dessen Interaktionspartnern beschäftigt. Die Gruppe um Prof. Stork untersucht die verhaltens- und neurobiologischen Aspekte der ADAP-abhängigen Navigation von T-Zellen bei der Stressbewältigung.



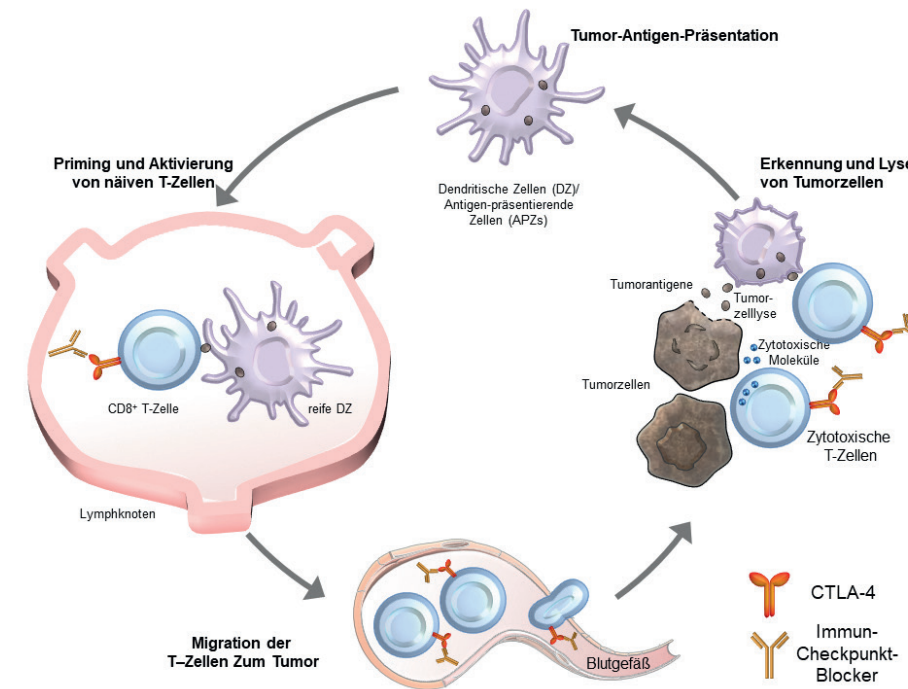
Charlie Mix, Doktorand im Projekt B12, isoliert im Labor Hirnhäute am Stereomikroskop. | Foto: Dr. rer. nat. Stefanie Kliche



B14

WARUM WIR MANCHMAL DIE BREMSEN DES IMMUNSYSTEMS LÖSEN WOLLEN

CTLA-4 (CD152)-INITIATED SIGNALING PATHWAYS DURING THE
DIFFERENTIATION OF CD8⁺ T-CELLS



Immunantwort gegen Krebszellen durch die Blockade von CTLA-4. Normalerweise präsentieren Dendritische Zellen (DZ) Tumorteile im Lymphknoten, um zytotoxische CD8⁺ T-Zellen zu aktivieren. Die zytotoxischen T-Zellen migrieren anschließend durch den Körper und spüren Tumorzellen auf. Dort setzen sie ihre zytotoxischen Moleküle frei, um die Tumorzellen zu eliminieren. Leider werden zytotoxische T-Zellen oft von Dendritischen Zellen nicht richtig aktiviert und zudem im Tumorgewebe träge. Eine Immun-Checkpoint-Therapie mittels CTLA-4-Blockade verstärkt die T-Zellaktivierung und die Migration, verhindert Trägheit und steigert die Effektivität von zytotoxischen T-Zellen dramatisch. Siehe auch Seite 8-9.

Wie der Name zytotoxische T-Zellen bereits andeutet, können diese T-Zellen andere Zellen des Körpers abtöten, wodurch sie für die Beseitigung von infizierten oder Krebszellen elementar sind. Die Erkennung von Zellmutationen sowie intrazellulären Pathogenen erfolgt durch den T-Zell-Rezeptor der zytotoxischen T-Zellen. Jedoch birgt die Fähigkeit der Zerstörung von körpereigenen Zellen auch die Gefahr von ungewollten Gewebeschädigungen. Um dies zu verhindern, existieren immunologische Kontrollmechanismen, wie zum Beispiel hemmend wirkende Rezeptoren auf T-Zellen. Der wohl bekannteste Vertreter eines dieser „Bremsproteine“ auf T-Zellen ist das Molekül CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein-4). Wenn CTLA-4 nicht vorhanden oder nicht voll funktionsfähig ist, kann dies Autoimmunerkrankungen auslösen und sogar in einer letalen Immunüberfunktion resultieren. Andererseits basiert auf der Blockade von CTLA-4 ein neuartiger Ansatz in der Krebstherapie, welcher nicht auf die Tumorzellen selbst abzielt, sondern den T-Zellen hilft, die Krebszellen abzutöten, indem die hemmende Wirkung von CTLA-4 aufgehoben wird und die T-Zelle auf ein höheres Aktivitätsniveau angehoben wird. Diese innovative, sogenannte Immun-Checkpoint-Therapie ist jedoch noch nicht ausgereift beziehungsweise vollständig verstanden.

Projekt B14 untersucht daher, wie die Krebszellen-zerstörenden CD8⁺ T-Zellen durch CTLA-4 gesteuert werden. Um die molekularen Vorgänge zu verstehen, werden CD8⁺ T-Zellen zu unterschiedlichen Subtypen ausgereift und dabei der Einfluss von CTLA-4 analysiert. Mit diesem Vorgehen konnten bereits bisher noch unbekannte Zielmoleküle von CTLA-4 in den CD8⁺ T-Zellen sowie die damit zusammenhängenden Signalwege aufgedeckt werden.

