

### Abteilungsdirektor/in | Head of Department

**Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Wienands** (seit 01.08.2004)

**Prof. Dr. med. Martin Oppermann** (kommissarischer Leiter 01.10.2003-31.07.2004)

**Prof. Dr. med. Otto Götze** (bis 30.09.2003)

### Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

|                          |                     |                           | Telefon |
|--------------------------|---------------------|---------------------------|---------|
| <b>Wienands, Jürgen</b>  | Prof. Dr. rer. nat. | jwienan@uni-goettingen.de | 39-5821 |
| <b>Dressel, Ralf</b>     | PD Dr. med.         | rdresse@gwdg.de           | 39-5884 |
| <b>Oppermann, Martin</b> | Prof. Dr. med.      | mopperm@gwdg.de           | 39-5822 |
| <b>Soruri, Afsaneh</b>   | PD Dr. rer. nat.    | asoruri@gwdg.de           | 39-5817 |
| <b>Zwirner, Jörg</b>     | Prof. Dr. med.      | jzwirne@gwdg.de           | 39-5819 |

### Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

|                         |               |                 |          |
|-------------------------|---------------|-----------------|----------|
| <b>Engelke, Michael</b> | Dr. rer. nat. | mengelk@gwdg.de | 39-13858 |
| <b>Engels, Niklas</b>   | Dr. rer. nat. | nengels@gwdg.de | 39-13858 |
| <b>Thiel, Cora</b>      | Dr. rer. nat. | cthiel2@gwdg.de | 39-13857 |

#### Forschungsschwerpunkte

- ▶ Signalprozesse zur Aktivierung von B-Lymphozyten und Steuerung der humoralen Immunität
- ▶ Regulation und Funktion von Chemokin-Rezeptoren
- ▶ Funktionelle Analyse des MHC und zelluläre Zytotoxizität
- ▶ Effektormechanismen an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität

#### Research Foci

- ▶ Signal Transduction Processes in B Lymphocytes and the Initiation of Humoral Immune Responses
- ▶ Regulation and Function of Chemokine Receptors
- ▶ Functional Analysis of the MHC and Cellular Cytotoxicity
- ▶ Effector Mechanisms at the Crossroad of Innate and Adaptive Immunity

## Einleitung

Im Verlauf des vorliegenden Berichtszeitraumes wurde die Abteilung neu strukturiert. Ihr bisheriger Direktor, Prof. Dr. O. Götze, emeritierte zum September 2003. Bis zur Ernennung seines Nachfolgers übernahm Prof. Dr. M. Oppermann die kommissarische Leitung. Im August 2004 wurde Prof. Dr. Jürgen Wienands in das Amt des Abteilungsdirektors berufen. Hauptaufgabe war zunächst die Planung und Organisation der Umbauarbeiten der zukünftigen Labors in den dafür vorgesehenen Räumlichkeiten der Humboldtallee 34. Im Laufe des Jahres 2005 konnte das Institut sukzessive bezogen werden und die neuen Arbeitsgruppen nahmen ihre Forschung auf. Auch Mitarbeiter/Innen der ehemaligen Abteilung Immunogenetik wurden in die neue Abteilung integriert. Der zukünftige Forschungsschwerpunkt der Abteilung ist die Physiologie und Pathophysiologie von Signalprozessen zur Entwicklung und Aktivierung von Immunzellen. In unseren Studien kommt ein breites Spektrum molekularbiologischer, biochemischer und genetischer Techniken zum Einsatz. Ein zentrales Strukturelement für diese Arbeiten ist die transregionale DFG-Forschungsgruppe 521 mit der Universität Magdeburg zur „Beeinflussung immunologischer Prozesse durch membran-nahe Signalmodule“.

## Preface

During the last reporting period, the department has been restructured following the retirement of Prof. Dr. O. Götze in September 2003. Prof. Dr. M. Oppermann took over the directorship temporarily until Prof. Dr. Jürgen Wienands was appointed as new director in August 2004. His primary task involved in the planning, organisation and remodelling of the future laboratories in Humboldtallee 34. In 2005, the new research groups successively moved into the newly renovated institute and have started on their projects. Staff of the former Department of Immunogenetics also followed. The future research focus of the department will be the analysis of signalling processes which regulate the development and activation of cells of the immune system. For this purpose we apply a broad spectrum of techniques of molecular biology, biochemistry, and genetics. Future projects will be tightly embedded in a collaborative research consortium supported by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG-Forschungsgruppe 521), which was established together with the Institute of Immunology at the Medical Faculty of the Otto-Guericke-University Magdeburg and is entitled "Influence of immunological processes by membrane-proximal signal modules".

## 1. Signalprozesse zur Aktivierung von B-Lymphozyten und Steuerung der humoralen Immunität

Die Initiation der Antikörper-vermittelten Immunantwort (humorale Immunität) erfolgt über die Stimulation von B-

Lymphozyten durch deren Antigenrezeptor (BCR). Hauptziel unserer Forschungsaktivitäten ist das molekulare Verständnis BCR-gesteuerter Signalprozesse, die zur Differenzierung der B-Zelle und zur Sekretion von Antikörpern führen. Defekte in diesen Mechanismen verursachen Immundefizienzen, z. B. den Morbus Bruton (XLA-Krankheit), und sind an der Ausbildung von B-Zell-Tumoren beteiligt.

### **A) Kontrolle der Aktivierung von B-Lymphozyten durch intrazelluläre Adapterproteine**

Die Antigen-vermittelte Stimulation des BCR führt zur Aktivierung von zytoplasmatischen Protein-Tyrosin-Kinasen wie Spleen Tyrosine Kinase (Syk) oder Bruton's Tyrosine Kinase (Btk). Ein zentrales Substrat- und Effektorprotein dieser Kinasen ist die Phospholipase  $C\gamma 2$ , die die Bereitstellung von  $Ca^{2+}$ -Ionen als „Second Messenger“ steuert. Wir konnten zeigen, dass der strukturelle und funktionelle Aufbau dieser Signalkaskade über das von uns identifizierte Adapter- oder Gerüstprotein SLP-65 organisiert wird. Defekte in der Expression oder Funktion von SLP-65 blockieren die Entwicklung von B-Zellen und führen zu einem Ausfall der humoralen Immunantwort. SLP-65 ist aber auch ein Tumor-Suppressor-Protein, das bei fehlender Expression in Menschen und Mäusen zu pre-B-Zell-Leukämien und B-Zell-Lymphomen führt. Unser zentrales Ziel ist daher, die genaue Funktionsweise von SLP-65 bei der Aktivierung und apoptotischen Eliminierung von B-Zellen aufzuklären.

