

AG Immunpathologie**Arbeitsgruppenleiter:**

Dr. rer. medic. Anja A. Kühl
anja.kuehl@charite.de

Dr. rer. nat. Ulrike Erben
ulrike.erben@charite.de

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Immunbiologischer und Gastroenterologischer
Forschungsbereich (IGF), Raum E812
Hindenburgdamm 30
D-12200 Berlin
Tel.: +49 30 450-514-345
Fax: +49 30 450-514-904

**Genutzte Räume:**

In der Medizinischen Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie am Campus Benjamin Franklin: 5011/E812, 5011/1861, 5011/1862-3; Mitnutzung: 5011/1856, 5011/1865, 5011/1866, 5011/1868

Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. Katrin Neumann (Tel.: +49 30 450-514-345; katrin.neumann@charite.de);
Simone Spieckermann (Tel.: +49 30 450-514-350;
simone.spieckermann@charite.de); Constanze Cieluch (Tel.: +49 30 450-514-350;
constanze.cieluch@charite.de)

Homepage:

http://gastro.charite.de/forschung/ag_erbenkuehl/

Forschungsgebiet:

Die Expertise der Arbeitsgruppe liegt bei der Entwicklung systematischer Methoden zur Beurteilung histopathologischer Veränderungen in entzündlichen Erkrankungen und zur *in situ*-Detektion definierter Zellpopulationen. Schwerpunkt ist hierbei die zentrale systematische Bewertung pathologischer Veränderungen (Scoring) in Tiermodellen (CED, Hepatitis, Arthritis u.a.). In der Analyse entzündlicher Erkrankungen beim Menschen werden wir durch Prof. Dr. med. Christoph Loddenkemper unterstützt. Gleichzeitig verfügen wir über ein breites methodisches Spektrum zur immunhistologischen Charakterisierung muriner und humaner Zellen (z.B. Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen), anatomischer Strukturen (z.B. Gefäße) oder von Zellvorgängen (z.B. Proliferation, Apoptose). Die Funktionalität, die Aktivität und Antigenspezifität von Zellsubpopulationen können z.B. über die Produktion von Zytokinen und Chemokinen immunfluoreszenzoptisch und immunhistochemisch *in situ* dargestellt werden.

Mit einer Vielfalt rekombinanter Methoden, die z.B. die Expression von MHC/HLA-Molekülen und die Markierung von Bakterien einschließen, werden entzündungsrelevante Antigene für funktionelle CD8⁺ oder CD4⁺ T-Zellen in chronischen Entzündungen identifiziert und verifiziert. Daraus werden Rückschlüsse auf die präsentierenden Strukturen und auf restringierte Peptide für *in situ*-Nachweismethoden möglich.

Spezialtechniken:

Standardisierte Beurteilung pathologischer Veränderungen verschiedener Organe im Entzündungsgeschehen und die damit verbundene Nachweis-Methodik (Immunhistochemie, Immunfluoreszenz).

Unterstützung bei der Konstruktion, pro- oder eukaryontischen Expression sowie Reinigung rekombinanter Proteine.

Experimentelle Unterstützung bei verschiedenen CED-Modellen (Maus, Ratte)

Multi-User-Geräte: Luminescent Image Analyser/ FujiFilm LAS-4000, Kryostatmikrotom/ Leica CM3050S

Publikationen (2014):

Kill A, Tabeling C, Undeutsch R, Kühl AA, Günther J, Radic M, Becker MO, Heidecke H, Worm M, Witzernath M, Burmester GR, Dragun D, Riemekasten G. Autoantibodies to angiotensin and endothelin receptors in systemic sclerosis induce cellular and systemic events associated with disease pathogenesis. *Arthritis Res Ther*; 16(1):R29, 2014. [IF 4.117]

Blankenhaus B, Reitz M, Brenz Y, Eschbach ML, Hartmann W, Haben I, Sparwasser T, Huehn J, Kühl A, Feyerabend TB, Rodewald HR, Breloer M. Foxp3(+) Regulatory T cells delay expulsion of intestinal nematodes by suppression of IL-9-driven mast cell activation in BALB/c but not in C57BL/6 mice. *PLoS Pathogen*; 10(2):e1003913, 2014. [IF 8.057]