Auf der Basis der bereits gewonnenen Erkenntnisse und unter Zuhilfenahme weiterer Methoden wird das **Projekt B14** in Zukunft immer detailliertere Einblicke gewinnen, wie CTLA-4 die zytotoxischen T-Zellen steuert. Dies könnte langfristig dazu beitragen, die Effektivität und die Ansprechraten der anti-tumoralen Immun-Checkpoint-Therapie zu erhöhen.

» IMMUN-CHECKPUNKTE

Die medikamentöse Blockade von negativen Regulatoren der Immunantwort (Immun-Checkpunkte) ist neben Operation, Chemotherapie und Bestrahlung eine wichtige neuartige Therapieform zur Behandlung von Krebspatient*innen. Eine Immun-Checkpoint-Therapie hat das Ziel, die antitumoralen Immunzellen zu aktivieren, denn diese erkennen Mutationen in Zellen und können dadurch Krebszellen gezielt beseitigen. Eine derartige Blockade ist von großer Bedeutung, da Krebszellen die Fähigkeit erlangen können, Immun-Checkpunkte gezielt auszunutzen und sich so der Abtötung durch das Immunsystem entziehen.

Projektleitung



Prof. Dr. rer. nat. Monika Brunner-Weinzierl
Experimentelle Pädiatrie und Neonatologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-24003
E-Mail: monika.brunner-weinzierl@med.ovgu.de



B16

WIE UNSERE IMMUNZELLEN MITEINANDER
REDEN

CONTROL OF IMMUNOLOGICAL SYNAPSE FORMATION IN TREGS

Projektleitung

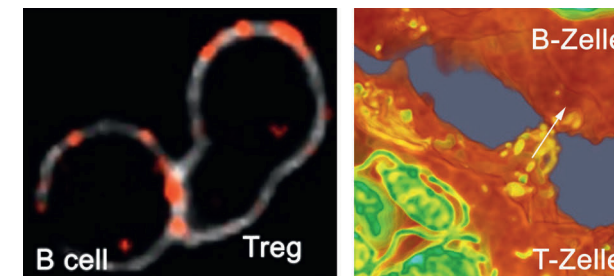


Prof. Dr. rer. nat. Lothar Jänsch
Arbeitsgruppe Zelluläre Proteomforschung
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Tel.: 0531/6181-3030
E-Mail: lja@helmholtz-hzi.de



Prof. Dr. rer. nat. Jochen Hühn
Abteilung Experimentelle Immunologie
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Tel.: 0531/6181-3310
E-Mail: jhuo8@helmholtz-hzi.de

Die Zellen unseres Immunsystems kommen sehr vielfältigen und zum Teil gegensätzlichen Aufgaben nach: So spüren zum Beispiel zytotoxische T-Zellen, oft auch als Killer-T-Zellen bezeichnet, virusinfizierte oder bösartig veränderte Körperzellen (Krebszellen) auf und eliminieren diese. Sogenannte T-Helfer-Zellen schütten Lockstoffe aus, um weitere Immunzellen an den Ort des Geschehens zu locken und regen die Produktion von Antikörpern an, die wir für den Schutz gegenüber vielen Krankheitserregern benötigen. Im Gegensatz dazu sorgen regulatorische T-Zellen dafür, dass das Immunsystem keine unerwünschten Immunreaktionen in Gang setzt (beispielsweise einen Angriff gegen gesunde körpereigene Zellen) und dass Immunreaktionen auch beendet werden, wenn eine Infektionserkrankung überstanden ist. Eine Fehlfunktion dieser regulatorischen T-Zellen kann zu Autoimmunerkrankungen führen. Hier greift das Immunsystem unkontrolliert körpereigene gesunde Zellverbände an, wie zum Beispiel die Nervenzellen bei Multipler Sklerose oder bestimmte Zellen der Bauchspeicheldrüse bei Diabetes mellitus. Somit dienen regulatorische T-Zellen der Aufrechterhaltung der immunologischen Balance und werden aufgrund dieser regulierenden Funktion auch gern als „Blauhelmsoldaten“ des Immunsystems bezeichnet, ohne die wir nicht überleben könnten.

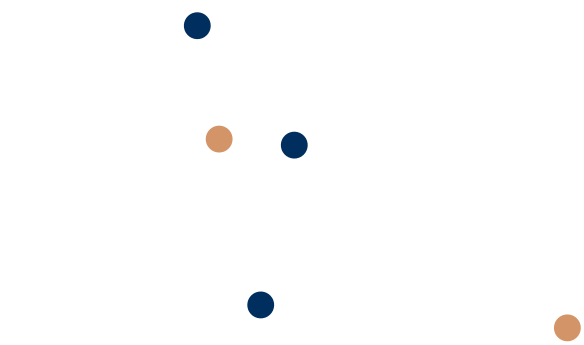


Regulatorische T-Zellen kommunizieren mit Antigen-präsentierenden B-Zellen. Hierzu werden Signalkomponenten (rot) und Mikrovesikel (gelb, siehe Pfeil) an der immunologischen Synapse ausgetauscht | Bild: Projekt Z01

Alle T-Zellen müssen aktiviert werden, bevor sie ihre vielfältigen Funktionen ausüben können. Dies geschieht über die Kommunikation mit anderen Immunzellen, welche miteinander Kontaktflächen, sogenannte immunologische Synapsen, bilden (siehe Infobox). Hier kommt es zur direkten Interaktion von Zelloberflächenmolekülen der einen Immunzelle und den passgenauen Rezeptoren auf der anderen Zelle, wodurch Aktivierungskaskaden in Gang gesetzt werden. Unsere Teams konnten vor kurzem experimentell zeigen, dass sich die Architektur der Signalmoleküle in der immunologischen Synapse von regulatorischen T-Zellen von der in anderen T-Helfer-Zellen fundamental unterscheidet. Wir gehen davon aus, dass diese Unterschiede die besonderen funktionellen Eigenschaften der verschiedenen T-Zellen ausmachen.