### **B) Regulation der $Ca^{2+}$ -Mobilisierung in aktivierten B-Lymphozyten**

Die räumliche und zeitliche Form des  $Ca^{2+}$ -Signals bestimmt, ob eine BCR-Stimulation zur Proliferation, Differenzierung, Anergie oder Apoptose der B-Zelle führt. Dementsprechend unterscheiden sich die  $Ca^{2+}$ -Profile in B-Lymphozyten verschiedener Entwicklungsstadien. Unreife B-Zellen im Knochenmark, die im Kontext der immunologischen Toleranz nach Antigen-erkennung apoptotisch eliminiert werden, zeigen ein transientes  $Ca^{2+}$ -Signal. Reife B-Zellen in den peripheren Lymphorganen, die nach Antigen-Kontakt proliferieren und differenzieren, antworten mit einem erhöhten und länger anhaltenden  $Ca^{2+}$ -Flux. Die molekularen Mechanismen der differenziellen  $Ca^{2+}$ -Profile stehen im Fokus unserer Studien. Wir haben bereits ein  $Ca^{2+}$ -modifizierendes Signalmodul in B-Zellen identifiziert. Es baut sich um die intrazellulären Adapterproteine Grb2 und NTAL auf und kontrolliert die subzelluläre Lokalisation von  $Ca^{2+}$ -regulierenden Schlüsselenzymen. Wir werden nun die Kinetik und Dynamik  $Ca^{2+}$ -regulierender Signalwege mit bildgebenden Verfahren weiter analysieren.

### **C) Molekulare Mechanismen der B-Zell-Aktivierung und deren Manipulation durch onkogene Viren**

Das onkogene Epstein-Barr-Virus (EBV) infiziert humane B-Lymphozyten und ist an der Entstehung von Tumoren wie dem Burkitt-Lymphom (BL) und dem Hodgkin-Lymphom (HL) beteiligt. Ferner kann es schwere lymphoproliferative Erkrankungen, insbesondere bei immunsupprimierten Personen, auslösen. Das EBV-kodierte Membranprotein LMP2A enthält signalgebende Peptidmotive, die denen des BCR sehr ähnlich sind. Dieses molekulare Mimikry manipuliert das proliferative Verhalten der infizierten B-Zellen und ist möglicherweise

se an der Entstehung des HL und anderer EBV-verursachter Erkrankungen beteiligt. Unser Ziel ist es, LMP2A-Signale auf molekularer Ebene zu charakterisieren. Dazu haben wir ein genetisches Modellsystem etabliert, mit dem wir erstmalig in der Lage sind, LMP2A-vermittelte Signale unabhängig von anderen EBV-Proteinen in Zellkultursystemen zu studieren. Dies wird dazu beitragen, EBV-vermittelte Erkrankungen besser zu verstehen und langfristig zu therapieren.

#### **D) Protein- und Vesikeltransport durch das intrazelluläre Adapterprotein mAbp1**

Intrazelluläre Transportprozesse, wie die Rezeptor-vermittelte Endozytose von Antigenen, spielen eine essentielle Rolle bei der Aktivierung von Immunzellen. In Nervenzellen sind endo- und exozytische Vorgänge zentral an der Bereitstellung und Wiedergewinnung von Neurotransmittern beteiligt. Mit dem zytoplasmatischen Adapterprotein mAbp1 (mammalian actin-binding protein 1) haben wir ein neues Schaltelement dieser Mechanismen identifiziert. Die Analyse unserer mAbp1-defizienten Maus belegt eine Schlüsselstellung von mAbp1 bei der Bereitstellung von Neurotransmittern in hippocampalen Neuronen (Zusammenarbeit mit Dr. J.Klingauf, MPI für Biophysikalische Chemie). Der mAbp1-Defekt führt zur erheblichen Beeinträchtigung der Bewegungskoordination und der neuromotorischen Fähigkeiten der Mausmutanten. Darüber hinaus zeigen diese Tiere weitere Organdefekte, z.B. in der Lunge, im Herzen und in der Milz. Dies deutet darauf hin, dass mAbp1-vermittelte Prozesse für die Integrität vieler Organsysteme notwendig sind. Unsere mAbp1-defiziente Maus kann darüber hinaus als Modellsystem für neurologische und kardiologische Erkrankungen dienen.

## **1. Signal Transduction Processes in B Lymphocytes and the Initiation of Humoral Immune Responses**

Antibody-mediated immune responses (Humoral Immunity) are triggered upon activation of the B cell antigen receptor (BCR). The main objective of our research is the molecular understanding of BCR-controlled signalling cascades which trigger differentiation of B cells and lead to the secretion of soluble antibody molecules. Signalling deficits are well known to cause immunodeficiencies, such as Morbus Bruton (XLA-disease), and have also been implicated in the generation of B cell-derived tumours.

#### **A) Positive and negative signalling by the intracellular adaptor protein SLP-65.**

BCR ligation activates cytoplasmic protein tyrosine kinases such as Spleen tyrosine kinase (Syk) or Bruton's tyrosine kinase (Btk). A critical substrate of these kinases and a central BCR effector protein is phospholipase C $\gamma$ 2, which triggers mobilization of the second messenger Ca $^{2+}$ . We have shown that this BCR signalling cascade is structurally and functionally organized by the adaptor or scaffold protein SLP-65. Defective SLP-65 expression or function blocks B cell development and prevents the initiation of humoral immune responses. However,

SLP-65 possesses also tumour suppressor activity. Hence, in the absence of SLP-65, affected individuals are prone to developing pre-B cell leukaemia and B cell lymphomas. We thus aim at elucidating the exact signalling mechanisms of SLP-65, which are instrumental for proper activation and apoptotic elimination of B cells.

#### **B) Regulation of Ca $^{2+}$ mobilization in activated B lymphocytes.**

Spatial and temporal shaping of the Ca $^{2+}$  signal determines whether BCR engagement leads to proliferation, differentiation, anergy or apoptosis. Accordingly Ca $^{2+}$  profiles differ dependent on the developmental stage of B cells. BCR ligation of immature B cells in the bone marrow induces transient Ca $^{2+}$  signalling which is associated with apoptotic elimination to ensure immunological tolerance. Antigen stimulation of mature, immunocompetent B cells in the peripheral lymph organs leads to enhanced and sustained Ca $^{2+}$  fluxes and subsequent B cell proliferation and differentiation. The aim of our work is to decipher differential Ca $^{2+}$  signalling on a molecular level. To date, we have found that intracellular adaptor proteins Grb2 and NTAL modify BCR-induced Ca $^{2+}$  signalling by controlling the subcellular localization of Ca $^{2+}$ -regulating enzymes. We have now started to directly monitor the kinetics and dynamics of Ca $^{2+}$ -signalling cascades using life imaging techniques.

