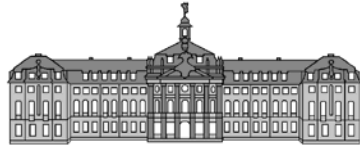


Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
in der Medizinischen Fakultät



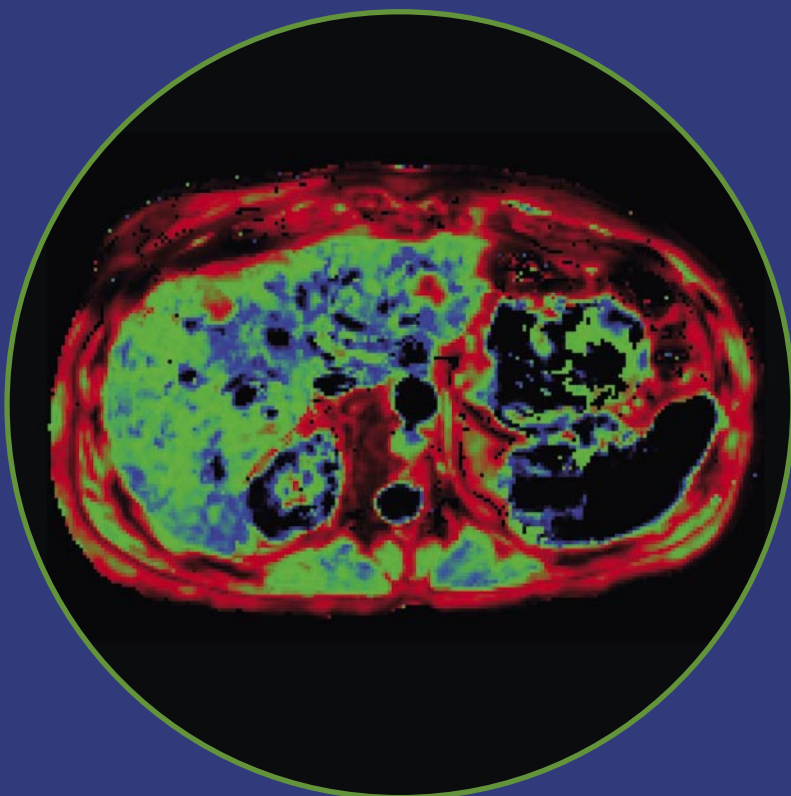
Westfälische Wilhelms-Universität
Münster



Die Chronische Krankheit

Progress Report 2006

(Berichtszeitraum 01.01. - 31.12.2006)



Progress Report 2006

Herausgegeben von:

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Münster
Scientific Office, Domagkstraße 3, D-48149 Münster
Fon 0251 – 83 58695
Fax 0251 – 83 52946
eMail izkf.muenster@uni-muenster.de
www.izkf.uni-muenster.de

Redaktion

Dr. rer.nat. Sabine Blaß-Kampmann Forschungsreferentin u. Leiterin der Geschäftsstelle

Layout und Grafik

Dennis Braun

Herstellung ZEITDRUCK GmbH, Münster

Auflage 200

April 2007

Titelfoto: Quantitative MRT zur Gewebecharakterisierung

Mit Hilfe der MR-Relaxometrie können Gewebeparameter wie der sog. T1, T2 und T2* Zeit räumlich aufgelöst quantifiziert werden. Abgebildet ist eine sog. T2* Kartierung des Oberbauches auf Höhe der Leber. In diesem Falle kommen Lebermetastasen aufgrund ihrer kurzen T2* Relaxationszeit als rote Flecken zur Darstellung. Diese neuen Messtechnologien sollen neben einer Gewebecharakterisierung auch ein sensitives Monitoring z.B. von anti-tumoralen Therapien ermöglichen.

Bildquelle: Prof. Dr. C. Bremer, Forschungsgruppe 3

Inhaltsverzeichnis

A.	Aufgaben und Ziele des IZKF Münster	5
B.	Arbeit des Zentrums im Jahr 2006	6
1.	Projektübersichten 2006	9
2.	Neue Forschungsprojekte ab Januar 2007	11
C.	Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung	15
1.	Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion	15
	Schu1/001/04 – E. Schulze-Bahr, D. Etzrodt <i>Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung</i>	15
	Mü1/021/04 – F.U. Müller, W. Schmitz <i>Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse</i>	16
	Ko1/031/04 – K. Kopka, M. Schäfers <i>Molekulare Bildgebung der Apoptose in vivo durch SPECT- und PET-kompatible kleinmolekulare Caspaseinhibitoren</i>	17
	The1/068/04 – G. Theilmeier, H. van Aken <i>Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie – Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen</i>	19
	Ki1/099/04 – P. Kirchhof, T. Wichter <i>Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für Pumpfunktion und Arrhythmien bei der arrhythmogenen rechts-ventrikulären Erkrankung</i>	20
	Bo1/101/04 – P. Boknik <i>Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5</i>	21
2.	Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung	23
	Vest2/006/04 – D. Vestweber <i>Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten</i>	23
	Na2/009/04 – W. Nacken <i>Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung</i>	24
	Kess2/023/04 – T. Kessler, R.M. Mesters <i>Hämatopoetische Stammzellen als Ziel für antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren</i>	25
	Hei2/042/04 – C. Heilmann, C. von Eiff, K. Becker <i>Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida</i>	27
	Ka2/061/04 – H. Karch, A.W. Friedrich <i>Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen Escherichia coli und intestinalen Epithelzellen</i>	28
	Lo2/065/04 – K. Loser, S. Beissert <i>Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin (IL)-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten</i>	29
	Mül2/096/04 – C. Müller-Tidow <i>Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 - Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen</i>	31
	Pa2/108/04 – H. Pavenstädt <i>Die Rolle von "C/EBP-homologous protein" (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten</i>	32

Ra2/109/04 – M. Raschke, T. Fuchs	34
<i>Neue Strategien zur Therapie implantat-assoziiierter Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte</i>	
Fö2/005/06 – D. Föll, D. Viemann	35
<i>Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung</i>	
Ro2/012/06 – J. Roth	36
<i>Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen</i>	
Ge2/017/06 – V. Gerke	37
<i>Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen</i>	
Kuc2/018/06 – T. Kucharzuk, A. Lügering	38
<i>Inhibition von Peyer'schen Plaques und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 - Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort</i>	
Schae2/026/06 – R.M. Schaefer, P. Bruckner	39
<i>Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis</i>	
Ste2/027/06 – M. Steinhoff, T. Luger	40
<i>Molekulare Mechanismen der neurogenen Entzündung</i>	
Lud2/032/06 – S. Ludwig	41
<i>Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA-Viren</i>	
Ser2/038/06 – H. Serve, C. Brandts	42
<i>JAK-STAT Signaltransduktion in der leukämischen Transformation – Rolle von SOCS1 als konditionelles Onkogen</i>	
Si2/039/06 – B. Sinha, B. Haslinger-Löffler	44
<i>Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen</i>	
3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems	45
Tha3/005/04 – S. Thanos	45
<i>Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten</i>	
Bro3/054/04 – J. Brosius, B. Skryabin	46
<i>Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen</i>	
Küh3/064/04 - J. Kühn	47
<i>Analyse des reziproken Assembly / Disassembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1</i>	
Kne3/074/04 - S. Knecht, C. Breitenstein	48
<i>Dopaminerge Lernverstärkung</i>	
Ker3/086/04 - C. Kerkhoff	50
<i>Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose</i>	
Hen3/003/06 - M. T. Heneka, H.-C. Pape	51
<i>Die Bedeutung der Locus coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung</i>	
You3/016/06 - P. Young	53
<i>Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die neuronale Genregulation</i>	
D. Nachwuchsförderung	54
1. Forschungsgruppen des IZKF	54
FG 2 – S. Knecht, Hemisphärenspezialisierung für Sprache	54
FG 3 – C. Bremer, Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik	55