Janne Reinking, Doktorandin im Projekt B16, vergleicht unterschiedliche T-Zell Populationen mittels Massenspektrometrie. | Foto: Prof. Dr. rer. nat. Lothar Jänsch



Dieses Wissen wird es in Zukunft ermöglichen, bestimmte T-Zell-Typen gezielt an- oder abzuschalten oder chronische Entzündungen zu behandeln.

» IMMUNOLOGISCHE SYNAPSE

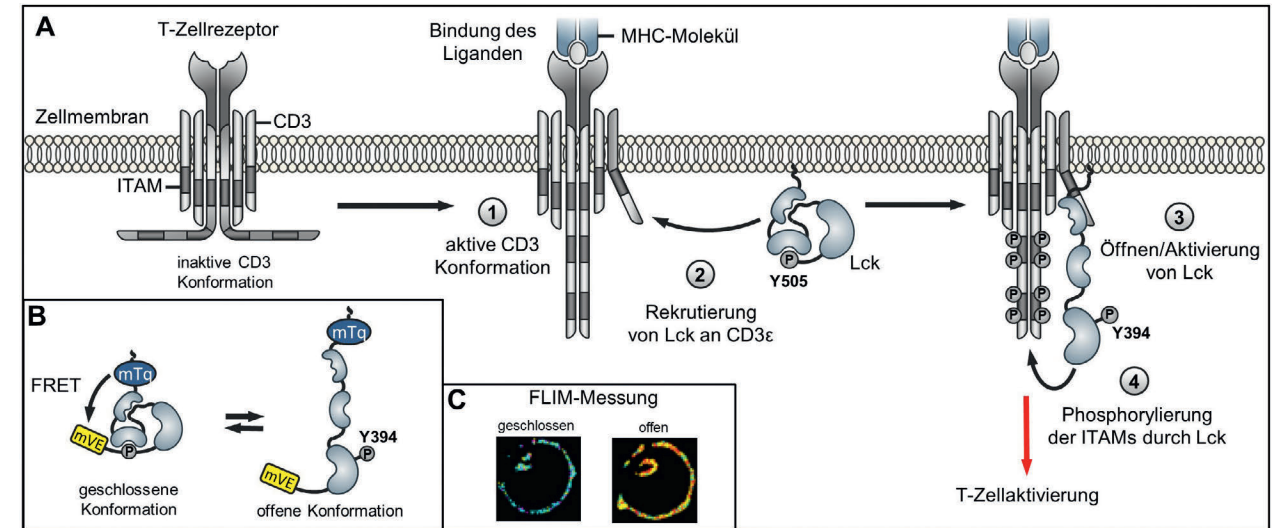
„Meine Synapsen laufen heiß“. Wie in diesem Beispiel, ist den meisten Menschen der Begriff Synapse im Zusammenhang mit Denksportaufgaben ein Begriff und bezieht sich auf Synapsen im Gehirn. Da eine Synapse aber im Grunde nichts anderes ist als eine Kontaktstelle zwischen zwei Zellen, gibt es sie nicht nur im Gehirn, sondern zum Beispiel auch zwischen Zellen des Immunsystems. Die Kontaktfläche dient den Zellen zum Informationsaustausch, im Gehirn wie im Immunsystem. Während die Synapsen zwischen Nervenzellen jedoch langlebig sind, bestehen die Kontakte zwischen Immunzellen nur wenige Minuten und bieten dennoch ausreichend Zeit zur gezielten Kommunikation und dem Austausch von Molekülen.



B19

ORIGAMI FÜR FORTGESCHRITTENE: WIE DIE FALTUNG EINES PROTEINS DESSEN FUNKTION VERÄNDERT

REGULATION OF THE SRC-FAMILY KINASE LCK BY POSTTRANSLATIONAL MODIFICATIONS AND TCR/LCK INTERACTIONS



A) Schema des 4-Schritt-Modells der T-Zellaktivierung, welches in Projekt B19 experimentell geprüft werden soll. Das Modell postuliert, dass nach Bindung von Liganden eine Konformationsänderung des TZR stattfindet (1), die dazu führt, dass Lck an den „geöffneten“ TZR binden kann (2). Diese Bindung induziert die Öffnung und Aktivierung von Lck (3), sodass Lck nun die ITAMs phosphorylieren kann (4). (B) Funktionsweise des FRET-basierten Lck Biosensors, der in Projekt B19 zum Einsatz kommt. (C) Gezeigt ist eine T-Zelle, in die der Lck-Biosensor eingebracht wurde. Links ist die nicht aktivierte T-Zelle zu sehen, rechts die aktivierte. Man beachte die durch die Aktivierung ausgelöste Farbveränderung des Lck-Biosensors (geschlossen: blau; offen: gelb). mVz = Venus, mTq = Turquoise.