#### **C) Molecular mechanisms of B cell activation and their manipulation by oncogenic viruses.**

The oncogenic Epstein Barr Virus (EBV) infects human B lymphocytes and is associated with the generation of tumours such as Burkitt's and Hodgkin's Lymphoma. EBV infection of immune suppressed persons can cause severe lymphoproliferative diseases. The EBV-encoded membrane protein LMP2A encompasses signalling motifs which mimic those of the BCR. Hence, LMP2A may deregulate the proliferation of the infected B cells and may contribute to EBV-mediated diseases. Our goal is to characterize LMP2A-signalling on a molecular level. For this purpose, we have established a genetic model system which enables us to study LMP2A-mediated signals independent of other EBV-encoded proteins in cell culture. These studies will contribute to a better understanding of EBV biology and facilitate the development of effective EBV treatments.

#### **D) Intracellular vesicle transport by the mammalian actin-binding protein 1 (mAbp1) in immune and nerve cells.**

Intracellular transport processes, such as receptor-mediated endocytosis of antigens, is instrumental for efficient activation of immune cells. In neuronal cells, endo- and exocytosis of membrane vesicles control the release and recycling of neurotransmitters. We have identified the cytoplasmic adaptor protein mAbp1 as a novel regulator of the endo-/exocytic machinery. The analysis of our mAbp1-deficient mouse reveals that mAbp1 plays a non-redundant role in recycling of synaptic vesicles and neurotransmitter supply. The presynaptic defect of mAbp1 mouse mutants is associated with constricted physical capabilities and severely disturbed neuromotoric behaviour. Moreover, mAbp1 mouse mutants show an abnormal structure of lung, heart, and spleen indicating that mAbp1-mediated processes are mandatory for the integrity of multi-

ple organ systems. Our mAbp1-deficient mouse may serve as a model system for neurological and cardiological diseases.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Niklas Engels  
 Dr. Michael Engelke  
 Dr. Cora Thiel  
 Prof. Dr. Jürgen Wienands

#### Kooperationen | Cooperations

Dr. Denise Hilfiker-Kleiner, Abteilung Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover  
 Dr. J. Klingauf, Max Planck Institut für Biophysikalische Chemie, Göttingen  
 D. Kube, B. Glass, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin Universität Göttingen  
 T. Kurosaki, RIKEN-Institut, Yokohama, Japan  
 M. Müschen, Abteilung für Molekulare Stammzellbiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
 M. Naumann, Institut für Experimentelle Innere Medizin, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg  
 M. Reth, Abteilung für Molekulare Immunologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
 B. Schraven, Institut für Immunologie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg  
 T. Tsubata, Medical and Dental University, Tokio, Japan

#### Drittmittelförderung | Funding

Boehringer Ingelheim Fonds, Stipendium, 2002-2004  
 DFG, Forschergruppe 521 (Teilprojekt 3), 2003-2007  
 DFG, Forschergruppe 521 (Teilprojekt 4), 2003-2007  
 EU, 503304-(NEST)HYBLIB, 2005-2009

#### Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Konditionale Deletion und funktionelle Analyse des Adapterproteins mAbp1 in der Maus“ (Thiel)

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Togni M, Swanson KD, Reimann S, Kliche S, Pearce AC, Simeoni L, Reinhold D, Wienands J, Neel BG, Schraven B, Gerber A (2005) Regulation of in vitro and in vivo immune functions by the cytosolic adaptor protein SKAP-HOM. *MOL CELL BIOL*, 25(18): 8052-63.  
 Wienands J (2005) Unraveling B cell receptor mechanics. *NAT IMMUNOL*, 6(11): 1072-4.  
 Kay-Jackson PC, Goatley LC, Cox L, Miskin JE, Parkhouse RM, Wienands J, Dixon LK (2004) The CD2v protein of African swine fever virus interacts with the actin-binding adaptor protein SH3P7. *J GEN VIROL*, 85(Pt 1): 119-30.  
 Stork B, Engelke M, Frey J, Horejsi V, Hamm-Baarke A, Schraven B, Kurosaki T, Wienands J (2004) Grb2 and the non-T cell activation linker NTAL constitute a Ca(2+)-regulating signal circuit in B lymphocytes. *IMMUNITY*, 21(5): 681-91.

## 2. Regulation und Funktion von Chemokin-Rezeptoren

Chemokin-Rezeptoren, Mitglieder der Genfamilie G Proteingekoppelter Rezeptoren (GPCR), steuern die Leukozyten-Wanderung durch den Organismus während Entzündungen und der Entstehung der Immunantwort. CCR5 und CXCR4 bilden außerdem zelluläre Eintrittspforten für Humane Immundefizienz Viren. CCR5 dient uns als Modell-Rezeptor zur Untersuchung der Signaltransduktion und Regulation der Zelloberflächen Expression chemotaktischer GPCR. Wir konnten nachweisen, dass Chemokin-stimulierte CCR5 über  $\beta$ -Arrestin/Clathrin-vermittelte Endozytose internalisiert wird, nachdem die Rezeptoren zuvor an vier carboxyterminalen Serinresten

durch GRK/PKC Kinasen phosphoryliert wurden. Es wurden phosphospezifische Antikörper generiert, die es erlaubten, die CCR5 Phosphorylierung an diesen Positionen in hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung abzubilden. Außerdem zeigten wir, dass CCR5 in der Plasmamembran (zusammen mit dem verwandten C5aR) homo- und heterooligomere Proteinkomplexe bildet. In Abwesenheit spezifischer Agonisten wurde CCR5 dennoch in GRK- und Arrestin-abhängiger Weise kreuz-phosphoryliert und kreuz-internalisiert, solange der Rezeptor in einem Heterokomplex zusammen mit einem weiteren Agonist-aktivierten Rezeptor (C5aR) vorlag. In Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern konnten wir die Übertragbarkeit dieses Konzeptes auf andere Rezeptorsysteme nachweisen.

Chemokine und ihre Rezeptoren rekrutieren während chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) Leukozyten in die Darmschleimhaut. Wir untersuchten daher die Bedeutung von Chemokin Rezeptoren in der Pathogenese zweier CED Tiermodelle (adoptiver T-Zell Transfer in SCID-Mäuse; SAMP/Yit Maus), die durch eine aberrante TH1-lymphozytäre Immunantwort gekennzeichnet sind. Verabreichung synthetischer Rezeptor-Antagonisten, blockierender anti-Rezeptor Antikörper oder von Donorzellen mit selektiven Rezeptordefekten schwächten klinische Entzündungszeichen ab und zeigten eine Bedeutung von CCR5/CXCR3 und CCR9 in diesen beiden CED Mausmodellen auf.