FG 4 – C. Konrad, Neurobiologie des Lernens	56
FG 5 – K. Tenbrock, Transkriptionelle Regulation von CREMα	58
2. Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst	59
3. Diplomarbeiten, Dissertationen, Habilitationen des Jahres	60
E. Zentrale Projektgruppen – Service für die Forschung	67
ZPG 1 – Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	67
Z 2 – Entwicklung eines genomischen Oligonukleotid-Arrays für die funktionelle Systembiologie	69
ZPG 2 – Transgene Tiermodelle	71
ZPG 4a – Kleintierdiagnostik: EKG, Sonographie und Telemetrie bei Mäusen	72
ZPG 4b – Kleintierdiagnostik: Kleintier-PET	74
IZKF Gerätepool	75
F. Geschäftsbericht des IZKF Münster – Scientific Office	78
Finanzierung	78
Einwerbung qualifizierter Drittmittel	78
Forschungs-Output	83
Technologieverwertung, Patente/Lizenzen	84
Gremien, Mitglieder, Organisation	84
Satzung des IZKF Münster	87
G. Publikationsverzeichnis 2006	89

Abkürzungen:	k.A. – Keine Angabe	N.D. – Not determined	* – Datenangaben in Parametertabellen
	BW – Bewilligung	TV – Teilvorhaben	

A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster

Im Jahr 2006 konnte das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Münster auf 10 Jahre erfolgreiche Arbeit zurückblicken. 1996 ging das IZKF Münster als eines von 8 Modellzentren im Rahmen der bundesweiten Fördermaßnahme ‚Gesundheitsforschung 2000‘ an den Start, um die Forschungsaktivitäten an der Medizinischen Fakultät zu stärken und international konkurrenzfähig zu machen. Dieses Ziel hat das Zentrum in den vergangenen 10 Jahren durch seine Qualitäts- und Ergebnisorientierung sowie durch die Einbeziehung von ‚peer-review-Verfahren‘ zur Evaluierung der geförderten Forschungsprojekte stets verfolgt. Dadurch hat sich das IZKF Münster zum wichtigsten Förderinstrument mit Katalysatorfunktion für innovative, international anerkannte Forschung in der Medizinischen Fakultät entwickelt.

Außer der Förderung von Forschungsprojekten, insgesamt 150 seit 1996, sorgt das Zentrum auch für die Bereitstellung modernster Technologien und Methodiken als Technologieplattform, von der insbesondere junge, ambitionierte Wissenschaftler mit geringem eigenen Forschungsbudget profitieren. Aus diesem Grund werden die zentralen Servicegruppen hinsichtlich der angebotenen Techniken und ihrer Auslastung einer jährlichen Evaluation unterworfen. Nicht zuletzt durch die Zentralisierung der Investitionen des IZKF im Rahmen des Gerätepools wird eine optimale Ausschöpfung des Geräteinventars gewährleistet.

Die Nachwuchsförderung nimmt im Zentrum einen hohen Stellenwert ein, deshalb wird sie mit einer Reihe wirksamer Maßnahmen umgesetzt. Dabei wird auch hier größter Wert auf die Qualität der Bewerber und eine ergebnisorientierte Vergabe der Fördermittel gelegt. Neben der Vergabe von Rotationsstellen für wissenschaftlich motivierte Mediziner mit eigenem Forschungsinput, werden insbesondere Forschungsgruppen für spezielle innovative Thematiken eingerichtet, die in die Forschungsschwerpunkte eingebettet sind und diese unterstützen sollen.

Der hohe qualitative Anspruch an alle geförderten Forschungsprojekte spiegelt sich auch im Bewerbungsverfahren wider, das seit dem Jahr 2005 in effizienter Weise jährlich durchgeführt wird. Hierbei werden Forschungsvorhaben gefördert, die sich thematisch auf einen der aktuellen Forschungsschwerpunkte des IZKF fokussieren, die entsprechend qualifizierte Vorarbeiten zu dem beantragten Projekt in Form von Publikationen vorweisen können, sowie bereits erfolgreich DFG-Drittmittel oder vergleichbare externe Fördermittel eingeworben haben.



Unter dem gemeinsamen Leitthema des IZKF Münster ‚Die Chronische Krankheit‘ arbeiteten im Berichtsjahr 2006 Arbeitsgruppen in 31 Forschungsvorhaben, 4 Forschungsgruppen im Rahmen der Nachwuchsförderung und 4 Zentrale Servicegruppen innerhalb der thematischen Schwerpunkte:

Schwerpunkt 1	Kardiovaskuläre Signaltransduktion
Schwerpunkt 2	Molekulare Aspekte der Entzündung
Schwerpunkt 3	Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

In seinem Progress Report 2006 berichtet das IZKF Münster über die Ergebnisse und Aktivitäten des letzten Jahres.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'G. Peters'.

Prof. Dr. med. Georg Peters
(Vorsitzender des IZKF Münster)



B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2006

Nach der Umstellung des Begutachtungsverfahrens (Progress Report 2005) können innerhalb der geförderten Forschungsschwerpunkte jährlich ungefähr 10 Forschungsprojekte neu in die Projektförderung des IZKF Münster aufgenommen werden. Um die Strategie des IZKF zur Ausrichtung als Exzellenzzentrum für Fakultäts-interne Forschungsförderung weiter zu schärfen, die Förderungsmöglichkeiten insgesamt zu flexibilisieren und einen wichtigen Schritt zur mittelfristigen Steigerung der Einwerbung qualifizierter Drittmittel an der Medizinischen Fakultät zu erzielen, wurde ein Bonusprogramm für erfolgreiche Forschungsvorhaben etabliert (s.u.). Die Inhalte der derzeit geförderten Forschungsvorhaben und alle Aktivitäten des IZKF sind hier zusammenfassend dargestellt. Die im Rahmen des Begutachtungsverfahrens 2006 neu in die Förderung aufgenommenen Projekte (Projektbeginn Januar 2007) werden in Teil B.2. mit einer Kurzzusammenfassung vorgestellt.

SP 1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Im Schwerpunkt 1 stehen vor allem molekulare Untersuchungen häufiger menschlicher Erkrankungen des Herzens im Vordergrund. Besonders die Herzinsuffizienz, die ein gemeinsames Endstadium verschiedener myokardialer Erkrankungen darstellt, wird in Krankheitsmodellen mittels transgener oder Gen-deletierter Mäuse auf eine kausale Beteiligung bestimmter Proteine am spezifischen Krankheitsgeschehen hin untersucht. Die idiopathische Sinusknotenerkrankung (SND) und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) sind zwei erbliche Erkrankungen des Herzens. Bei beiden Erkrankungen werden bestimmte Gene bzw. Genprodukte auf ihre Beteiligung an der Entstehung der Krankheit überprüft. Darüber hinaus befassen sich zwei weitere Forschungsprojekte auf ganz unterschiedliche Weise mit den Gewebeschäden, die nach Herzinfarkt, Schlaganfall oder Transplantation auftreten. Zum einen sollen diagnostische Tools erarbeitet werden, zum anderen wird die Bedeutung eines Genproduktes für die myokardiale Wundheilung analysiert.