Arnold-Schrauf C, Dudek M, Dielmann A, Pace L, Swallow M, Kruse F, Kühl AA, Holzmann B, Berod L, Sparwasser T. Dendritic cells coordinate innate immunity via MyD88 signaling to control *Listeria monocytogenes* infection. *Cell Rep*; 6(4):698-708, 2014. [IF 7.207]

Eickmeier I, Seidel D, Grün JR, Derkow K, Lehnardt S, Kühl AA, Hamann A, Schott E. Influence of CD8 T cell priming in liver and gut on the enterohepatic circulation. *J Hepatol*; 60(6):1143-1150, 2014. [IF 9.858]

Shen P, Roch T, Lampropoulou V, O'Connor RA, Stervbo U, Hilgenberg E, Ries S, Dang VD, Jaimes Y, Daridon C, Li R, Jouneau L, Boudinot P, Wilantri S, Sakwa I, Miyazaki Y, Leech MD, McPherson RC, Wirtz S, Neurath M, Hoehlig K, Meinel E, Grützkau A, Grün JR, Horn K, Kühl AA, Dörner T, Bar-Or A, Kaufmann SH, Anderton SM, Fillatreau S. IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases. *Nature*; 507(7492):366-370, 2014. [IF 38.597]

Heimesaat MM, Lugert R, Fischer A, Alutis M, Kühl AA, Zautner AE, Tareen M, Göbel UB, Bereswill S. Impact of *Campylobacter jejuni* cj0268c knockout mutation on intestinal colonization, translocation, and induction of immunopathology in gnotobiotic IL-10 deficient mice. *PLoS One*; 9(2):e90148, 2014. [IF 3.534]

Liu FDM, Kenngott EE, Schröter MF, Kühl A, Jennrich S, Watzlawick R, Hoffmann U, Wolff T, Norley S, Scheffold A, Stumhofer JS, Saris CJM, Schwab JM, Hunter CA, Dedes GF, Hamann A. Timed action of IL-27 protects from immunopathology while preserving defense in influenza. *PLoS One*; 10(5):e1004110, 2014. [IF 3.534]

Flores LE, Hildebrandt TB, Kühl AA, Drews B. Early detection and staging of spontaneous embryo resorption by ultrasound biomicroscopy in murine pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*; 12(1):38, 2014. [IF 2.14]

Okhrimenko A, Grün JR, Westendorf K, Fang Z, Reinke S, von Roth P, Wassilew G, Kühl AA, Kudernatsch R, Demski S, Scheibenbogen C, Tokoyoda K, McGrath MA, Raftery MJ, Schönrich G, Serra A, Chang H-D, Radbruch A, Dong J. Human memory T cells from the bone marrow are resting and maintain long-lasting systemic memory. *Proc Natl Acad Sci*; 111(23):9229-9234, 2014. [IF 9.737]

Heimesaat MM, Fischer A, Alutis M, Grundmann U, Boehm M, Tegtmeyer N, Göbel UB, Kühl AA, Bereswill S, Backert S. The impact of serine protease HtrA in apoptosis, intestinal immune responses and extra-intestinal histopathology during *Campylobacter jejuni* infection of infant mice. *Gut Pathogens*; 6: 19, 2014. [IF 2.74]

Heine G, Tabeling C, Hartmann B, González Calera CR, Kühl AA, Lindner J, Radbruch A, Witzernath M, Worm M. 25-Hydroxyvitamin D3 promotes the long-term effect of specific immunotherapy in a murine allergy model. *J Immunol*; 193(3):1017-1023, 2014. [IF 5.520]

Heimesaat MM, Alutis M, Grundmann U, Fischer A, Tegtmeyer N, Böhm M, Kühl AA, Göbel UB, Backert S, Bereswill S. The role of serine protease HtrA in acute ulcerative enterocolitis and extra-intestinal immune responses during *Campylobacter jejuni* infection of gnotobiotic IL-10 deficient mice. *Front Cell Infect Microbiol*. 4:77, 2014. [IF 2.620]

Whelan RA, Rausch S, Ebner F, Günzel D, Richter JF, Hering NA, Schulzke JD, Kühl AA, Keles A, Janczyk P, Nöckler K, Wieler LH, Hartmann S. A transgenic probiotic secreting a parasite immunomodulator for site-directed treatment of gut inflammation. *Mol Ther*. 22(10):1730-40. 2014 [IF 6.825]