Von einer mutanten Variante des CCR5 Gens (CCR5- $\Delta$ 32), die HIV-Resistenz vermittelt, wurde angenommen, dass sie in historischer Zeit aus einem singulären Mutationsereignis hervorgegangen ist und sich rasch unter dem Einfluss unbekannter selektiver Faktoren über Europa verbreitet hat. Wir überprüften diese Hypothese mittels PCR Amplifikation von CCR5- $\Delta$ 32 DNA Sequenzen aus bis zu 2900 Jahre alten Knochenresten aus verschiedenen europäischen Gräberfeldern. Es konnte gezeigt werden, dass diese Mutation bereits unter prähistorischen Europäern weit verbreitet war. Diese Befunde sprechen außerdem gegen die Annahme, dass die Pest einen signifikanten Einfluss auf die rasche Verbreitung des CCR5- $\Delta$ 32 Gens in diesen Populationen darstellte.

## 2. Regulation and Function of Chemokine Receptors

Chemokine receptors, members of the G protein-coupled receptor (GPCR) super family, play important roles in coordinating leukocyte traffic throughout the body during immune surveillance, inflammation and the establishment of immunity. CCR5 and CXCR4 also form portals of cellular entry for the human immunodeficiency viruses. We have chosen CCR5 as a model receptor to study mechanisms which regulate GPCR signalling and cell surface expression in general. Our findings established that, following agonist stimulation, CCR5 is internalized via clathrin-dependent endocytosis by mechanisms which involve the GRK- and PKC-mediated phosphorylation of four carboxyl-terminal serine residues, followed by  $\beta$ -arrestin binding. Phosphosite-specific antibodies were gener-

ated which enabled us to describe in detail the dynamics and intracellular localization of CCR5 de-/phosphorylation events. These differed between GRK and PKC sites. We also found that CCR5 at the plasma membrane forms homo- and hetero-oligomeric complexes together with the related C5aR. In the absence of a specific agonist, CCR5 could still undergo GRK-induced cross-phosphorylation and  $\beta$ -arrestin-mediated cross-internalization if it formed hetero-complexes together with another agonist-activated receptor (C5aR). In collaborative studies, we have demonstrated that this general paradigm also applies to other GPCR.

Chemokines and their cognate receptors recruit leukocytes into the intestinal mucosa during inflammatory bowel disease (IBD). We therefore studied the significance of chemokine receptors in the pathogenesis of animal models of IBD. Two murine colitis models (adoptive T-cell transfer into SCID mice; SAMP/Yit mouse) were established which are characterized by aberrant TH1 T lymphocyte responses. Administration of synthetic receptor antagonists, inhibitory anti-receptor antibodies or donor cells deficient in certain chemokine receptors alleviated clinical signs of inflammation and revealed a role for CCR5/CXCR3 and CCR9 in these two different IBD mouse models.

A mutant allele of the chemokine receptor CCR5 gene (CCR5- $\Delta$ 32) which confers resistance to HIV-1 infection was believed to have originated from a single mutation event in historic times and rapidly expanded in Caucasian populations, caused by an unknown selective advantage. We tested this hypothesis by PCR amplification of the CCR5- $\Delta$ 32 DNA sequences from up to 2900 years old skeletal remains from different burial sites in Central Europe. Our findings indicate that this mutation was already prevalent among prehistoric Europeans. The results also argue against the possibility of plague representing a major selective force that caused rapid increase in CCR5- $\Delta$ 32 gene frequencies within these populations.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. Martin Oppermann

#### Kooperationen | Cooperations

S. Hummel, Historische Anthropologie, Universität Göttingen

M. Marsh, MRC Laboratory for Molecular Cell Biology, London, UK

E. Ponimaskin, Abteilung Neuro- und Sinnesphysiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

#### Drittmittelförderung | Funding

DFG, GRK 335, 05/2003-09/2005

DFG, Sonderforschungsbereich 523, seit 1999

DFG, Sonderforschungsbereich 402, seit 2001

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Hummel S, Schmidt D, Kremeyer B, Herrmann B, Oppermann M (2005) Detection of the CCR5-Delta32 HIV resistance gene in Bronze Age skeletons. *GENES IMMUN*, 6(4): 371-4.

Hüttenrauch F, Pollok-Kopp B, Oppermann M (2005) G protein-coupled receptor kinases promote phosphorylation and beta-arrestin-mediated internalization of CCR5 homo- and hetero-oligomers. *J BIOL CHEM*, 280(45): 37503-15.

Oppermann M, Förster R (2005) Chemokines and Their Receptors: Biochemical, Structural and Biological Properties. In: Hamann A, Engelhardt B (Hg.) *Leukocyte Trafficking*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 36-67.

Ponimaskin E, Dumuis A, Gaven F, Barthelet G, Heine M, Glebov K, Richter DW, Oppermann M (2005) Palmitoylation of the 5-hydroxytryptamine4a receptor regulates re-

ceptor phosphorylation, desensitization, and beta-arrestin-mediated endocytosis. *MOL PHARMACOL*, 67(5): 1434-43.

Oppermann M (2004) Chemokine receptor CCR5: insights into structure, function, and regulation. *CELL SIGNAL*, 16(11): 1201-10.

Pollok-Kopp B, Schwarze K, Baradari VK, Oppermann M (2003) Analysis of ligand-stimulated CC chemokine receptor 5 (CCR5) phosphorylation in intact cells using phosphosite-specific antibodies. *J BIOL CHEM*, 278(4): 2190-8.

### 3. Funktionelle Analyse des MHC und zelluläre Zytotoxizität

Die Arbeitsgruppe Dressel befasst sich mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) und der Funktion bestimmter in diesem Komplex gelegener Gene, vor allem der Hitzeschockgene der HSP70-Familie. Methodisch werden in den Untersuchungen molekulargenetische, zelluläre und den gesamten Organismus erfassende Ansätze genutzt.