SP2: Molekulare Aspekte der Entzündung

Die Entzündungsforschung ist eine traditionell starke Forschungsrichtung an der Medizinischen Fakultät und als Forschungsschwerpunkt bereits hinreichend etabliert. Dementsprechend findet sich auch ein deutlicher Schwerpunkt der Entzündungsforschung im IZKF wieder. Derzeit befassen sich 18 Forschungsvorhaben mit den Grundlagen und den therapeutischen Möglichkeiten bei entzündlichen Organerkrankungen. Im Rahmen der Grundlagenforschung stehen vor allem Untersuchungen molekularer Entzündungsmechanismen wie zum Beispiel der Charakterisierung bestimmter Proteine und deren Einfluss auf das Entzündungsgeschehen im Vordergrund.

Mehrere infektiologische Projekte analysieren Wechselwirkungen und Invasionsmechanismen zwischen Krankheitserregern und Wirtszellen und versuchen, neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Eine Studie mit großer medizinischer Relevanz befasst sich mit der onkolytischen Aktivität von RNA-Viren, die als anti-Tumor-Therapeutika geeignet sein könnten. Auch der Einfluss neuer Proteine auf die Proliferation und die Zellzyklusprogression hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen wird in diesem Forschungsschwerpunkt untersucht.

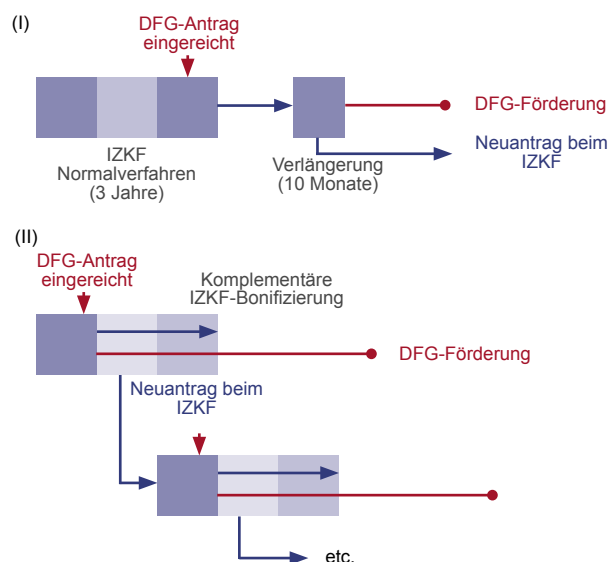
Als entzündliche Organerkrankungen werden die Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose sowie die Podozytenschädigung bei der membranösen Glomerulonephritis in entsprechenden Tiern modellen untersucht. Die Analysen zielen auf eine Verbesserung bereits vorhandener Therapiestrategien oder sogar der Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten.

SP3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Die Forschungsprojekte des dritten Schwerpunkts befassen sich überwiegend mit weit verbreiteten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Allerdings sind die Projekthalte der sechs geförderten Forschungsvorhaben sehr unterschiedlich; eine Harmonisierung der Forschungsinhalte dieses Schwerpunktes wird angestrebt. Neben einem rein molekularbiologisch orientierten Thema aus dem Bereich der neuropsychiatrischen Erkrankungen befassen sich drei Projekte mit der Charakterisierung der Rolle bestimmter Proteine bei zerebraler Ischämie, axonaler Regeneration und Multipler Sklerose. Ein weiterer Forschungsansatz beleuchtet die Ausbreitung von Herpesviren in einem Organmodell des peripheren Nervensystems. Aus dem Bereich der kognitiven Forschung wird versucht, die Kombination aus massiertem Training und dopaminergem Neuromodulation bei Lernprozessen zu erforschen und zur Klinikreife zu bringen. Zwei neu aufgenommene Projekte befassen sich mit molekularen Mechanismen neurodegenerativer Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung und im peripheren Nervensystem.

Neues Bonusprogramm für erfolgreich in DFG-Förderung überführte IZKF-Forschungsvorhaben

Obwohl die Medizinische Fakultät im landesweiten Leistungsvergleich seit 5 Jahren eine Spitzenposition einnimmt, entwickelt sich doch die Einwerbung qualifizierter Drittmittel, insbesondere der DFG seit einiger Zeit nicht mehr in dem gewünschten und notwendigen Maß. Dieses Phänomen ist selbstverständlich auch mit der großen Konkurrenz um diese Mittel verbunden, die bei der Fakultäts-internen Leistungsevaluation zusammen mit Mitteln des NIH am höchsten bewertet werden. Das IZKF hat daher ein Bonusprogramm für die Projektförderung etabliert (siehe Graphik), das hervorragenden Forschungsvorhaben Anreize zur frühzeitigen Überführung in eine externe Finanzierung bieten soll.



Zwei Module werden angeboten:

- (I) Überbrückungsfinanzierung / Verlängerung mit Begründung.** Eine Überbrückungsfinanzierung ist für Forschungsvorhaben gedacht, die erst gegen Ende des dreijährigen IZKF-Normalverfahrens ausreichende Voraussetzungen für eine Erfolg versprechende Bewerbung um eine DFG-Finanzierung erarbeitet haben. Sie ist die einzige Möglichkeit zur Verlängerung eines IZKF-Vorhabens und wird dann gewährt, wenn dem IZKF vor

Ablauf der Förderung (bis zum 30. November des laufenden Jahres) eine Eingangsbestätigung der DFG über einen eingereichten Forschungsantrag vorliegt. Im jährlich laufenden Begutachtungsverfahren des IZKF müssen die Antragsteller vorab zum Stichtag eine Projektskizze mit einer entsprechenden Absichtserklärung zur Verlängerung vorlegen, damit diese Projekte in die Finanzierungsplanung des Zentrums mit einbezogen werden können. Für die Zeit der Begutachtung des DFG-Antrages wird die bisherige Projektförderung bis zu maximal 10 Monaten fortgesetzt. Kommt es zu einer frühzeitigen Bewilligung durch die DFG (vor Ablauf der 10 Monate), können die Projektleiter die restlichen Fördermittel nach Absprache mit der Geschäftsführung flexibel verwenden.

(II) Komplementärförderung. Eine gestaffelte Zusatzausstattung als Komplementärförderung wird dann gewährt, wenn ein IZKF-Forschungsvorhaben während der ersten beiden Jahre der Laufzeit in ein DFG-gefördertes Projekt überführt wird. Das IZKF-Projekt muss dazu offiziell beendet werden. Eine primäre Doppelbeantragung bei DFG und IZKF Münster führt jedoch automatisch zur Ablehnung des IZKF-Projektantrages. Die Zusatzausstattung wird als frei verfügbare Summe zur Aufstockung einer Personalstelle, zur Ergänzung der Sachmittel oder für Investitionen zur Verfügung gestellt. Die Komplementärförderung erstreckt sich über die gesamte Restlaufzeit des IZKF-Vorhabens. Während dieser Zeit bleibt der Projektleiter Mitglied des Zentrums und kann sich an den Sonderprogrammen beteiligen, sowie den Support der Geschäftsstelle nutzen. Die Funktion dieses Programms als ‚Motor zur Steigerung der Drittmiteleinwerbungen‘ wird dadurch deutlich, dass die Wissenschaftler gleich in der nächsten Begutachtungsrunde eine Skizze für ein neues Forschungsvorhaben beim IZKF einreichen können.