Mayer CT, Ghorbani P, Kühl AA, Stüve P, Hegemann M, Berod L, Gershwin ME, Sparwasser T. Few Foxp3+ regulatory T cells are sufficient to protect adult mice from lethal autoimmunity. *Eur J Immunol* 44(10):2990-3002. 2014 [IF 4.518]

Ebner F, Hepworth MR, Rausch S, Janek K, Niewianda A, Kühl A, Henklein P, Lucius R, Hamelmann E, Hartmann S. Therapeutic potential of larval excretory/secretory proteins of the pig whipworm *Trichuris suis* in allergic disease. *Allergy*, 69(11):1489-972014. [IF 5.995]

Neumann C, Heinrich F, Neumann K, Junghans V, Mashreghi MF, Ahlers J, Janke M, Rudolph C, Mockel-Tenbrinck N, Kühl AA, Heimesaat MM, Esser C, Im SH, Radbruch A, Rutz S, Scheffold A. Role of Blimp-1 in programming Th effector cells into IL-10 producers. *J Exp Med*, 211(9):1807-19, 2014. [IF 13.912]

Heimesaat MM, Dunay IR, Alutis M, Fischer A, Möhle L, Göbel UB, Kühl AA, Bereswill S. Nucleotide-Oligomerization-Domain-2 Affects Commensal Gut Microbiota Composition and Intracerebral Immunopathology in Acute *Toxoplasma gondii* Induced Murine Ileitis. *PLoS One*; 9(8):e105120, 2014. [IF 3.534]

Erben U, Loddenkemper C, Doerfel K, Spieckermann S, Haller D, Heimesaat MM, Zeitz M, Siegmund B, Kühl AA. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. *Int J Clin Exp Pathol*; 7(8):4557-4576, 2014. [IF 1.783]

Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, Witzernath M, Kühl AA, Heidecke H, Ghofrani HA, Tiede H, Schermuly RT, Nickel N, Hoepfer MM, Lukitsch I, Gollasch M, Kuebler WM, Bock S, Burmester GR, Dragun D, Riemekasten G. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 [IF 11.986]

Duque-Correa MA, Kühl AA, Rodriguez PC, Zedler U, Schommer-Leitner S, Rao M, Weiner J 3rd, Hurwitz R, Qualls JE, Kosmiadi GA, Murray PJ, Kaufmann SH, Reece ST. Macrophage arginase-1 controls bacterial growth and pathology in hypoxic tuberculosis granulomas. *Proc Natl Acad Sci*; 111(38):E4024-32, 2014. [IF 9.809]

Heimesaat MM, Dunay IR, Schulze S, Fischer A, Grundmann U, Alutis M, Kühl AA, Tamas A, Toth G, Dunay MP, Göbel UB, Reglodi D, Bereswill S. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide ameliorates experimental acute ileitis and extra-intestinal sequelae. *PLoS One*; 9(9):e108389, 2014. [IF 3.534]

Schindler M, Drozdenko G, Kühl A.A., Worm M. Immunomodulation in patients with chronic hand eczema treated with oral alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol*;165:18-26, 2014. [IF 2.433]

Mochmann LH, Neumann M, von der Heide EK, Nowak V, Kühl AA, Ortiz-Tanchez J, Bock J, Hofmann WK, Baldus CD. ERG induces a mesenchymal-like state associated with chemoresistance in leukemia cells. *Oncotarget*. 5(2):351-62. 2014 [IF 6.627]

Mayer CT, Tian L, Hesse C, Kühl AA, Swallow M, Kruse F, Thiele M, Gershwin ME, Liston A, Sparwasser T. Anti-CD4 treatment inhibits autoimmunity in scurfy mice through the attenuation of co-stimulatory signals. *J Autoimmun*. 50:23-32. 2014 [IF 7.018]

Seidel D, Eickmeier I, Kühl AA, Hamann A, Loddenkemper C, Schott E. CD8 T cells primed in the gut-associated lymphoid tissue induce immune-mediated cholangitis in mice. *Hepatology*. 59(2):601-11. 2014 [IF 11.190]

Drittmittelprojekte:

DFG	SFB 633	Z01: Entwicklung systematischer morphologischer Methoden zur Beurteilung mukosaler Entzündungsreaktionen und zur <i>in-situ</i> -Detektion definierter Zellpopulationen.	Kühl/Schulzke/Siegmund
DFG	SFB 650	Z3: Histomorphologische Beurteilung und <i>in-situ</i> Analyse regulatorischer- und Effektorzellen	Kühl/Heppler