Der MHC-Genkomplex übt eine zentrale Funktion bei der Entwicklung des Immunsystems und dem Zustandekommen einer Immunantwort aus. So kontrolliert er über so genannte Klasse-I- und Klasse-II-Gene die antigenspezifische, adaptive Immunantwort, nimmt aber über bestimmte Gene auch Einfluss auf das natürliche Immunsystem. Der MHC der Ratte, der RT1-Komplex, umfasst 4 Mb und enthält über 120 funktionelle Gene sowie zusätzlich mehr als 50 Mitglieder der Klasse-I-Multigenfamilie. Zur Charakterisierung der Expression dieser Gene wurde ein MHC-Gen-Makroarray etabliert, der u. a. zur Analyse der „Graft-versus-Host-Disease“ in einem Rattenmodell verwendet wird. Ein Microarray, der die gesamte genomische MHC Sequenz abbildet, wird zur Entdeckung neuer MHC-Transkripte eingesetzt.

Im MHC befinden sich auch drei Hitzeschockprotein (HSP) 70-Gene. In den letzten Jahren hat sich herausgestellt, dass bestimmte Hitzeschockproteine eine wichtige Rolle bei der Antigenpräsentation und der Aktivierung des natürlichen Immunsystems spielen. Die eigenen Untersuchungen zur zellbiologischen Funktion des MHC-kodierten HSP70-1-Gens ergaben, dass dessen Überexpression die Suszeptibilität von Tumorzellen gegenüber zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) des Immunsystems erhöht. Die Wirkung einer HSP70-Überexpression in Tumorzellen wird auch im Mausmodell in vivo untersucht. Hier zeigte sich eine aktivierende Wirkung auf die NK-Zellaktivität. An Rhesusaffen wird die Expression und Rolle von HSP70-Genen sowie von HSP70-Rezeptorgenen im SIV-Infektions-Modell analysiert. Weiterhin wird die Bedeutung von Polymorphismen in HSP70-Rezeptorgenen, z. B. CD91 und LOX-1, für die immunologischen Funktionen von HSP70 untersucht. Im Kontext der Untersuchungen zur Suszeptibilität von Tumorzellen gegenüber CTL wird neben der Funktion von HSP70 auch die Rolle des Mannose-6-Phosphat-Rezeptors (MPR300) sowie von Heparansulfaten für die Granzym-vermittelte Apoptose analysiert. Die Bedeutung verschiedener am vesikulären Transport beteiligter Proteine für die Exozytose zytotoxischer Granula wird in knock-out-Mäusen studiert.

Schließlich haben wir begonnen, die Transplantation von Stammzellen und in vitro daraus differenzierter Vorläuferzellen unter immunologischen und immungenetischen Aspekten zu

untersuchen. Dabei steht die Frage nach der Immunogenität und der Tumorigenität der transplantierten Zellen in Abhängigkeit von der immunogenetischen Konstellation der Transplantation im Zentrum des Interesses.

### 3. Functional Analysis of the MHC and Cellular Cytotoxicity

The Dressel research group deals with the major histocompatibility complex (MHC) and the function of certain MHC-linked genes, in particular, genes belonging to the family of heat shock proteins (HSP) of 70 kDa. The methodology encompasses molecular genetics as well as approaches using cells and whole organisms.

The MHC has a central role in the development of the immune system and in the establishment of an immune response. The so-called class I and class II genes control the antigen-specific adaptive immune response. Certain class I and other genes of the MHC are involved in innate immunity. The rat MHC, the RT1 complex, encompasses about 4 Mb and encodes over 120 functional genes and, in addition, more than 50 members of the class I multigene family. To analyse the expression of these genes, we have established a MHC gene macroarray, which is used to determine gene expression in a rat model of graft versus host disease. A microarray containing the complete genomic MHC sequence serves to detect new MHC-derived transcripts.

Within the MHC three heat shock protein (HSP) 70 genes are encoded. In recent years, certain heat shock genes were shown to play an important role in antigen presentation and in the activation of the innate immune system. Our studies on the function of the MHC-encoded HSP70-1 gene in cells revealed that overexpression increases susceptibility of tumour cells against cytotoxic T lymphocytes (CTL) of the adaptive immune system. The effect of HSP70 overexpression in tumour cells was also being investigated in vivo in a mouse model. An increase of NK cell activity has been observed. The role of HSP70 and of HSP70 receptor genes were further studied in the SIV infection model of rhesus macaques. Furthermore, the role of polymorphisms in HSP70 receptor genes, such as CD91 and LOX-1, for the immunological functions of HSP70 is being investigated. In the context of analysing susceptibility of tumour cells to CTL, the role of HSP70, the mannose 6-phosphate 300 receptor and heparan sulfates for granzyme-mediated apoptosis is studied. Several proteins taking part in the transport of intracellular vesicles are analysed in knock-out mice with respect to their role in exocytosis of cytotoxic granules.

In addition, we have started to study immunological and immunogenetic aspects of the transplantation of stem cells and in vitro differentiated precursor cells. In the centre of our interest is the immunogenicity and tumorigenicity of the transplanted cells depending on the immunogenetic setting of the transplantation.

#### Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Ralf Dressel

#### Kooperationen | Cooperations

J. Brosius, Institut für Experimentelle Pathologie, Universität Münster  
Z. Konthur, R. Reinhard, R. Sudbrak, MPI für Molekulare Genetik, Berlin  
St. Hennig, RZPD, Berlin

A.M. Dickinson, School of Clinical and Laboratory Sciences, University of Newcastle, UK

B. Rolstadt, Department of Anatomy, University of Oslo, Norwegen

K. von Figura, Abteilung Biochemie II, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

C.J. Froelich, Department of Medicine, Evanston Northwestern Healthcare Research Institute, Evanston, USA

Th. Dierks, Abteilung Biochemie I, Universität Bielefeld

G. Fischer-von Mollard, Abteilung Biochemie III, Universität Bielefeld

St. Höning, Institut für Biochemie I, Universität Köln

G. Multhoff, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universität Regensburg

T. Herrmann, Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg

A. Mansouri, MPI für Biophysikalische Chemie, Göttingen

W. Engel, K. Nayernia, Abteilung Humangenetik, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

K. Guan, G. Hasenfuß, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

L. Walter, G. Hunsmann, C. Stahl-Hennig, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen

K. Kriegelstein, Abteilung Neuroanatomie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

#### Drittmittelförderung | Funding

BMBF, NGFN-2, exploratives Projekt, 2004 – 2007

DFG, GRK 1034, 2005-2008

DFG, Normalverfahren, DR 394-2-3, 2006-2007

EU, Marie Curie Research Training Network, TRANS-NET, 2005-2008

Gesellschaft für AIDS-Forschung e.V., 2002-2005

Krebshilfe, 10-1726-Dr I, 2001-2003

#### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Adham IM, Gille M, Gamel AJ, Reis A, Dressel R, Steding G, Brand-Saberi B, Engel W (2005) The scoliosis (sco) mouse: a new allele of Pax-1. *Cytogenet Genome Res*, 111(1): 16-26.