Vorstandswahlen im Februar 2006

Der bisherige kommissarische Vorsitzende des Zentrums Prof. Dr. Georg Peters wurde auf der Mitgliedervollversammlung im Februar 2006 zum Vorsitzenden für drei Jahre gewählt. Als Stellvertreter wurde Prof. Dr. Thomas A. Luger bestellt. Weitere Mitglieder des Vorstands sind Prof. Dr. Peter Bruckner, Prof. Dr. Frank U. Müller und Prof. Dr. Hans-Christian Pape.

Berufung eines neuen Forschungsrates

In seiner Sitzung vom 21. November 2006 hat der Fachbereichsrat des Fachbereichs 5 für das IZKF Münster einen neuen Forschungsrat berufen (vgl. Satzung des IZKF). Der Forschungsrat ist vor allem für die interne Vorbegutachtung der Projektskizzen zuständig. Die Mitglieder des Forschungsrates sind im Teil F. Geschäftsbericht aufgeführt.

Veranstaltungen im Jahr 2006

Am 19. Februar präsentierte sich wie an vielen Standorten in Deutschland auch das Klinikum Münster mit dem ‚Tag der Gesundheitsforschung‘. Die Idee zu diesem bundesweiten Tag entstand im März 2003 durch eine Initiative von Vertretern der Wissenschaft, unter anderem auch der Interdisziplinären Zentren für Klinische Forschung. Mit wechselnden thematischen Schwerpunkten sollen jährlich die Leistungen, der aktuelle Stand und die Perspektiven der Gesundheitsforschung einer breiten Öffentlichkeit dargestellt werden. Der zweite Tag der Gesundheitsforschung stand unter dem Motto ‚Die Welt im Gehirn‘ und war im Universitätsklinikum Münster wieder sehr gut besucht. Wissenschaftler des IZKF waren innerhalb der beteiligten Kliniken und Institute an der Organisation dieses Tages beteiligt.

Das normalerweise jährlich im Mai stattfindende Statusseminar des Zentrums, das für alle IZKF-Wissenschaftler obligatorisch ist,

wurde 2006 ausgesetzt, da sich alle Forschungsvorhaben bei der Jubiläumsveranstaltung im Herbst präsentieren sollten.

Das 10-jährige Jubiläum des IZKF Münster wurde im Oktober 2006 mit einem Festsymposium gefeiert. Nach den Begrüßungsworten des Prorektors für Forschung der WWU Münster Prof. Dr. Wilhelm Schmitz, des Dekans Prof. Dr. Volker Arolt und des Stellvertretenden Vorsitzenden des externen Wissenschaftlichen Beirates Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt wurde der langjährige Vorsitzende und Mitbegründer des IZKF Münster Prof. Dr. Clemens Sorg vom neuen Vorsitzenden Prof. Dr. Georg Peters für seine Verdienste um die Spitzenforschung in Münster geehrt. In seinem wissenschaftlichen Festvortrag resümierte Prof. Günther Schütz vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg die bisher bekannten molekularen Mechanismen der Wirkung von Glukokortikoiden wie zum Beispiel Cortison. Er zeigte anhand genetischer Mausmodelle auf, welche Glukokortikoidrezeptor-abhängigen intrazellulären Signaltransduktionswege identifiziert wurden, die unterschiedliche Wirkungen von Glukokortikoiden vermitteln. Hierbei wurde unter anderem herausgefunden, dass Glukokortikoidrezeptoren als Koaktivatoren einer durch den Transkriptionsfaktor Stat5 vermittelten Genregulation wirken können. Dieses kann zu einer Entwicklung neuer Glukokortikoid-ähnlicher Arzneimittel mit deutlich weniger schwerwiegenden Nebenwirkungen wie z.B. Osteoporose oder Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus führen. In einer Gesamtpräsentation stellte das IZKF die wissenschaftlichen Inhalte aller zurzeit geförderten Forschungsvorhaben der Öffentlichkeit vor. Eine Festschrift dokumentierte die Leistungen der Wissenschaftler der vergangenen 10 Jahre. Die Vertreterin des Ministeriums für Innovation, Wissenschaft, Forschung und Technologie des Landes NRW Frau Dr. Doris Schnabel zeigte sich beeindruckt von der Qualität der wissenschaftlichen Präsentationen und den Leistungen der Wissenschaftler.



Im Dezember fand die ‚3rd Conference on Single Cell and Molecule Technologies‘ der Serviceeinheit Integrierte Funktionelle Genomik (IFG) statt, die sich traditionell mit den neuesten Methoden zur Einzelzellanalyse und Nanoanalytik befasst.

Preisträger 2006

Auch im Jahr 2006 wurden zahlreiche Wissenschaftler (aktuell oder früher durch das IZKF gefördert) durch Preise und Ehrungen ausgezeichnet. Unter anderem erhielten:

Prof. Dr. Christoph Bremer, Forschungsgruppe 3 des IZKF und Institut für Klinische Radiologie, gemeinsam mit Prof. Georg Schmitz von der Ruhr-Universität Bochum eine Förderung im Innovationswettbewerb Medizintechnik 2006 zur Entwicklung eines photoakustischen Verfahrens zur Früherkennung von Brustkrebs.

PD Dr. Carsten Müller-Tidow und Prof. Dr. Hubert Serve, Medizinische Klinik A, den Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie für ihre Arbeiten zu Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen. Den beiden Wissenschaftlern gelang der Nachweis, dass 39 Gene eng mit dem Auftreten von Fernmetastasen korreliert sind. Sie versuchen einen Genchip für die Diagnostik dieser Tumorerkrankung zu entwickeln.

Dr. Klaus Kopka, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, den 'Young Molecular Cardiovascular Imaging Award 2006' für die Entwicklung von Liganden zur Bildgebung von Apoptose.

Prof. Dr. Martin Steinhoff, Hautklinik, den mit 75.000 Euro dotierten Forschungspreis der Rosacea Foundation 2006 und den Preis der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie, den er sich mit einem Fachkollegen aus den Niederlanden teilt.

Frau Prof. Liliana Schaefer, ehemals Medizinische Klinik D, den Hugo Schottmüller-Preis der Deutschen Gesellschaft für Sepsis 2006 für die beste Grundlagenforschungsarbeit im Bereich Sepsis.

PD Dr. Paulus Kirchhof, Medizinische Klinik C, den Bruno-Kisch-Preis 2006 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie für eine Veröffentlichung in der Zeitschrift Circulation.

