

INSTITUT FÜR IMMUNOLOGIE.

LEHR- UND FORSCHUNGSGBIET IMMUNOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. LOTHAR RINK

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 3

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 5 (4 WISS.)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Zinkhomöostase im adaptiven Immunsystem und Immunregulation: Der Einfluss von Zinkionen auf die Funktionen der von T- und B-Zellen wird auf molekularer Ebene charakterisiert. Besonders wird dabei der Einfluss von Zink auf T-Helfer-Subpopulationen untersucht. Zink fördert die Bildung von regulatorischen T-Zellen und unterdrückt TH17-Zellen. Es wird versucht das Immunsystem durch Zinksubstitution bzw. Zinkmangel zu manipulieren und dadurch bestimmte Immunreaktionen hervorzurufen bzw. zu unterdrücken. Von besonderem Interesse ist die Toleranzentwicklung in der Transplantation anhand der gemischten Lymphocytenkultur (MLC) und der Nierentransplantation in der Ratte. Des Weiteren werden proinflammatorische Zustände untersucht, die auf einen Zinkmangel zurückzuführen sind. Dabei werden insbesondere die Signaltransduktionswege untersucht. Hierbei stellt das Immunsystem von alten Menschen das klinische Modell dar. Die Arbeiten sind in das europäische Netzwerk Zinc-Net eingebunden (Univ.-Prof. Dr. L. Rink, Dr. rer. nat. Veronika Kloubert)

Zink und Entzündung im angeborenen Immunsystem

Studien an Mäusen weisen darauf hin, dass es unter Zinkmangel zu einer Priorisierung des angeborenen Immunsystems auf Kosten des adaptiven Immunsystems kommt. Diesen Hinweisen geht die Arbeitsgruppe „Zink und Entzündung im angeborenen Immunsystem“ nach und untersucht die Hypothese, dass Zink eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung von Granulozyten aus ihren myeloischen Vorläuferzellen spielt (START). Um die zu Grunde liegenden molekularen Mechanismen zu beleuchten, wird außerdem der Einfluss von Zink auf die Signaltransduktion, die durch Wachstumsfaktoren (granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) und G-CSF) induziert wird, betrachtet. Dabei liegt neben der Aktivierung von Signalmolekülen ein weiterer Schwerpunkt auf der Untersuchung der Membranfluidität, hier müssen geeignete Analysemethoden etabliert und optimiert werden. Ein möglicher therapeutischer Einsatz von Zink bei gestörter Granulozytenfunktionalität wird des Weiteren in einem murinen Modell für den akuten Lungenschaden in Zusammenarbeit mit PD Dr. Jochen Grommes, Klinik für Gefäßchirurgie untersucht. Hier liegt der Schwerpunkt auf der Charakterisierung der Rekrutierung der Granulozyten in die Lunge und auf ihrer Hyperaktivierung, die zu schweren Lungenschäden führt und ob dies durch Zinksupplementation beeinflusst werden kann. Zur Übertragung der Ergebnisse auf das humane System wird mit der Etablierung eines *in vitro* Co-Kultur Modells begonnen (Dr.Inga Wessels)

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: HELPcB

Projektleiter: Prof. Dr. L. Rink
 Förderer: Land/Zentralverband Berufsgenossenschaften
 Bewilligungszeitraum: 10/10-10/20
 Kooperationen: Prof. Dr. Kraus (Arbeitsmedizin), Prof. Dr. Merk (Hautklinik), Prof. Dr. Neulen (Frauenklinik), Prof. Dr. Sturm (Neurologie), und weitere Partner des Konsortiums
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 2: EROD

Projektleiter: Prof. Dr. L. Rink
 Förderer: BMBF, Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung
 Bewilligungszeitraum: 10/14-2/18
 Kooperationen: CCS Cell Culture Service GmbH, Dr. Wehmeyer; Institut für wirkungsbezogene Analytik e.V. Prof. Dr. Goerlich; Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Münsterland-Emscher-Lippe Prof. Dr. Fürst, Helmholtz-Zentrum München Prof. Schramm
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 3 : Investigation of the role of zinc in granulocyte development and functioning

Projektleiter: Dr.Inga Weißels
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 11/16-10/18
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 4: Einfluss von Zink auf die Antigenpräsentation

Projektleiter: Prof. Dr. L. Rink
 Förderer: DAAD
 Bewilligungszeitraum: 08/2014-09/2018
 Kooperationen: Prof. Novinec (Universität Ljubljana/Slowenien)
 FSP der Fakultät: kein FSP