Dünker N, Valenciano AI, Franke A, Hernandez-Sanchez C, Dressel R, Behrend M, De Pablo F, Kriegelstein K, de la Rosa EJ (2005) Balance of pro-apoptotic transforming growth factor-beta and anti-apoptotic insulin effects in the control of cell death in the postnatal mouse retina. *Eur J Neurosci*, 22: 28-38.

Raja SM, Metkar SS, Höning S, Wang B, Russin WA, Pipalia NH, Menaa C, Belting M, Cao X, Dressel R, Froelich CJ (2005) A novel mechanism for protein delivery: Granzyme B undergoes electrostatic exchange from Serglycin to target cells. *J Biol Chem*, 280: 20752-61.

Roos C, Dressel R, Schmidt B, Günther E, Walter L (2005) The rat expresses two complement factor C4 proteins, but only one isotype is expressed in the liver. *J Immunol*, 174: 970-5.

Dressel R, Raja S M, Höning S, Seidler T, Froelich C J, von Figura K, Günther E (2004) Granzyme-mediated cytotoxicity does not involve the mannose 6-phosphate receptors on target cells. *J Biol Chem*, 279: 20200-10.

Dressel R, von Figura K, Günther E (2004) Unimpaired allojection of cell deficient for the mannose 6-phosphate receptors, MPR300 and MPR46. *Transplantation*, 78: 758-61.

Dressel R, Grzeszick C, Kreiss M, Lindemann D, Herrmann T, Walter L, Günther E (2003) Differential effect of acute and permanent heat shock protein (Hsp) 70 overexpression in tumor cells on lysability by cytotoxic T lymphocytes. *Cancer Res*, 63: 8212-20.

#### 4. Effektormechanismen an der Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunität

##### **A) Alpha- und Beta-Defensine induzieren Chemotaxis von Makrophagen unabhängig von CCR6 und sind potente Mediatoren der angeborenen Immunität**

$\alpha$ - und  $\beta$ -Defensine repräsentieren zwei unabhängige Subgruppen antimikrobieller Peptide, die in Granulozyten und Epithelien exprimiert werden. Sie tragen zur Immunabwehr bei, indem sie die Zellmembran von Mikroorganismen zerstören. Wir konnten zum ersten Mal zeigen, dass sich  $\alpha$ - ebenso wie  $\beta$ -Defensine untereinander vollständig desensibilisieren, während die heterologe Desensibilisierung zwischen den beiden Defensin-Subgruppen nur inkomplett und Proteinkinase-C-abhängig ist. Diese Ergebnisse sprechen für das Vorliegen je eines Rezeptors für  $\alpha$ - bzw. für  $\beta$ -Defensine. Im Gegensatz zu früheren Berichten anderer Arbeitsgruppen fanden wir keinerlei Hinweise auf eine Interaktion zwischen  $\beta$ -Defensinen und CCR6.

##### **B) IL-4 übt eine breite und potente Wirkung auf die chemotaktische Anlockung dendritischer Zellen und Makrophagen aus**

IL-4 ist als Modulator der Funktionen dendritischer Zellen und Makrophagen bekannt. Wir konnten bereits zeigen, dass IL-4 die Wanderung humaner und muriner dendritischer Zellen sowie Makrophagen nach Anaphylatoxin C5a Gabe in vivo inhibiert. Unsere jüngsten Arbeiten untersuchten den Einfluss von IL-4 und IL-13 auf die Mobilisierung dendritischer Zellen und Makrophagen durch inflammatorische Chemokine und bakterielle Tripeptide wie fMLP. Diese Arbeiten belegen, dass insbesondere IL-4 breite und potente inhibitorische Effekte auf die chemotaktische Mobilisierung dendritischer Zellen und Makrophagen ausübt. Dieser Befund könnte die Grundlage für einen therapeutischen Einsatz von IL-4 als anti-inflammatorisches Medikament bei autoimmunen Erkrankungen legen.

##### **C) Das Anaphylatoxin C5a ist ein Chemotaxin für aktivierte Mastzellen**

Mastzellen sind gewebeständige Zellen mit wichtigen Funktionen bei Allergie und Entzündung. Wir konnten zeigen, dass murine Mastzelltypen signifikante Mengen von C5a Rezeptor nur nach Stimulierung mit dem Kalziumionophor Ionomycin, dem Proteinkinase C Aktivator Phorbolmyristatacetat (PMA) oder mit IgE plus Antigen exprimieren. Mastzellen, die mit Ionomycin, PMA oder IgE plus Antigen stimuliert wurden, aber nicht unstimulierte Zellen, konnten durch C5a in vivo angelockt werden. Unsere Beobachtungen identifizieren somit die Hochregulation von C5aR auf Mastzellen durch IgE-abhängige und unabhängige Mechanismen als eine neuartige regulatorische Funktion der Mastzellen, die den pro-allergischen und pro-inflammatorischen Einfluss des Anaphylatoxins C5a erheblich amplifiziert.

#### 4. Effector Mechanisms at the Crossroad of Innate and Adaptive Immunity

##### **A) Alpha- and beta-defensins, inducing chemotaxis of macrophages independent of CCR6, are potent mediators of innate immunity.**

$\alpha$ - and  $\beta$ -defensins represent two distinct subgroups of antimicrobial peptides expressed by granulocytes and epithelial surfaces. They contribute to host defence by disrupting the cytoplasmic membrane of microorganisms. Our studies show that  $\alpha$ - as well as  $\beta$ -defensins completely desensitize each other's chemotactic activities whereas heterologous desensitization between members of both defensin subgroups was incomplete and protein kinase C-dependent. These results suggest the presence of distinct receptors for each defensin subgroup. In contrast to previous published reports, we did not find evidence for an interaction between  $\beta$ -defensins and CCR6.

##### **B) IL-4 exerts broad and potent inhibitory effects on the chemotactic mobilization of dendritic cells and macrophages.**

IL-4 is well recognized as a modulator of dendritic cell and macrophage activation. We have previously shown that IL-4 inhibits migration of human and murine dendritic cells and macrophages in response to anaphylatoxins in vivo. In our recent studies, we have examined the influence of IL-4 and IL-13 on the mobilization of dendritic cells and macrophages by inflammatory chemokines and bacteria-derived fMLP. Our results demonstrate that IL-4, and to a lesser degree IL-13, exerts broad and potent inhibitory effects on the chemotactic mobilization of dendritic cells and macrophages, a finding which could provide a strong rationale for the therapeutic use of IL-4 as an anti-inflammatory drug in autoimmune diseases.