Gutachten der Expertenkommission Hochschulmedizin 2006

In einem Gutachten hat die vom Innovationsministerium des Landes Nordrhein-Westfalen eingesetzte Expertenkommission Hochschulmedizin unter der Leitung des Tübinger Universitäts-Professors Johannes Dichgans die Forschung an den sieben Medizinischen Fakultäten in NRW einer umfassenden Analyse und Bewertung unterzogen. Die Kommission stellt für den Standort Münster fest, dass ... insbesondere durch fächerübergreifende Fördermaßnahmen die Fakultät eine sehr gute Struktur und Quali-

tät vorweisen kann. Das IZKF habe nicht nur einen positiven Effekt auf die Schwerpunktbildung und die ausgeprägte Forschungsorientierung der Fakultät, sondern wirke auch als Kristallisationskeim für interdisziplinäre Kooperationen. Die Funktionen des IZKF und seine Bedeutung für die Anschubfinanzierung innovativer Vorhaben sollten gestärkt werden. In Anbetracht der gegenüber anderen Fakultäten in NRW geringeren Drittmittelerwerbung pro Professor sollte eine verstärkte Überführung der IZKF-Projekte in externe Fördermaßnahmen erfolgen. Die innerhalb des IZKF geförderten Schwerpunkte 'Entzündung und Transplantation' und 'Herz- und Gefäßmedizin' werden als sehr gut und für Münster prägend herausgestellt. Der Schwerpunkt 'Neuromedizin' erscheint zum Zeitpunkt der Erhebungen als inhaltlich wenig fokussiert und im Umbruch befindlich. Das gesamte Gutachten kann im Internet unter www.innovation.nrw.de/Service/broschueren/BroschuerenDownload/HochschulmedizinNRW.pdf heruntergeladen werden.

Beteiligung des IZKF an der Exzellenzinitiative

Das IZKF ist mit seinen Technologieplattformen neben den Sonderforschungsbereichen der DFG maßgeblich an dem Proposal für ein Exzellenzcluster an der Medizinischen Fakultät Münster beteiligt. Die Geschäftsstelle des IZKF stand im letzten Jahr für die Planungen und Koordination des Draft Proposals für das Steering Committee zur Verfügung. Unter der verantwortlichen Koordination von Prof. Volker Gerke wurde eine Antragsskizze mit dem Titel 'Cell Dynamics and Disease: From Cellular Plasticity to Inflammatory and Vascular Pathologies' erarbeitet. In der Sitzung des Wissenschaftsrates und der DFG im Januar 2007 wurde diese Skizze zur Vollertragstellung ausgewählt. Der Vollertrag wird unter Mitwirkung der IZKF-Geschäftsstelle bis zum 13. April 2007 bei der DFG eingereicht.

ACRC

Der gemeinsame Workshop aller IZKFs in Deutschland wurde 2006 vom IZKF Erlangen ausgerichtet. In Bamberg trafen sich vom 21.-23. Mai 70 Wissenschaftler der IZKFs Aachen, Erlangen, Köln, Leipzig, Jena, Münster und Würzburg zum Thema „Extrazelluläre Matrix“. Für das IZKF Münster wurden L. Schaefer, D. Vestweber und J. Eble als Referenten eingeladen.

Inhalte der anderen IZKFs können über die Homepage des IZKF Münster unter dem Menüpunkt „Links“ eingesehen werden.

1. Projektübersichten 2006

Schwerpunkt 1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Schu1/001/04	Schulze-Bahr / Etzrodt	Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung	Innere Medizin C	06.04	12.06
Mü1/021/04	Müller / Schmitz	Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse	Pharmakologie u. Toxikologie	06.04	12.06
Ko1/031/04	Kopka / Schäfers	Molekulare Bildgebung der Apoptose <i>in vivo</i> durch SPECT- und PET-kompatible kleinmolekulare Caspaseinhibitoren	Nuklearmedizin	06.04	12.06
The1/068/04	Theilmeier / Van Aken	Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie – Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen	Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin	06.04	10.07
Ki1/099/04	Kirchhof / Wichter	Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für Pumpfunktion und Arrhythmien bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung	Innere Medizin C	06.04	12.06
Bo1/101/04	Boknik	Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5	Pharmakologie u. Toxikologie	06.04	12.06

Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Vest2/006/04	Vestweber	Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten	Zellbiologie (ZMBE)	06.04	12.06
Na2/009/04	Nacken	Analyse des S100 Protein-assoziierten Proteoms in der Entzündung	Exp. Dermatologie	06.04	12.06
Kess2/023/04	Kessler / Mesters	Bedeutung hämatopoetischer Stammzellen für die postnatale Vaskulogenese bei malignen Tumoren	Innere Medizin A	06.04	10.07
Hei2/042/04	Heilmann / von Eiff / Becker	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen <i>Candida</i> und <i>Staphylococcus aureus</i>	Med. Mikrobiologie	06.04	10.07
Ka2/061/04	Karch / Friedrich	Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> und intestinalen Epithelzellen	Hygiene	06.04	10.07
Lo2/065/04	Loser / Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin (IL)-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten	Hautklinik	06.04	12.06
Mül2/096/04	Müller-Tidow	Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 – Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen	Innere Medizin A	06.04	12.06
Pa2/108/04	Pavenstädt	Die Rolle von „C/EBP-homologous protein“ (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten	Innere Medizin D	06.04	12.06
Ra2/109/04	Raschke / Fuchs	Neue Strategien zur Therapie Implantat-assoziierten Infektionen in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biomechanische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte	Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie	06.04	10.07
Fö2/005/06	Föll	Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung	Allg. Pädiatrie	01.06	12.08
Ro2/012/06	Roth	Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen	Exp. Dermatologie	01.06	12.08
Ge2/017/06	Gerke	Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen	Med. Biochemie (ZMBE)	01.06	12.08
Kuc2/018/06	Kucharzik / Lügering	Inhibition von Peyer'schen Plaques und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 - Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort	Innere Medizin B	01.06	12.08

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Schae2/026/06	Schaefer / Bruckner	Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis	Innere Medizin D, Physiologische Chemie	01.06	12.08
Ste2/027/06	Steinhoff / Luger	Molekulare und funktionelle Untersuchungen zur Bedeutung von Endopeptidasen für die Regulation von Neuropeptid-Rezeptoren	Hautklinik	01.06	12.08
Lud2/032/06	Ludwig	Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA Viren	Klin. Virologie (ZMBE)	01.06	12.08
Ser2/038/06	Serve / Brandts	JAK-STAT Signaltransduktion in der leukämischen Transformation – Rolle von SOCS1 als konditionelles Onkogen	Innere Medizin A	01.06	12.08
Si2/039/06	Sinha / Haslinger-Löffler	Mechanismen der Apoptose-Induktion durch <i>Staphylococcus aureus</i> bei Leukozyten und Endothelzellen	Med. Mikrobiologie	01.06	12.08

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Tha3/005/04	Thanos	Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten	Exp. Ophthalmologie, Augenheilkunde	06.04	12.06
Bro3/054/04	Brosius / Skryabin	Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen	Exp. Pathologie (ZMBE)	06.04	12.06
Küh3/064/04	Kühn	Analyse des reziproken Assembly / Disassembly - Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1	Med. Mikrobiologie, Klin. Virologie	06.04	10.07
Kne3/074/04	Knecht / Breitenstein	Dopaminerge Lernverstärkung	Neurologie	06.04	12.06
Ker3/086/04	Kerkhoff	Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose	Exp. Dermatologie	06.04	12.06
Hen3/003/06	Heneka / Pape	Die Bedeutung der Locus coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung	Neurologie, Physiologie I	01.06	12.08
You3/016/06	Young	Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die neuronale Genregulation	Neurologie	01.06	12.08