2.2 nicht über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel**P 1: Einfluss von Zink auf die Antigenpresentation**

Projektleiter: Prof. Dr. L. Rink
 Förderer: DAAD
 Bewilligungszeitraum: 08/2014-09/2018
 Kooperationen: Prof. Novinec (Universität Ljubljana/Slowenien)
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 2: Role of zinc in regulating matrix Metalloproteinase (MMP-8) and MMP-9 expression in innate immune cells

Projektleiter: Prof. Dr. L. Rink, Dr. Inga Weels
 Förderer: DAAD
 Bewilligungszeitraum: 10/2017 – 9/2018
 FSP der Fakultät: kein FSP

3. PUBLIKATIONEN**3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline**

- [1] Dempke WCM, Uciechowski P, Fenchel K, Chevassut T (2018) Targeting SHP-1, 2 and SHIP Pathways: A Novel Strategy for Cancer Treatment? *Oncology*.95:257-269 (IF 2017: 0,2)
- [2] Dierichs L, Kloubert V, Rink L (2018) Cellular zinc homeostasis modulates polarization of THP-1-derived macrophages. *Eur J Nutr*.57:2161-2169 (IF 2017: 4,423)
- [3] Frobel J, Bozic T, Lenz M, Uciechowski P, Han Y, Herwartz R, Strathmann K, Isfort S, Panse J, Esser A, Birkhofer C, Gerstenmaier U, Kraus T, Rink L, Koschmieder S, Wagner W (2018) Leukocyte Counts Based on DNA Methylation at Individual Cytosines. *Clin Chem*.64:566-575 (IF 2017: 8,636)
- [4] Haas CM, Maywald M, Goetzenich A, Stoppe C, Rink L (2018) Proton-pump inhibitors elevate infection rate in cardiothoracic surgery patients by influencing PMN function in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol*.103:777-788 (IF 2017: 4,224)

- [5] Kloubert V, Blaabjerg K, Dalgaard TS, Poulsen HD, Rink L, Wessels I (2018) Influence of zinc supplementation on immune parameters in weaned pigs. *J Trace Elem Med Biol*.49:231-240 (IF 2017: 3,755)
- [6] Levy W, Schramm KW, Mertes F, Henkelmann B, Maywald M, Uciechowski P, Loa A, Haedrich J, Thiem I, Hollert H, Goerlich R, Bernsmann T, Rink L (2018) Development and validation of a ready to use cryo-EROD assay for the standardized screening of dioxins and dioxin-like compounds in foodstuffs. *Food Chem Toxicol*.122:206-214 (IF 2017: 3,977)
- [7] Lienau S, Rink L, Wessels I (2018) The role of zinc in calprotectin expression in human myeloid cells. *J Trace Elem Med Biol*.49:106-112 (IF 2017: 3,755)
- [8] Lowe N, Rink L (2018) Zn-net special issue. *J Trace Elem Med Biol*.49:105 (IF 2017: 3,755)
- [9] Maywald M, Wang F, Rink L (2018) The Intracellular Free Zinc Level Is Vital for Treg Function and a Feasible Tool to Discriminate between Treg and Activated Th Cells. *Int J Mol Sci*.19: (IF 2017: 3,687)
- [10] Maywald M, Wang F, Rink L (2018) Zinc supplementation plays a crucial role in T helper 9 differentiation in allogeneic immune reactions and non-activated T cells. *J Trace Elem Med Biol*.50:482-488 (IF 2017: 3,755)
- [11] Rink L, Wessels I (2018) Editorial GMS special issue. *J Trace Elem Med Biol*.50:367 (IF 2017: 3,755)
- [12] Rolles B, Maywald M, Rink L (2018) Influence of zinc deficiency and supplementation on NK cell cytotoxicity *J Funct Foods*.48:322-328 (IF 2017: 3,47)
- [13] Trame S, Wessels I, Haase H, Rink L (2018) A short 18 items food frequency questionnaire biochemically validated to estimate zinc status in humans. *J Trace Elem Med Biol*.49:285-295 (IF 2017: 3,755)

3.2 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften**Diplomarbeiten:**

- [1] Ann-Christine Henneke (B.Sc.) „Etablierung eines in vitro-Modells zur Zinkaufnahme mittels CaCo-2-Zellen“

Masterarbeiten:

