

INSTITUT FÜR BIOCHEMIE UND MOLEKULARE IMMUNOLOGIE

LEHR- UND FORSCHUNGSGEBIET BIOCHEMIE UND MOLEKULARE IMMUNOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. MICHAEL HUBER

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 3

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 6 WISSENSCHAFTLER (BAT IIa/2)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Neben ihrer den meisten Menschen bekannten Rolle im Rahmen der allergischen Sofort-Reaktion ist mittlerweile die Beteiligung der Mastzelle an weiteren pathophysiologischen sowie physiologischen Entzündungszuständen evident. So scheint sie involviert in die Entwicklung von unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen (z.B. Arthritis und Bullöses Pemphigoid), Atherosklerose, Neurofibromatose, Mastozytose sowie verschiedenen soliden Tumoren. Positiv schlägt zu Buche, dass die Mastzelle auf Grund ihrer exponierten Lage an den Oberflächen unseres Körpers (Haut, Lunge und Darm) in die Abwehr von Mikroben und Parasiten involviert ist. All dies bewerkstelligt die Mastzelle durch die Wahrnehmung verschiedenster Stimuli mit Hilfe von Oberflächenrezeptoren, durch die intrazelluläre Prozessierung der dadurch induzierten Signale sowie durch die Bildung und Sekretion zahlreicher pro- und anti-entzündlicher Mediatoren. Auf all diesen Ebenen der Mastzellbiologie (Rezeption, Prozessierung und Exekution von Effektorfunktionen) findet die wissenschaftliche Forschung des Instituts für Biochemie und Molekulare Immunologie statt. Besonderes Augenmerk erfahren der hoch-affine Rezeptor für IgE (FcεR1; zentral für die allergische Aktivierung der Mastzelle), die Rezeptor-Tyrosinkinase KIT (CD117) (wichtig für z.B. Differenzierung, Proliferation und Überleben der Mastzellen sowie Entwicklung von Neurofibromatosen und Mastozytosen), der Rezeptor für IL-33 (ST2/IL-1RAcP; zentral für Wahrnehmung von Gewebeschädigung sowie beteiligt an Pathologie der rheumatoiden Arthritis) sowie der Lipopolysaccharid-Rezeptor (TLR4; wichtig für die erfolgreiche Erkennung und Abwehr Gram-negativer Bakterien). Für jeden dieser Rezeptoren interessiert uns die Vertiefung des Aktivierungsmechanismus sowie die physiologische und pathophysiologische Signaltransduktion. Neben dem Studium der einzelnen Rezeptorsysteme wird verstärktes Augenmerk auf die funktionelle Interaktion dieser Rezeptoren gerichtet. Diesem Ansatz liegt zugrunde, dass ein auf die Zelle treffendes Signal in Abhängigkeit des vorliegenden Aktivierungs- oder Suppressionszustandes wirkt. Durch das Studium differentieller Kostimulationsbedingungen sollen Prinzipien funktioneller Synergismen erarbeitet werden, z.B. an den Beispielen der Kombinationen FcεR1 und KIT sowie FcεR1 und TLR4/IL-33R. Im Bezug auf die intrazelluläre Signalprozessierung ist für uns vor allem die Aktivierung und Regulation des Phosphatidylinositol-3-Kinase Signalweges sowie seines negativen Hauptregulators, der Inositol-5-Phosphatase SHIP1 von Interesse. Im Hinblick auf letztere wird der Beschäftigung mit der Struktur-Funktions-Beziehung ein wichtiger Part eingeräumt. Weitere fokussiert bearbeitete Signalsysteme stellen die Tyrosinkinasen Lyn und Btk sowie die differentiellen MAP Kinase Signalwege dar. Im Rahmen entzündlicher Zustände sind gerade die von Mastzellen sezernierten Mediatoren von grosser Wichtigkeit. Dementsprechend wird die Identifikation von neuen Mastzellmediatoren sowie die Analyse ihrer Produktionsvoraussetzungen und Sekretionsmechanismen angestrebt. Derzeit liegt die Konzentration auf unterschiedlichen Zytokinen sowie Protein-modifizierenden Enzymen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: The Inositolphosphatase SHIP1 as the regulator of the physiological mast cell response

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Huber
 Förderer: DFG / SPP1394
 Bewilligungszeitraum: 05/2009 – 08/2012
 Kooperationen: Dr. U. Schulte (Freiburg), Prof. Dr. I. Dikic (Frankfurt)
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 2: Untersuchungen zur funktionellen (Un-) Abhängigkeit der beiden Negativ-Regulatoren, SHIP1 und Lyn, in aktivierten Mastzellen