Schwerpunkt Nachwuchsförderung: Forschungsgruppen (FG)

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
FG2	Knecht	Hemisphärenspezialisierung für Sprache	IZKF Münster, Neurologie	06.01	05.06
FG3	Bremer	Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik	IZKF Münster, Klin. Radiologie	07.03	06.08
FG4	Konrad	Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen	IZKF Münster, Psychiatrie u. Psychotherapie	08.03	07.08
FG5	Tenbrock	Transkriptionelle Regulation von CREMα und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen	IZKF Münster, Exp. Dermatologie	07.03	07.08

Schwerpunkt: Zentrale Projektgruppen (ZPG)

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
ZPG1	Ludwig	Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	IZKF Münster	06.01	12.08
ZPG2	Brosius	Transgene Tiermodelle	Exp. Pathologie (ZMBE)	06.96	12.07
ZPG4a	Kirchhof / Stypmann	Kleintierdiagnostik – Sonographie, Echokardiographie, Telemetrie	Innere Medizin C	06.01	12.08
ZPG4b	Schäfers	Kleintierdiagnostik – PET	Nuklearmedizin	06.04	12.08

2. Neue Forschungsprojekte ab Januar 2007

Teilvorhaben Mü1/004/07

(F.U. Müller, W. Schmitz; Institut für Pharmakologie und Toxikologie)

Bedeutung der Transkriptionsfaktoren CREB, CREM und ATF-1 für die NO/cGMP-abhängige Regulation der vaskulären Funktion

cGMP wird in glatten Gefäßmuskelzellen nach Stimulation mit Stickstoffmonoxid (NO) gebildet, reguliert den Gefäßtonus und ist in die Pathogenese gefäßproliferativer Erkrankungen involviert. Vaskuläre Effekte von NO/cGMP können durch eine NO/cGMP-abhängige Regulation der Genexpression erklärt werden. Die dieser Regulation zugrunde liegenden Mechanismen sind unbekannt. CREB, CREM und ATF1 steuern die Transkription von Genen in Abhängigkeit u.a. von cGMP. Es soll anhand genetischer Mausmodelle untersucht werden, ob diese Transkriptionsfaktoren eine funktionelle Bedeutung in Gefäßen haben und ob sie zu der NO/cGMP-abhängigen Genregulation beitragen. An Mäusen mit induzierbarer glattmuskelzellspezifischer CREB-Inaktivierung sowie an CREM- bzw. ATF1-defizienten Mäusen sollen (patho)physiologische Prozesse untersucht werden, die mit einer NO/cGMP-abhängigen Genregulation in Verbindung gebracht wurden, und funktionell relevante Zielgene von CREB, CREM und ATF1 identifiziert werden.

onsfaktoren eine funktionelle Bedeutung in Gefäßen haben und ob sie zu der NO/cGMP-abhängigen Genregulation beitragen. An Mäusen mit induzierbarer glattmuskelzellspezifischer CREB-Inaktivierung sowie an CREM- bzw. ATF1-defizienten Mäusen sollen (patho)physiologische Prozesse untersucht werden, die mit einer NO/cGMP-abhängigen Genregulation in Verbindung gebracht wurden, und funktionell relevante Zielgene von CREB, CREM und ATF1 identifiziert werden.

Teilvorhaben Kih1/020/07

(U. Kirchhefer, L. Fabritz; Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Klinik und Poliklinik C)

Aktivierung von „brain type“-Natriumkanälen im Myokard: Ein neues Wirkprinzip für positiv inotrope, nicht humanpathogene Skorpionpeptide

Herzinsuffizienz und ihre Folgeerscheinungen wie der plötzliche Herztod stellen heute in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache dar. Bekannte positiv inotrope Substanzen verbessern bislang die Prognose nicht, weil sie u.a. Arrhythmien verursachen. Ein neuartiger therapeutischer Ansatz könnte in der Entwicklung von positiv inotropen Na⁺-Kanalmodulatoren bestehen, die gezielt einzelne Na⁺-Kanalsubtypen beeinflussen. Ein aus dem Gift des schwarzen jüdischen Skorpions *Buthotus judaicus* neu isoliertes Polypeptid scheint über die spezifische Aktivierung

von „brain-type“ (Tetrodotoxin-sensitiven) Na⁺-Kanälen die Kontraktionskraft des Herzens zu erhöhen und dabei im Gegensatz zu den bislang bekannten, weniger spezifischen Na⁺-Kanalaktivatoren keine Arrhythmien zu erzeugen. Das Ziel des vorgeschlagenen Projektes besteht in der systematischen Charakterisierung des molekularen Angriffspunktes, der intrazellulären Wirkungen und der elektrophysiologischen Effekte des Polypeptids am gesunden und kranken Herzen.

Teilvorhaben Schu1/031/07

(E. Schulze-Bahr; Medizinische Klinik und Poliklinik C)

Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes

Vorhofseptumdefekte sind eine Hauptursache (8-12%) für angeborene Herzfehler im Kindesalter (ca. 1:1.000 Lebendgeburten). Das Ausmaß der interatrialen Öffnung ist variabel, bis zur Agenesie. Der Sekundum-Defekt (ASD-II) ist am häufigsten (80 %). Im Erwachsenenalter findet sich in ca. 25% noch ein persistierendes Foramen ovale (PFO). Die Ursachen des inkompletten Shunt-Verschlusses auf Vorhofebene sind wenig bekannt; eine regelrechte Interaktion verschiedener Transkriptionsfaktoren ist wichtig. Familiäre Formen wurden auf Mutationen in Transkriptionsfaktor-Genen (Nkx2-5: ASD+AV-Block; Tbx5: Holt-Oram-Syndrom; Gata4:

AVSD) zurückgeführt. Funktionsstudien zeigen eine verminderte Proteinaktivität und DNA-Bindungskapazität. Ferner wurden Mutationen im schweren Myosinketten-Gen (Myh6) berichtet.

Im geförderten Projekt sollen die genetischen Ursachen für verschiedene Formen der Vorhofseptumdefekte untersucht werden. Hierfür steht u. a. eine außergewöhnlich große ASD-Familie (u.a. 88 Mitglieder mit 25 Betroffenen) zur Verfügung. Identifizierte genetische Defekte sollen funktionell charakterisiert werden und so zum Verständnis der Entstehung der Erkrankung beitragen.

Teilvorhaben Keh1/037/07

(B.E. Kehrel, C. von Eiff, A. Uekötter; Experimentelle und klinische Hämostaseologie, Med. Mikrobiologie)

Candida Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel

Im klinischen Alltag werden systemische Candidamykosen, insbesondere wegen der zunehmenden Multimorbidität der Patienten, immer häufiger beobachtet. Ziel des Projektes ist es daher, neue Therapie Wege für die Bekämpfung humaner Mykosen zu finden. Thrombozyten sind - neben ihrer herausragenden Rolle in der Hämostase - Abwehrzellen. Sie haften an Hyphen von *Candida* und verstärken die Adhäsion des Erregers an das Gefäßendothel; jedoch kann *C. albicans* Thrombozyten nicht aggregieren. Thrombozyten enthalten antifungale Substanzen, welche bei der

Thrombozytenaktivierung freigesetzt werden. Trotzdem gelingt es dem Pathogen, systemische und Organmykosen zu verursachen. Wir stellen die Hypothese auf, dass die Inhibierung der weiteren Aktivierung der Thrombozyten nach deren Adhäsion an die Hyphen entscheidend zum Überleben des Pilzes im Blutstrom beiträgt. Die Kenntnis des Inhibitionsmechanismus könnte zur Therapie von *Candida*-Infektionen, aber auch zur Bekämpfung von Thrombosen beitragen.