Projektleitung



Prof. Dr. biol. hum. Luca Simeoni
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-17894
E-Mail: luca.simeoni@med.ovgu.de



Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Schamel
BIOSS Centre, Uni Freiburg
Arbeitsgruppe Molekulare Immunologie
Tel.: 0761/203-67511
E-Mail: wolfgang.schamel@biologie.uni-freiburg.de



Prof. Dr. med. Burkhard Schraven
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-15800
E-Mail: burkhard.schraven@med.ovgu.de

Die Tyrosinkinase p56Lck spielt in T-Zellen eine essentielle Rolle. Nach Erkennung krankmachender Substanzen durch den T-Zellrezeptor (TZR) phosphoryliert Lck den TZR und leitet somit die ersten Schritte der T-Zellaktivierung im Rahmen der Immunantwort ein. Inhibition oder genetisch bedingter Verlust von Lck führen dazu, dass T-Zellen nicht mehr aktiviert werden können. Wie das Lck Molekül genau gesteuert und aktiviert wird, ist jedoch unklar. Innerhalb des Lck-Moleküls können verschiedene Aminosäuren verändert werden, die die Faltung (Konformation) von Lck und, als Folge, die enzymatische Aktivität von Lck steuern.

In **Projekt B19** möchten wir gemeinsam herausfinden, wie die Modifikation verschiedener Aminosäuren innerhalb des Lck-Moleküls dessen Funktion beeinflussen. Hierzu setzen wir so genannte Lck-Biosensoren ein, mit denen die Strukturänderungen von Lck in lebenden Zellen mittels **FLIM/FRET** (siehe Infobox) in Echtzeit gemessen werden können. Zusätzlich untersuchen wir in Mäusen, wie sich die Mutation der Aminosäuren auf die Entwicklung und Funktion von T-Zellen auswirkt. Wir befassen uns auch mit der Frage, ob nach Erkennung von krankmachenden Substanzen über den TZR eine molekulare Interaktion zwischen Lck und dem TZR stattfindet, die die Aktivierung von Lck induziert (4-Schritt Modell, siehe Abbildung A). Durch Erhöhung der enzymatischen Aktivierung von Lck, beispielsweise durch Peptide, wollen wir die T-Zellfunktion pharmakologisch verstärken.

Wie bei den Checkpoint-Inhibitoren (siehe Infobox zu B14) könnte dies beispielsweise zur Immuntherapie von Tumoren genutzt werden.

» FRET/FLIM-TECHNOLOGIE

FRET (Förster Resonanz Energie Transfer) ist eine Technik, die es ermöglicht, dynamische Protein-Protein-Interaktionen (sowohl innerhalb eines Proteins, als auch zwischen unterschiedlichen Proteinen) im Nanometerbereich zu identifizieren. Es wird die Übertragung von (Licht)-Energie von einem Donor-Farbstoff auf einen Akzeptor-Farbstoff gemessen. FRET tritt nur dann auf, wenn die beiden Farbstoffe sehr nahe beieinander sind (< 70 nm). Im Lck Biosensor (Abbildung B) ist der Donor-Farbstoff in der Mitte des Lck-Moleküls lokalisiert, der Akzeptor-Farbstoff an einem der beiden Enden. Liegt Lck im geschlossenen (= inaktiven) Zustand vor findet FRET statt, während eine Öffnung von Lck (= Aktivierung) zu einer FRET-Abnahme führt. Mittels **FLIM** (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) können die Änderungen des Energietransfers, und damit die Änderung der Proteinstruktur mit höchster Sensitivität in Echtzeit in lebenden Zellen gemessen werden (Abbildung C).



B26

WIE DAS BLUTGERINNUNGSSYSTEM IMMUNZELLEN BEFEHLE ERTEILT

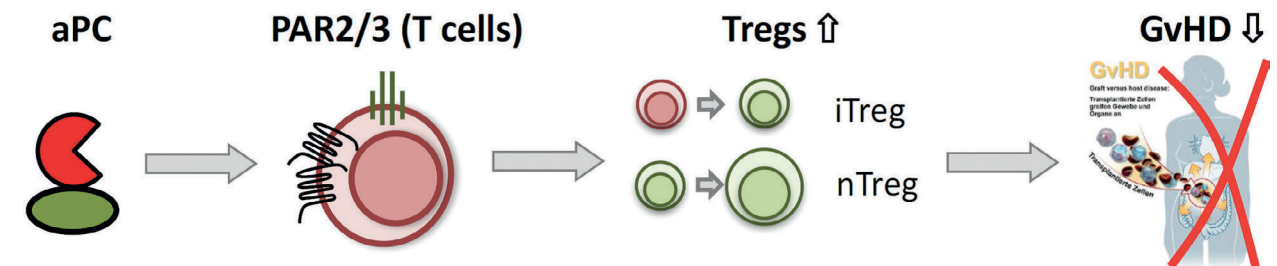
REGULATION OF T CELL PLASTICITY AND METABOLISM BY
COAGULATION REGULATORS

Das Gerinnungssystem kennen wir alle – wenn wir uns schneiden, sorgt das Gerinnungssystem dafür, dass die Blutung aufhört. Dass die Blutung gestillt wird, vermitteln spezielle Eiweiße – die Gerinnungsproteasen. In den letzten Jahren haben wir aber gelernt, dass sehr viel mehr passiert, wenn die Blutung aufhört. Die Gerinnungsproteasen regulieren nämlich nicht nur die Blutgerinnung, sondern auch die Funktion von Zellen. Im **Projekt B26** wird untersucht, welchen Einfluss die Gerinnungsproteasen auf die Zellen des Immunsystems, speziell die T-Zellen, haben. Wir konnten zeigen, dass eine Gerinnungsprotease, die Serinprotease aktiviertes Protein C (aPC), die spezielle Immunantwort durch T-Zellen inhibiert. Dieser Effekt wird aber indirekt vermittelt: aPC führt zu einer Zunahme der regulatorischen T-Zellen.