##### **C) Anaphylatoxin C5a is a chemoattractant for activated mast cells.**

Mast cells are tissue-resident cells with important functions in allergy and inflammation. We have shown that murine mast cells express significant amounts of anaphylatoxin C5a receptor (C5aR) only after stimulation with calcium ionophore, ionomycin, or with protein kinase C activator, phorbol myristate acetate (PMA), or with IgE plus antigen. Mast cells stimulated with ionomycin, PMA, or IgE plus antigen but not unstimulated cells, were mobilized by C5a in vivo. Our observations identify upregulation of C5aR on mast cells by IgE-dependent and independent mechanisms as a novel regulatory function which strongly amplifies the pro-allergic and pro-inflammatory impact of anaphylatoxin C5a.

##### **Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders**

PD Dr. Afsaneh Soruri  
Prof. Dr. Jörg Zvirner

##### **Kooperationen | Cooperations**

J.E. Gessner, Abteilung für Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover

T. Werfel, Dermatologische Universitäts-Klinik, Medizinische Hochschule Hannover  
J. Köhl, Institut für Immunologie, Universität von Cincinnati, USA

A. Fayyazi, Abteilung Pathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen  
 U. Lippert, MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen  
 U. Forssmann, Institut für Peptidforschung, Hannover

### Drittmittelförderung | Funding

DFG, SO 478/1-1, 2003-2006  
 DFG, ZW 38/4-2, 2003-2005  
 DFG, ZW 38/4-3, seit 2005

### Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Baelder R, Fuchs B, Bautsch W, Zwirner J, Köhl J, Hoymann HG, Glaab T, Erpenbeck V, Krug N, Braun A (2005) Pharmacological targeting of anaphylatoxin receptors during the effector phase of allergic asthma suppresses airway hyperresponsiveness and airway inflammation. *J IMMUNOL*, 174(2): 783-9.

Nishiura H, Tanase S, Shibuya Y, Futa N, Sakamoto T, Higginbottom A, Monk P, Zwirner J, Yamamoto T (2005) S19 ribosomal protein dimer augments metal-induced apoptosis in a mouse fibroblastic cell line by ligation of the C5a receptor. *J CELL BIOCHEM*, 94(3): 540-53.

Soruri A, Zwirner J (2005) Dendritic cells: limited potential in immunotherapy. *INT J BIOCHEM CELL B*, 37(2): 241-5.

Godau J, Heller T, Hawlisch H, Trappe M, Howells E, Best J, Zwirner J, Verbeek JS, Hogarth PM, Gerard C, Van Rooijen N, Klos A, Gessner JE, Köhl J (2004) C5a initiates the inflammatory cascade in immune complex peritonitis. *J IMMUNOL*, 173(5): 3437-45.

Gutzmer R, Lisewski M, Zwirner J, Mommert S, Diesel C, Wittmann M, Kapp A, Werfel T (2004) Human monocyte-derived dendritic cells are chemoattracted to C3a after up-regulation of the C3a receptor with interferons. *IMMUNOLOGY*, 111(4): 435-43.

Haenssle HA, Krause SW, Emmert S, Zutt M, Kretschmer L, Schmidberger H, Andreesen R, Soruri A (2004) Hybrid cell vaccination in metastatic melanoma: clinical and immunologic results of a phase I/II study. *J IMMUNOTHER*, 27(2): 147-55.

Soruri A, Fayyazi A, Gangl S, Griesinger C, Albrecht CA, Schlott T (2004) In vitro generation of cytolytic T cells against human melanoma cells overexpressing HDM2. *ANTICANCER RES*, 24(4): 2141-51.

Soruri A, Kiafard Z, Dettmer C, Riggert J, Kohl J, Zwirner J (2003) IL-4 down-regulates anaphylatoxin receptors in monocytes and dendritic cells and impairs anaphylatoxin-induced migration in vivo. *J IMMUNOL*, 170(6): 3306-14.

Soruri A, Kim S, Kiafard Z, Zwirner J (2003) Characterization of C5aR expression on murine myeloid and lymphoid cells by the use of a novel monoclonal antibody. *IMMUNOL LETT*, 88(1): 47-52.

Soruri A, Riggert J, Schlott T, Kiafard Z, Dettmer C, Zwirner J (2003) Anaphylatoxin C5a induces monocyte recruitment and differentiation into dendritic cells by TNF-alpha and prostaglandin E2-dependent mechanisms. *J IMMUNOL*, 171(5): 2631-6.

## Anhang | Appendix

### Habilitationen

Dressel R, Untersuchungen zur Suszeptibilität von Zielzellen gegenüber der durch zytotoxische T-Lymphozyten vermittelten Zytotoxizität. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Soruri A, Die Bedeutung des Anaphylatoxins C5a für die Wanderung und Reifung myeloischer dendritischer Zellen. Habilitation Universität Göttingen 2004.

### Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

#### Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Bolzen P, Dr. med., Einfluss von Cholesterin auf die Expression und Funktion chemotaktischer Leukozytenrezeptoren. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Deiters M, Dr. med., Lokale und systemische Immunantworten von BALB/c-Mäusen nach oraler Immunisierung mit einer Membran-Fraktion von *Haemophilus influenzae*. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Freundenberg K, Dr. med., Homologe und heterologe Regulation des Chemokinrezeptors CCR5 durch Rezeptorphosphorylierung. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Gärtner-Hinnendahl Q, Dr. med., Rekombinante Herstellung von humanen C5a-Fusionsproteinen (Avtag-pQE-30rhC5a) und ihre biologische Funktionalität. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Lippelt H, Dr. med., Entwicklung eines Microcarrier-Systems auf der Basis natürlicher Lignozellulose. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Nitzki A, Dr. med., Die Bedeutung der C-terminalen Phosphorylierungsstellen des CC-Chemokin-Rezeptors 5 (CCR5) für die  $\beta$ -Arrestin-Bindung und für die Rezeptorfunktion. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Sensen B, Dr. med., Der Einfluss von Interferon-gamma auf die Differenzierung und Reifung humaner Blutmonozyten zu dendritischen Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2005.

Glockemann A, Dr. med., Kreuzregulierung und Phosphorylierung der chemotaktischen Leukozytenrezeptoren CCR5 und C5aR. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Scheel O, Dr. med., Immunhistochemische Untersuchungen zur Expression der Rezeptoren für die Anaphylatoxine C3a und C5a. Dissertation Universität Göttingen 2004.