Teilvorhaben Pap2/003/07

(T. Pap; Abteilung für Molekulare Medizin des muskuloskelettalen Systems, Allgemeine Orthopädie)

Regulation der Apoptose in synovialen Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis (RA) durch den Gewebeinhibitor von Metalloproteinasen TIMP-3

Die Resistenz gegen Apoptose ist eine charakteristische Eigenschaft synovialer Fibroblasten von Patienten mit RA (RASf). Vorarbeiten zeigen, dass TIMP-3 RASf für die rezeptorvermittelte Apoptose sensibilisieren kann. Die genauen Mechanismen der TIMP-3 Wirkung sind nicht bekannt, aber offenbar hemmt TIMP-3 nicht nur das shedding von „death“-Rezeptoren, sondern ist auch an der Spaltung von FAK beteiligt. Wir wollen der Hypothese nachgehen, dass die Expression von TIMP-3 FAK-abhängige

Signalwege verändert, und TIMP-3 an gemeinsamen Signalwegen von Apoptose und Attachment der RASf ansetzt. Dazu sind *in vitro*-Studien unter Verwendung von TIMP-3- Genkonstrukten und *in vivo* Untersuchungen an Mäusen geplant, die aufgrund hoher TNFalpha Spiegel eine RA- ähnliche Arthritis entwickeln. Das Ziel besteht darin, Therapieansätze voranzutreiben, die nicht nur auf die Entzündung fokussieren, sondern die fibroblastenvermittelte Gelenkzerstörung und deren Regulation einbeziehen.

Teilvorhaben Lo2/017/07

(K. Loser, S. Beissert; Klinik und Poliklinik für Dermatologie)

Untersuchungen zur Bedeutung der kutanen RANK-RANKL Interaktion für die Regulation von Immunität

CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen entstehen als eigene Zellpopulation im Thymus und sind für die Regulation von Immunantworten wichtig. Über zelluläre Mechanismen, die die periphere Homöostase von regulatorischen T-Zellen steuern, ist bislang sehr wenig bekannt. Daher soll hier mit Hilfe von K14-RANKL transgenen (tg) Mäusen, die durch kutane RANKL-Überexpression signifikant erhöhte Anzahlen CD4+CD25+ regulatorischer T-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen aufweisen, untersucht werden, ob die Expansion von CD4+CD25+ Zellen

durch Interaktion mit RANK-RANKL-aktivierten (kutanen) Antigen-präsentierenden Zellen induzierbar ist. Darüber hinaus soll durch Kreuzung von K14-RANKL tg mit Foxp3gfp Mäusen der Ort der peripheren Expansion CD4+CD25+ regulatorischer T-Zellen identifiziert werden. Weiterhin soll erforscht werden, ob die durch kutane RANKL-Überexpression expandierten regulatorischen T-Zellen auch extrakutane Entzündungen, wie beispielsweise eine Kolitis, hemmen können.

Teilvorhaben Mül2/018/07

(C. Müller-Tidow; Medizinische Klinik und Poliklinik A)

Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung

Die Entwicklung differenzierter Entzündungszellen ist ein komplexer Prozess, der durch die gemeinsame Wirkung von Transkriptionsfaktoren gesteuert wird. Obwohl die Bedeutung einzelner Transkriptionsfaktoren und einzelner Zielgene bekannt ist, fehlt ein zusammenhängendes Bild der zur Differenzierung führenden Mechanismen. Daher werden wir mittels Chromatin-Immunpräzipitations-Microarray-Untersuchungen (ChIP-Chip) global die Ziel-

gene von myelo-monozytären Transkriptionsfaktoren im Rahmen der Differenzierung identifizieren und die resultierenden Chromatinmodifikationen charakterisieren. Insbesondere werden wir die zeitliche Kombinatorik wichtiger Transkriptionsfaktoren und die wesentlichen Effektorgene analysieren. Mittels retroviraler shRNA werden wir wichtige Zielgene reprimieren und den Einfluss auf die Prozesse der Differenzierung analysieren.

Teilvorhaben Sun2/019/07

(C. Sunderkötter, J. Ehrchen; Klinik und Poliklinik für Dermatologie)

Einfluss der initialen Zytokinexpression in der Epidermis auf die spezifische Immunantwort in der experimentellen Leishmaniasis

Die experimentelle Leishmaniasis ist eine Modellerkrankung für Mechanismen der unspezifischen Immunantwort und für die Bildung einer Th1- oder Th2-Antwort. Die Th1- oder Th2-Antwort, und damit die Resistenz oder Suszeptibilität gegenüber *L. major* wird entscheidend über das lokale Zytokinmilieu (z.B. IL-12, IL-4) bestimmt. Allerdings sind die zellulären Quellen der relevanten Zytokine nicht vollständig geklärt. Wir haben unlängst erkannt, dass solche Zytokine in der Epidermis infizierter resistenter und

suszeptibler Mäuse initial unterschiedlich exprimiert werden (IL-4, Osteopontin, Faktor X, MRP8 und CXCL11). Wir möchten daher der Hypothese nachgehen, dass die unterschiedliche Zytokinexpression der Epidermis an dem unterschiedlichen Infektionsverlauf beteiligt ist. In diesem Kontext werden wir erarbeiten, welchen Einfluss diese Zytokine auf die Funktion der dendritischen Zellen und Makrophagen in der Leishmaniasis haben.

Teilvorhaben Wi2/023/07

(J. Wistuba, S. Koschmieder, J. Gromoll; Institut für Reproduktionsmedizin, Medizinische Klinik A)

Das Potenzial spermatogonialer Stammzellen zum Zellersatz in Hoden und Knochenmark

Pluripotenz durch *in vitro* Manipulation adulter Stammzellen zu erreichen würde Möglichkeiten zu Stammzelltherapien liefern, ohne embryonales Leben zu verbrauchen. Der Hoden bildet eine Quelle adulter Stammzellen, der spermatogonialen Stammzellen (SSCs). Isolierte SSCs können kultiviert und in pluripotente Zellen (maGSCs) differenziert werden, die Eigenschaften embryonaler Stammzellen zeigen. In unserem Projekt werden Maus-SSCs isoliert, angereichert und kultiviert, die sich anschließend in maGSCs und mesenchymale Stammzellen (meSCs) differenzieren

sollen. Epigenetische Veränderungen und die Expression von Markergenen werden untersucht. Transplantationen werden zur Überprüfung des Potentials der adulten Stammzellen sowie zur Refertilisierung aspermatogener Männchen und zum Zellersatz im Knochenmark von Mäusen verwendet. Das Projekt wird neue Perspektiven zur Heilung von Erkrankungen, die mit einem gestörten Zellersatz zusammenhängen, der in Infertilität, Leukämie oder Immunstörungen mündet.