Die regulatorischen T-Zellen, wie der Name bereits impliziert, üben eine Schlüsselfunktion aus, da sie die Immunantwort regulieren. Die Zunahme der regulatorischen T-Zellen durch die Protease aPC führt dazu, dass Immunreaktionen weniger heftig und damit bestimmte Krankheiten nicht so schlimm sind. Wir konnten auch die Rezeptoren für die Protease aPC auf den regulatorischen T-Zellen nachweisen. Nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip aktiviert die Protease aPC die Rezeptoren PAR2 und PAR3 auf T-Zellen - Rezeptoren, für die bisher keine Funktion auf T-Zellen bekannt war. Spannend war zudem, dass eine kurze Behandlung der T-Zel-

len mit der Protease aPC ausreicht, um einen langanhaltenden Schutz vor zu starken und damit schädlichen Immunantworten zu vermitteln. Eine mögliche Relevanz für dieses System konnten wir außerdem in einem Krankheitsmodell nachweisen: der Graft-versus-Host Reaktion (GvHD). Bei der GvHD handelt es sich um eine schwerwiegende Nebenwirkung einer ansonsten effektiven Therapie vieler Bluttumore. Insofern ist diese Erkenntnis von möglicher großer Bedeutung für die Medizin.

In der aktuellen Förderphase versuchen wir nun, den neuen Rezeptormechanismus der T-Zellen, der durch PAR2 und PAR3 reguliert wird, besser zu verstehen. Das könnte es erlauben, bessere therapeutische Ansätze zur Kontrolle der regulatorischen T-Zellen zu entwickeln. Zudem versuchen wir zu verstehen, warum die kurze Inkubation der T-Zellen mit aPC ausreicht, um einen Schutz über Wochen gegenüber der GvHD zu vermitteln. Schließlich wird auch der Einfluss anderer Gerinnungsregulatoren auf die Funktion der T-Zellen untersucht, wovon wir uns neue Erkenntnisse für die Therapie von Erkrankungen, die durch Immunzellen vermittelt werden, erhoffen.



Eine neue Möglichkeit, eine überschießende und schädliche Immunantwort zu bremsen: Die Gerinnungsprotease aPC interagiert nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mit den Rezeptoren PAR2 und PAR3 auf T-Zellen. Das führt zu einer Zunahme der regulatorischen T-Zellen (Tregs), die alle anderen T-Zellen kontrollieren. Dabei werden sowohl vorhandene Tregs (nTreg) vermehrt als auch neue Tregs (iTreg) induziert. Die Tregs verhindern dann Krankheiten wie die GvHD.

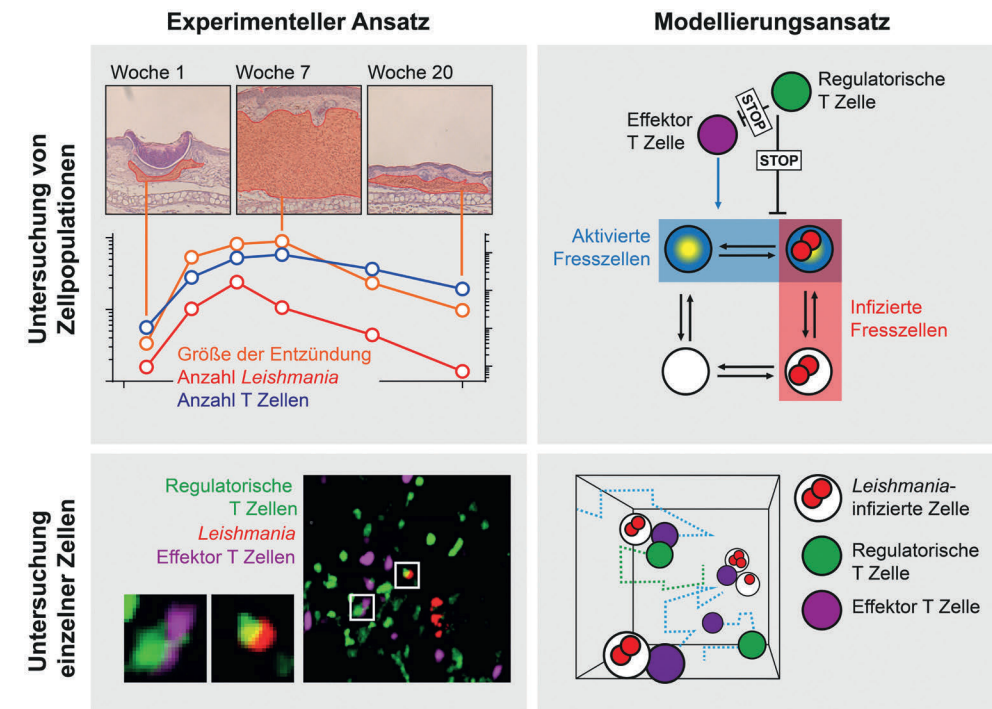




B31N

WIE DAS IMMUNSYSTEM DAS GLEICHGEWICHT
ZWISCHEN INFEKTIONSBEKÄMPFUNG UND
GEWEBSZERSTÖRUNG FINDET

DYNAMIC IMAGING AND MODELLING OF THE REGULATION OF T CELL -
PATHOGEN EQUILIBRATION DURING CHRONIC INFECTION



Kombination von Experiment und Modellierung bei der Untersuchung von einzelnen Zellen und Zellpopulationen. Die im Experiment beobachtete Entwicklung der Immunzellpopulationen und des *Leishmania* Erregers über die Zeit wird in ein Differentialgleichungsmodell überführt (obere Ebene). Mittels 2-Photonenmikroskopie erhaltene Informationen über das Verhalten von infizierten und nicht infizierten Immunzellen, zum Beispiel die Dauer von Zell-Zell Interaktionen werden in ein sogenanntes agentenbasiertes Modell überführt (untere Ebene). Die Kombination dieser Verfahren ermöglicht es, die Mechanismen zu verstehen, mit denen Immunzellen den *Leishmania* Erreger kontrollieren.