Projektleiter: Dr. Carolin Zorn
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 06/2011 – 11/2013
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 3: Mastzell-assoziierte Erkrankungen: Modifikation der Aktivität muriner Mastzellen durch definierte Wirkstoffe

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Huber
 Förderer: Leonardis Stiftung
 Bewilligungszeitraum: 06/2011 – 06/2012
 Kooperationen: Prof. Dr. G. Molderings (Bonn)
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 4: Reprogrammierung der allergischen Mastzell-Antwort durch niedrig dosiertes Endotoxin

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Huber
 Förderer: IZKF
 Bewilligungszeitraum: 07/2011 – 06/2014
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 5: Die Rolle FcεRI-interagierender Proteine für die Allergen-vermittelte Aktivierung von Mastzellen

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Huber
 Förderer: DFG / HU 794/5-1
 Bewilligungszeitraum: 08/2009 – 05/2012
 Kooperationen: Dr. U. Schulte (Freiburg)
 Prof. Dr. M. Müller (Wien)
 Dr. A. Kolb (Aberdeen)
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 6: Regulation und Funktion des Transkriptionsfaktors Krüppel-like factor 2 (KLF2) in Mastzellen

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Huber
 Förderer: DFG / HU 794/4-3
 Bewilligungszeitraum: 11/2011 – 04/2015
 Kooperationen: Prof. Dr. H.-M. Jäck (Erlangen)
 Prof. Dr. A. Roers (Dresden)
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 7: Untersuchungen zur Regulation von IL-33-induzierten Effektorfunktionen in Mastzellen

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. Michael Huber
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 07/2010 – 08/2012
 FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

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

- [1] Marshall JS, Wilhelm T, Schuh W, Huber M (2012) MEK/Erk-based negative feedback mechanism involved in control of Steel Factor-triggered production of Krüppel-like factor 2 in mast cells. *Cell Signal*.24:879-88 (IF 4,304)

- [2] Mukherjee O, Weingarten L, Padberg I, Pracht C, Sinha R, Hochdörfer T, Kuppig S, Backofen R, Reth M, Huber M (2012) The SH2-domain of SHIP1 interacts with the SHIP1 C-terminus: impact on SHIP1/Ig-? interaction. *BBA - MOL CELL RES*.1823:206-14 (IF 4,808)
- [3] Ziegler P, Chahoud T, Wilhelm T, Pällman N, Braig M, Wiehle V, Ziegler S, Schröder M, Meier C, Kolodzik A, Rarey M, Panse J, Hauber J, Balabanov S, Brümmendorf TH (2012) Evaluation of deoxyhypusine synthase inhibitors targeting BCR-ABL positive leukemias. *Invest New Drugs*.30:2274-83 (IF 3,498)

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

- [4] Omid Sascha Yousefi: Effects of benzodiazepines on mast cells (Diplomarbeit)
- [5] Ellen Udelhoven: Analyse der Regulation des Transkriptionsfaktors KLF2 in Mastzellen (Bachelorarbeit)

Dissertationen:

- [1] Marcel Kuhny: The impact of IL-33 on mast cell functions & ATP-induced release of IL-1β correlates with loss of cellular integrity in mast cells

4. SONSTIGES**4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen**

Univ.-Prof. Dr. Michael Huber

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- FWF-Der Wissenschaftsfonds, Wien
- IMF der Medizinischen Fakultät Münster
- Leonardis-Stiftung

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Univ.-Prof. Dr. Michael Huber

- European Journal of Immunology
- Journal of Immunology
- Allergy
- Immunology Letters
- Cellular Physiology and Biochemistry
- Immunologic Research
- FEBS Journal
- PLOS one
- African Journal of Pharmacy and Pharmacology

4.3 wissenschaftliche Ämter

Univ.-Prof. Dr. Michael Huber

- Mitglied des internen Forschungsrates (UKA)
- Mitglied der Forschungskommission
- Leiter des M.D./Ph.D.-Programms der Fakultät 10
- Beirat der Leonardis-Stiftung

4.4 Preise/ Auszeichnungen

Prof. Dr. Michael Huber (AC) & Dr. Bernd Hildenbrand (FR)

- Innovationspreis 2012 (2.) der Wiesheu-Stiftung