Dietrich C, Dr. med., Herstellung eines rekombinanten Einzelkettenantikörpers (ScFv) mit Spezifität für das humane Anaphylatoxin C5a. Dissertation Universität Göttingen 2003.

Hegerfeldt S, Dr. med., Serumfreie Kultursysteme zur Differenzierung und Reifung peripherer Blutmonozyten zu dendritischen Zellen. Dissertation Universität Göttingen 2003.

### Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere) | Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Engels N, Dr. rer. nat., Studien an signalleitenden Adapterproteinen in wildtypischen und virusinfizierten Lymphocyten, Universität Bielefeld, 2005.

Grabbe A, Dr. rer. nat., Studien zur molekularen Kommunikation des Adapterproteins SLP-65 mit anderen Signalmolekülen in B-Lymphocyten, Universität Bielefeld, 2005.

Hüttenrauch F, Dr. rer. nat., Ligand induzierte Phosphorylierung des Chemokin Rezeptors CCR5: strukturelle Analyse und Funktion. Dissertation Universität Göttingen 2004.

### Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Alers, Sebastian, Dipl.-Chem., The non-T cell activation linker NTAL affects phospholipase C- $\gamma$ 2 plasma membrane recruitment in B lymphocytes, Universität Bielefeld, 2005.

Emmerich, Christoph, Dipl.-Chem., Etablierung eines Modellsystems zur Analyse von Signalleitungsmechanismen des Epstein-Barr Virus-codierten latenten Membranproteins 2A, Universität Bielefeld, 2005.

Ewers, Stephan, Dipl.-Chem., Funktionsanalyse der Interaktion zwischen SLP-65 und Syk, Universität Bielefeld, 2005.

Hennemann, Alexander, Dipl.-Chem., Etablierung eines Systems zur induzierbaren Expression des Adapterproteins p120 in Lymphocyten, Universität Bielefeld, 2005.

Hinrichsen, Kerstin, Dipl.-Chem., Funktionsanalyse des Adaptorproteins mAbp1 in genetischen Mausmodellen, Universität Bielefeld, 2005.

Polaschegg, Christian, Dipl.-Chem., Rekonstitutionsexperimente zur Identifizierung funktioneller Wechselwirkungen zwischen den B-Zell-Signalelementen Syk und SLP-65, Universität Bielefeld, 2005.

Schipper, Christina, Dipl.-Biol., Isolierung und Charakterisierung von Anti-Quorum-Sensing-Molekülen aus metagenomischer DNA. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.

Sgodda, Malte, Dipl.-Biol., Die Auswirkungen der unterdrückten beta-Arrestin Expression auf die Funktion myeloischer Zellen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.

Böer, Annegret, Dipl.-Biol., Chemokine und Chemokinrezeptoren in der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Goldbeck, Ingo, Dipl.-Chem., Identifizierung spezifischer Interaktionsmotive des B-Zell-Adapterproteins SLP-65 für nachgeschaltete Effektormoleküle, Universität Bielefeld, 2003.

Herrmann, Nadine, Dipl.-Chem., Studien zur Funktion von Signalmotiven in der Ig- $\alpha$ -Untereinheit des B-Zell-Antigenrezeptors, Universität Bielefeld, 2003.

Nitzki, Frauke S, Dipl.-Biol., Expressionsregulation des Komplementproteins Faktor H in Kupffer-Zellen durch das C5a-Anaphylatoxin. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

Paulmann, Nils, Dipl.-Chem., Das zelluläre Adapterprotein SH3P7 und seine Bedeutung in ASFV-infizierten Makrophagen, Universität Bielefeld, 2003.

Rethorn, Stephanie, Dipl.-Biol., Untersuchung chemotaktischer Leukozyten-Rezeptoren mit phosphospezifischen Antikörpern. Diplomarbeit Universität Göttingen 2003.

**Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings**

25.-26.10.2003, Symposium „Innate Immunity in Health and Disease“, SFB 402, Abteilung Zelluläre und Molekulare Immunologie Göttingen

**Universitäre Gremien | University Boards****Prof. Dr. Jürgen Wienands**

Vorsitz MD/PhD-Kolleg „Jacob-Henle-Programm für Experimentelle Medizin“

**Prof. Dr. Martin Oppermann**

Kommission zur Evaluation von Juniorprofessoren

**Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant****Prof. Dr. Jürgen Wienands**

Deutsche Forschungsgemeinschaft; verschiedene Fachzeitschriften (z.B. Nature Immunol., Immunity, Blood)

**PD Dr. Ralf Dressel**

Deutsche Forschungsgemeinschaft; Gesellschaft für AIDS-Forschung e.V.; University of Chester, UK

**Prof. Dr. Martin Oppermann**

Deutsche Forschungsgemeinschaft; Fonds zur Förderung der wissenschaftl. Forschung (FWF), Österreich;  
Grant Agency of the Czech Republic (GACR)

**Herausgebertätigkeit | Editorial Work****Prof. Dr. Jürgen Wienands**

Editor, Journal of Signal Transduction

**Prof. Dr. Martin Oppermann**

Associate Editor, Life Science

**Internationale wissenschaftliche Kooperationen****International Scientific Cooperations**

T. Kurosaki, RIKEN-Institut, Yokohama, Japan

T. Zubata, Medical and Dental University of Tokyo, Japan

**Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding**

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Konditionale Deletion und funktionelle Analyse des Adapterproteins mAbp1 in der Maus“ (Thiel)

Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, „Rolle von MHC-Rezeptoren für die MHC-induzierte Toleranz gegenüber Tumoren“ (Soruri)

**EU-Projekte | European Research Projects**

EU, 503304-(NEST)HYBLIB, 2005-2009

TRANS-NET, MRTN-CT-2004-512253, 2005-2008

**Stipendiaten/Stipendiatinnen | Scholarship Holders**

Natalia Ivashkina, DFG - GRK 335, 05/2003-08/2005

Vijayakumar Muppala, DFG – GRK 1034, 05/2005-08/2008

**Firmenkooperationen | Industrial Cooperations**

Bracco Research SA, Plan-les-Ouates, Schweiz

Gambro GmbH, Gechingen

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim

Sanofi-Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt

**Schutzrechte, Patente | Intellectual Property Rights**

M. Oppermann, A. Kannt, A. Pommerau, H. Thüring, J. Huber: High-throughput-assay with high sensitivity for measuring of  $\beta$ -adrenergic receptor kinase and for determining of the impact of test substances on such activity, 2003, European Patent Office No. EP 030204429.1

**Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte****Specialised Research Equipment**

LSR II, Becton Dickinson