Manche Krankheitserreger können der Eliminierung durch das Immunsystem für lange Zeit standhalten, und ein wichtiger Beitrag zu solchen langandauernden Infektionen kann vom Immunsystem selbst kommen: Spezialisierte Immunzellen, die so genannten regulatorischen T-Zellen, unterdrücken chronische Entzündungen, da diese massive Schädigungen des Gewebes zur Folge haben können. Diese Unterdrückung der Immunantwort kann aber auch bedeuten, dass sich der Krankheitserreger über Monate oder sogar Jahre unbemerkt im infizierten Organismus halten kann. Wie ein solches Gleichgewicht zwischen Pathogen und Immunsystem erreicht und aufrechterhalten wird, ist allerdings noch wenig verstanden. In **Projekt B31** soll die chronische Infektion mit dem Erreger *Leishmania major* auf zwei sehr unterschiedliche Weisen untersucht werden: Einerseits haben wir in der AG Müller Biosensormoleküle entwickelt, mit denen im lebenden Gewebe während einer Infektion sowohl die Lebensfähigkeit als auch die Wachstumsrate der Krankheitserreger gemessen werden kann. Parallel zur experimentellen Arbeit nutzen wir in der AG Meyer-Hermann mathematische Modellierung, um sowohl den generellen Verlauf der Infektion, als auch die Wechselwirkungen zwischen Effektor-

und regulatorischen T-Zellen und dem Krankheitserreger auf zellulärer Ebene zu simulieren.

Die Kombination von Experiment und Modellierung stellt eine entscheidende Stärke des Projekts dar, um die Mechanismen aufzuklären, mit denen das Immunsystem Krankheitserreger bekämpft, und umgekehrt, warum Krankheitserreger ihrer Zerstörung über lange Zeit entgehen können. Dadurch können wir genau bestimmen, ob das Immunsystem einzelne Erreger „nur“ am Wachstum hindert oder komplett abtötet, und ob sich solche antimikrobiellen Wirkmechanismen im Laufe einer Infektion ändern. Außerdem untersuchen wir mit der 2-Photonenmikroskopie, wie die entzündungshemmenden regulatorischen T-Zellen mit so genannten Effektor-T-Zellen wechselwirken, welche bei der Infektion mit *Leishmania* die Entzündungsantwort fördern.

Projektleitung



Prof. Dr. sci. Andreas J. Müller
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-24391
E-Mail: andreas.mueller@med.ovgu.de



Prof. Dr. phil. nat. Michael Meyer-Hermann
Abteilung System-Immunologie
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig
Tel.: 0531/391-55210
E-Mail: mmh@theoretical-biology.de



Z01

IMMUNOLOGIE LIVE UND IN FARBE

MULTIMODAL IMAGING PLATFORM

Projektleitung



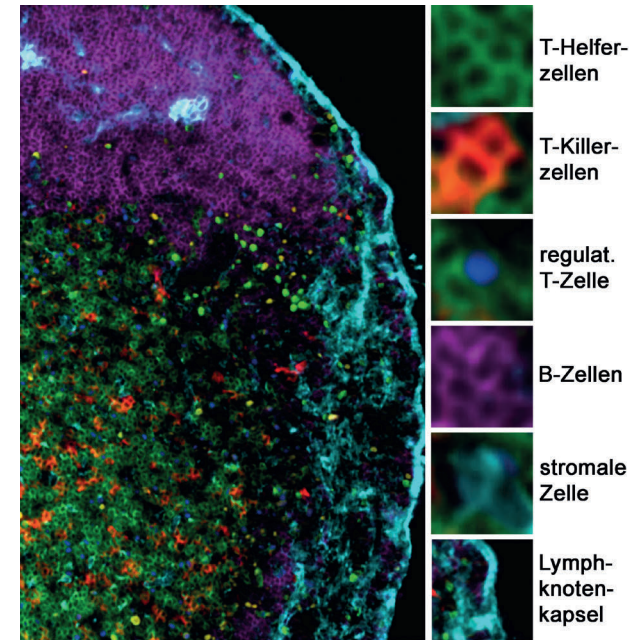
Prof. Dr. rer. nat. Anne Dudeck
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-15382
E-Mail: anne.dudeck@med.ovgu.de



Prof. Dr. sci. Andreas J. Müller
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Tel.: 0391/67-24391
E-Mail: andreas.mueller@med.ovgu.de