- [1] Malte Benjamin Braun (M.Sc.) „Analyse der Aufnahme verschiedener Zinkpreparate mittels herkömmlicher Zinksonden im Vergleich zu genetisch kodierten FRET- Sonden“
- [2] Nahleen Lukes (M.Sc.) „ Analyse der PMA-induzierten m RNA Expression von G-CSF und GM-CSF in verschiedenen Leukozytenpopulationen“
- [3] Annika Springer (M.Sc.) „ Zink in der G-CSF-induzierten Signaltransduktion

Dissertationen

- [1] Veronika Kloubert (Dr.rer.nat.) Einfluss von Zink auf die Zytokinenregulation

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. L. Rink

- Boehringer Ingelheim Fond
- Studienstiftung des deutschen Volkes
- Bezirksregierungen in NRW
- Italien Association for Cancer Research
- Jubiläumsfond Österreichische Nationalbank
- Bayrische Forschungsstiftung
- BBSRC, UK
- ARC, UK
- Formas, Schweden
- Food Standards Agency, UK
- BMRP, USA
- DAAD
- DFG

Dr. P. Uciechowski

- Friedrich-Ebert-Stiftung Bonn
- National Institute for Academic Anaesthesia, UK

Dr. Inga Weßels

- Initiative Zink

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Prof. Dr. L. Rink

- Adv. Nutr.
- Afric. J. Agri. Res.
- Age Ageing
- Am. J. Clin. Nutr.
- Am. J. Pathol.
- Antioxid. Redox. Signal.
- Biochem. Pharmacol.
- Biogerontology
- Biol. Chem.
- BioMed Central
- Biometals
- Brit. J. Nutr.
- Clin. Biochem.
- Clin. Exp. Immunol.
- Clin. Nutr.
- Cytometry
- DNA Cell Biol.
- Endocrine
- Env. Toxicol. Pharmacol.
- Eur. J. Clin. Nutr.
- Eur. J. Immunol.
- Exp. Gerontol.
- Exp. Opin. Biol. Therap.
- FEBS Letters
- FEMS Immunol. Med. Microbiol.
- Front. Biosci.
- Immun. Ageing
- Immunobiology
- Immunol. Letters

- Immunology
- Infect. Immun.
- Int. Arch. Allerg. Immunol.
- Int. Immunol.
- Int. J. Radiat. Biol.
- Int. J. Vitam. Nutr. Res.
- IUBMB Life
- J. Biol. Chem.
- J. Cancer
- J. Immunol.
- J. Leukoc. Biol.
- J. Nutr. Biochem.
- J. Pharm. Pharmacol.
- J. Trace Elem. Res.
- Lab. Invest.
- Lancet
- Mech. Ageing Dev.
- Med. Microbiol. Immunol.
- Med. Sci. Monit.
- Microbes Infect.
- Microbiology
- Mol. Biol. Rep.
- Mol. Nutr. Food Res.
- Nat. Immunol.
- Nephrol. Dialys. Transplant.
- Nutrition
- Physiol. Genomics
- Placenta
- PLOS Biology
- PLOS Negl. Trop. Dis.
- PLOS One
- PLOS Pathogens
- Science
- Trends Immunol.
- Wiener. Klin. Wochen.

Dr. Inga Weßels

- Journal of Trace Elements in Medicine and Biology
- Handbook of Epigenetics
- Nutrients
- Int. J. Environ. Res. Public Health
- Digestive Diseases and Sciences

Dr. P. Uciechowski

- J. Leukoc. Biol.
- Eur. J. Immunol.
- Immunopharmacol. Immunotoxicol.
- Pediatric Research
- Stress
- Allergy
- Journal of Infection
- PLoS One
- Vaccine
- Tuberculosis

- Experimental Gerontology
- Journal of Gerontology
- Cytokine
- Minimal reviews of medical chemistry (MRMC)

4.3 wissenschaftliche Ämter

Prof. Dr. L. Rink

- Kommission Fachimmunologen der deutschen Gesellschaft für Immunologie
- Parent Committee Trace Elements in Man and Animal
- Board International Society of Zinc Biology

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Prof. Dr. L. Rink

- J. Nutr. Biochem.
- Nutrition & Aging
- Frontiers in Nutrition & Immunology (Immunonutrition)
- Journal of Trace Elements in Medicine and Biology

Dr. P. Uciechowski

- Mediators of Inflammation

Dr. Inga Weßels

- Journal of Trace Elements in Medicine and Biology

4.5 Preise/ Auszeichnungen

Nour Gammoh

- Poster Preis, GMS Tagung, 09.06.2018