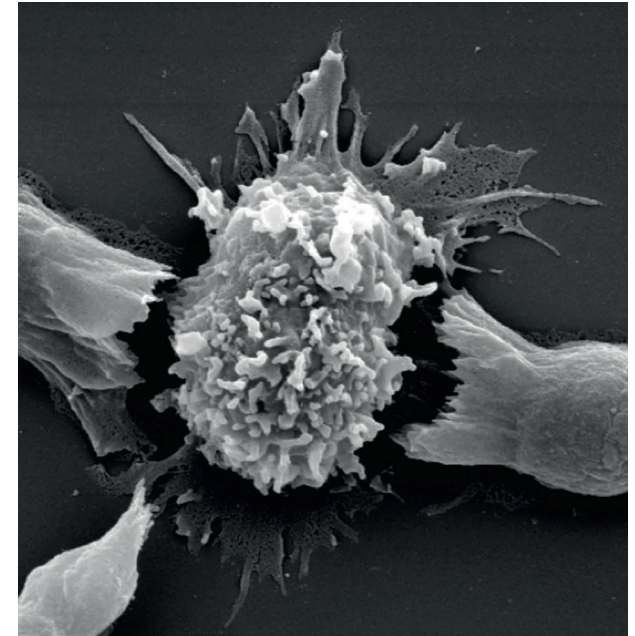
Dr. rer. nat. Werner Zuschratter
Speziallabor Elektronen- und Laserscanmikroskopie
Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg
Tel.: 0391/6263-92441
E-Mail: werner.zuschratter@lin-magdeburg.de



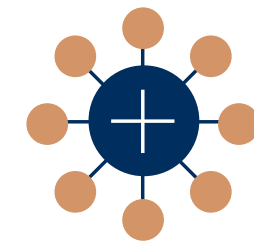
MELK-Aufnahme eines Lymphknotens, der „Kommandozentrale“ einer Immunantwort: Eine große Zahl verschiedener Zelltypen können dabei in ein und derselben Mikroskopieaufnahme markiert werden.



Ziel des **Projekts Z01** ist es, Immunantworten sichtbar zu machen – vom ganzen Organ bis hin zu molekularen Ereignissen im Inneren der Zelle. Darüber hinaus werden dynamische Vorgänge wie Signalübertragung und zelluläre Interaktionen in Echtzeit dargestellt. Diese technischen Möglichkeiten haben die Art und Weise, wie wir die Funktionen des Immunsystems untersuchen und verstehen können, revolutioniert. Das Serviceprojekt Z01 des **SFB 854** hat damit eine zentrale Bedeutung, denn es stellt den einzelnen Teilprojekten eine große Bandbreite hochentwickelter Bildgebungstechniken zur Verfügung und liefert dadurch entscheidende Daten für zahlreiche verschiedene Projekte. Im **Projekt Z01** stehen eine Reihe von Hochleistungsmikroskopen, Durchflusszytometer, sowie Geräte zur **Multi-Epitop-Ligand-Kartographie (MELK)** zur Verfügung. Letzteres ist eine innovative Technik, mit der die molekularen Eigenschaften einer Zell- oder Gewebeprobe genau bestimmt werden können. In zahlreichen nacheinander ablaufenden, voll automatisierten Zyklen werden bestimmte Proteine in den Proben mit Fluoreszenzfarbstoffen eingefärbt. Am Ende erhält man ein Bild, das die Verteilung vieler verschiedener Proteine in ein und derselben Probe zeigt. Fluoreszenz-Lebensdauer-mikroskopie (FLIM) erlaubt die Untersuchung von Strukturänderungen in Molekülen auf wenige Nanometer genau. Das **Projekt Z01** verfügt hierzu über ein weltweit einzigartiges ultraempfindliches Detektionssystem.



Mit Hilfe der Elektronenmikroskopie des Projektes Z01 wird die Ultrastruktur von Immunzellen und ihre Kontakte im Detail sichtbar. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von B-T-Zellkontakten. Die B-Zelle fungiert hier als antigenpräsentierende Zelle, die von mehreren T-Zellen umringt wird.



Die Kombination dieser Techniken ermöglicht es, das Verhalten von Immunzellen *in vivo*, im lebenden Gewebe, zu untersuchen, molekulare Signalübertragungsprozesse in lebenden sowie fixierten Zellen sichtbar zu machen und Interaktionen zwischen verschiedenen Zellen und Molekülen in hoher Auflösung dreidimensional darzustellen. Oder kurz gesagt: **Projekt Z01** macht das Immunsystem sichtbar – live, hochaufgelöst und in Farbe!



GLOSSAR

Chemokine

Gruppe von Botenstoffen. Produziert von Immun- und vielen Gewebezellen, sind sie eine Navigationshilfe für Immunzellen mit passendem Chemokinrezeptor, indem durch einen Konzentrationsgradienten eine gerichtete Wanderungsbewegung (Chemotaxis) ausgelöst wird. Zu Zytokinen: siehe unten

Deubiquitinierung

Reversion der Ubiquitinierung. Entfernung von Proteinen angehängten Ubiquitinen durch spezielle Enzyme. Zur Ubiquitinierung: siehe unten

Gliazellen

Zellen des Nervensystems, die keine Nervenzellen (Neuronen) sind. Gliazellen sind unter anderem für deren elektrische Isolation und Signalweiterleitung, sowie für die Homöostase im Gehirn verantwortlich.

Gram-negative Bakterien

Großgruppe von Bakterien, welche durch eine spezielle Färbetechnik, die Gram-Färbung, von den Gram-positiven Bakterien unterschieden werden können, da sie eine andere Zellwandzusammensetzung mit dünnerer Mureinschicht und zusätzlicher Lipidmembran aufweisen. (Beispiel: *E. coli*).

Graft-versus-Host-Reaktion

Systemische, entzündliche Erkrankung, die bei der körperfremden (allogenen) Knochenmarkstransplantation auftreten kann. Im Gegensatz zur typischen Transplantatabstoßungsreaktion, bei der Empfängerzellen das körperfremde Spendergewebe angreifen, findet hier eine Zerstörung körpereigener Zellen (Host) durch die Zellen des Transplantats (Graft) statt, was schwerwiegende Folgen vor allem für Darm, Haut und Leber haben kann.

Effektor-T-Zellen

Die T-Zellen sind eine wichtige Subpopulation des adaptiven Immunsystems, welche als naiv bezeichnet werden, solange sie noch nicht auf ihr passendes Antigen gestoßen sind. Sobald dies geschieht, differenzieren sie sich zu Effektor-T-Zellen, welche ihre spezielle Funktion durch die Aktivierung nun sehr schnell ausüben können. Das Ganze ist stets abhängig vom spezifischen Zytokin-Milieu.

Endothelzellen

Spezialisierte, flache Zellen, die die Innenseite der Gefäße auskleiden und eine wichtige Barriere zu den Geweben darstellen.

Listeriose

Bakterielle Infektion, hauptsächlich ausgelöst durch das Gram-positive Bakterium *Listeria monocytogenes*. Im Rahmen von Lebensmittelvergiftungen, kann sie insbesondere Schwangere, Säuglinge, alte und immungeschwächte Personen schwer gefährden.

Makrophagen

Gewebsständige Fresszellen des angeborenen Immunsystems, die Mikroorganismen erkennen und phagozytieren können, Zytokine für eine spezifische Immunantwort ausschütten und auch für die Beseitigung von Zell-Debris sorgen.

Mikroglia

Gewebsmakrophagen des zentralen Nervensystems.

Mikromilieu

Unmittelbare Umgebung von bestimmten Zellen, zum Beispiel Tumorzellen, welche Gewebezellen, Immunzellen, Blutgefäße, extrazelluläre Matrix und Signalmoleküle mit einschließt. Durch eine enge Interaktion kann dieses Mikromilieu auch die Tumorprogression beeinflussen.

Monozyten

Im Blut zirkulierende Immunzellen, welche zur Phagozytose und Antigenpräsentation fähig sind, und welche nach wenigen Tagen ins Gewebe einwandern und zu langlebigen Makrophagen werden.

Natürliche Killerzellen

Immunzellen des angeborenen Immunsystems, welche hauptsächlich für die Eliminierung von entarteten und virusinfizierten Zellen mittels zytotoxischer Inhaltsstoffe sorgen.

Neurotrope Viren

Viren, die das Nervensystem befallen und die Blut-Hirn-Schranke überwinden können.

Neutrophile Granulozyten

Die besten Fresszellen (Phagozyten) der angeborenen Abwehr, welche außerdem dazu fähig sind, Mikroorganismen mit extrazellulären „Netzen“ zu fangen, indem sie klebrige Chromatinstrukturen auswerfen.

Parasitäre Toxoplasmose

Durch den protozoischen Erreger *Toxoplasma gondii* hervorgerufene Infektionserkrankung, bei der die Katze als Hauptwirt die Eier ausscheidet, die von Zwischenwirten, wie auch dem Menschen, aufgenommen werden. Verläuft zu 90 % symptomlos, kann aber zu schweren Komplikationen führen. In der Schwangerschaft stellt die Toxoplasmose eine große Gefahr für das Kind dar.

Perizyten

Bindegewebszellen, die zusammen mit den Endothelzellen die Kapillaren bilden.

Ubiquitinierung

Protein (=posttranslationale)-Modifikation, bei der das Anhängen eines oder mehrerer Ubiquitin-Proteine durch spezielle Enzyme zu einer Eigenschaftsveränderung des Substrates führt, sodass zum Beispiel die Lokalisation des ubiquitinierten Proteins in der Zelle verändert und der Abbau beschleunigt wird.

Zytokine

Große Gruppe löslicher Botenstoffe zur Kommunikation zwischen den Zellen des Immunsystems und den Organen, von denen sie auch spezifisch produziert werden. Bestimmte Zytokine wirken auf bestimmte Zelltypen mit passendem Rezeptor. Bilden ein streng reguliertes Netzwerk, welches die Immunantwort maßgeblich beeinflusst, indem zum Beispiel lokal eine Entzündung ausgelöst wird.



IMPRESSUM

Der Sonderforschungsbereich SFB 854

eine Publikation der Medizinischen Fakultät und des Instituts für Molekulare und Klinische Immunologie der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Herausgeber

Otto-von-Guericke Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät
Institut für Molekulare und Klinische Immunologie
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel.: +49-391-67-01
Fax: +49-391-67-13440
Web: www.med.uni-magdeburg.de

Layout/Gestaltung

GRAFFisch
Kollektiv für Konzeption und Gestaltung
www.graf-fisch.de

Dr. Martina Beyrau
Referentin für Presse- und
Öffentlichkeitsarbeit SFB 854

Melina Licht
studentische Mitarbeiterin SFB 854

Sebastian Johann Braunert
studentischer Mitarbeiter SFB 854

© Copyright by

Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.
Alle Rechte vorbehalten. Namentlich gekennzeichnete Artikel müssen nicht mit den Auffassungen des Herausgebers übereinstimmen. Für den Inhalt sind die Unterzeichner verantwortlich. Die Redaktion behält sich die sinnwahrende Kürzung eingereicherter Artikel vor.

Druck

www.wir-machen-druck.de

Auflage

750
Nachdruck gegen Belegexemplare bei Quellen- und Autorenan-
gabe und nach Rücksprache frei.

Inter- und intrazelluläre Kommunikationsprozesse stellen die Grundlage für die Funktion des Immunsystems dar. Die Frage, wie die intra- und interzelluläre Kommunikation im Immunsystem auf molekularer Ebene gesteuert wird, ist von zentraler Bedeutung für das Verständnis physiologischer und pathophysiologischer Immunreaktionen. Dieser Fragestellung widmet sich der Sonderforschungsbereich (SFB) 854.



Weitere Informationen über den Sonderforschungsbereich erhalten Sie unter:

www.sfb854.de