Teilvorhaben Re2/039/07

(U. Rescher; Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE)

Die Bedeutung von Annexin 2 und PI(4,5)P₂-reichen Membrandomänen und assoziierten Proteinen für die zelluläre Motilität

Die Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten sowie die Umstrukturierung des Zytoskeletts sind Schlüsselemente der Kontrolle von Adhäsion, Motilität, zellulärer Transformation und Metastasierung. Phosphatidylinositid-angereicherte Membran-Mikrodomänen, wie z.Bsp. PI(4,5)P₂-reiche Membrandomänen (rafts) tragen durch die Rekrutierung und Konzentration von Effektoren entscheidend zur Aktivierung von Signalkaskaden sowie der Ausbildung zellulärer

Polarität bei. Annexin 2, ein Hauptsubstrat der src-Kinase, bindet cytosolisch an PI(4,5)P₂. Da den raft-Domänen eine entscheidende Rolle bei der Regulation des Aktin-Zytoskeletts zukommt, soll in diesem Projekt die Beteiligung von raft-Komponenten wie Annexin 2 an der Dynamik von Zell-Zell-Kontakten, speziell der Cadherin/Catenin-basierten Adhäsionskomplexe, untersucht werden.

Teilvorhaben Bud3/005/07

(T. Budde, T. Seidenbecher; Institut für Experimentelle Epilepsieforschung)

Steuerung der Gq-Protein-abhängigen Signalverarbeitung im thalamocorticalen System mit Relevanz für neue Strategien in der Therapie von Absence-Epilepsie

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren spielen eine bedeutende Rolle für die Kontrolle der beiden grundsätzlich verschiedenen Aktivitätsmuster (Salvenaktivität und tonische Aktivität) im thalamocorticalen System. Ein genetischer 'knock out' wurde genutzt, um den spezifischen Beitrag der Gq/G11-Familie von G-Proteinen zur Kontrolle dieser Aktivitätsmodi zu bestimmen. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass die Unterbrechung der Gq-Funktion in einer konditionellen Gq/Ga11-doppeldefizienten Mauslinie (Gq/Ga11^{-/-}) zu signifikant verminderten Effekten nach Stimulation von meta-

botropen ACh-, 5-HT- und Glutamatrezeptoren führt. Im Rahmen des geplanten Projekts sollen molekularbiologische, bildgebende, verhaltensbiologische und elektrophysiologische Techniken *in vitro* und *in vivo* miteinander kombiniert werden, um zu bestimmen, welche Rezeptorsubtypen Gq-Proteine in thalamischen und corticalen Zellen steuern und welche Bedeutung dieser Steuerung für die normale und epileptische Aktivität im thalamocorticalen Netzwerk zukommt. Letzteres könnte neue Strategien zur Behandlung von Absence-Epilepsie aufzeigen.

Teilvorhaben Pan3/008/07

(C. Pantev, K. Domschke; Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse)

Integration magnetenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensorischer Perception und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System

Exekutive Funktionen wie die Unterdrückung von Handlungsimpulsen sind für das menschliche Leben und Zusammenleben essentiell und bei vielen neuropsychiatrischen Erkrankungen gestört. Durch Kombination zweier funktionell bildgebender Verfahren sollen die neuronalen Netzwerke, die den exekutiven Funktionen zugrunde liegen, besser untersucht werden. Dabei interessiert insbesondere das zeitliche Zusammenspiel neuroanatomisch distinkter und funktionell spezialisierter Hirnregionen, die bei der Inhibition von Handlungsimpulsen koordiniert zusammen arbeiten.

Zum besseren Verständnis der cerebralen Netzwerke sollen die Stärken der zeitlich hochauflösenden Magnetenzephalographie mit der räumlich besser auflösenden Magnetresonanztomographie kombiniert werden. Basierend auf der Synthetic Aperture Magnetometry soll eine mathematische Integration beider Verfahren entwickelt werden. Da eine hereditäre Komponente exekutiver Funktionen bekannt ist, soll begleitend der Einfluss funktioneller genetischer Varianten des serotonergen und dopaminergen Systems untersucht werden.



Erläuterungen zu den Progress Reports:

Für die Inhalte der Progress Reports sind die jeweiligen Teilvorhabenleiter verantwortlich. Alle Angaben zu den einzelnen abgefragten Parametern wie wissenschaftlicher Output, eingeworbene Drittmittel etc. wurden in separaten Tabellen verarbeitet und statistisch ausgewertet.

Angaben zu Patenten und Lizenzierungen unterliegen meist der Geheimhaltungspflicht und sind daher nicht in diesem Bericht aufgeführt. Details können daher bei der Erfinderberatung (s. Clinic Invent) erfragt werden.

* Daten des Forschungsvorhabens: Zusammenstellung der Auswertung der abgefragten Parameter für das jeweilige Forschungsprojekt. Die Details sind in Tabellen der entsprechenden Rubrik verarbeitet.

C. Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung

1. Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Teilvorhaben Schu1/001/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung

E. Schulze-Bahr / D. Etzrodt

Ziel des IZKF-Projektes war die Identifizierung von Krankheitsgenen, die familiäre (erbliche) Sinusknotenerkrankungen verursachen. Verschiedene Unterprojekte waren Teil des Antrages und wurden abgeschlossen.

Im Unterprojekt 1 (Patientenrekrutierung) wurden im Rahmen einer Med. Dissertation (B. Yeganeh, Einreichung 2007) insgesamt 29 Familien (=77 Patienten) mit idiopathischer Sinusknotendysfunktion identifiziert und klinisch charakterisiert. Es besteht eine geschlechts-spezifische Manifestation der Erkrankung, wonach Männer etwas 20 Jahre früher betroffen sind als Frauen. Im Gegensatz dazu wurden Frauen doppelt so oft symptomatisch. Die größte Anzahl an Patienten befand sich in der vorliegenden Studie innerhalb eines Alters von 10 bis 19 Jahren. Es wurden insgesamt 35 nicht-verwandte Indexpatienten auf die Schrittmachergene HCN2 und HCN4 komplett sequenziert. HCN2-Genmutationen wurden nicht gefunden und sind weltweit nicht beschrieben. Derzeit werden drei im Kollektiv gefundene, neue HCN4-Varianten weiter charakterisiert.

Im Unterprojekt 2 (Familie 1) mit bekannter Lokalisation auf dem Chr. 7q21.7-q31.1 wurden insgesamt 20 verschiedene Kandidatengene auf DNA-Ebene sequenziert, ferner 10 verschiedene Gene auf cDNA-Ebene nach reverser Transkription von mRNA aus Leukozyten. Trotz dieser umfassenden Analyse im Zielbereich, in dem ca. 228 Gene oder Transkriptfragmente beinhaltet sind, wurde das kausale Gen nicht identifiziert. Derzeit laufen weitere Analysen von 10 kardial exprimierten Genen. Darüber hinaus haben wir eine (Mikro-) Deletionsanalyse im Kandidatengenbereich durchgeführt, nachdem karyotypisch keine Auffälligkeiten bestanden. Mittels hochauflösenden GenChip-Analysen (sog. 500K-SNPs Chips, Affymetrix) wurden fünf Familienmitglieder untersucht. Die Analyse ist beendet und hat keine weiteren Erkenntnisse erbracht. Das Manuskript wird nun eingereicht (Etzrodt et al., Circulation).

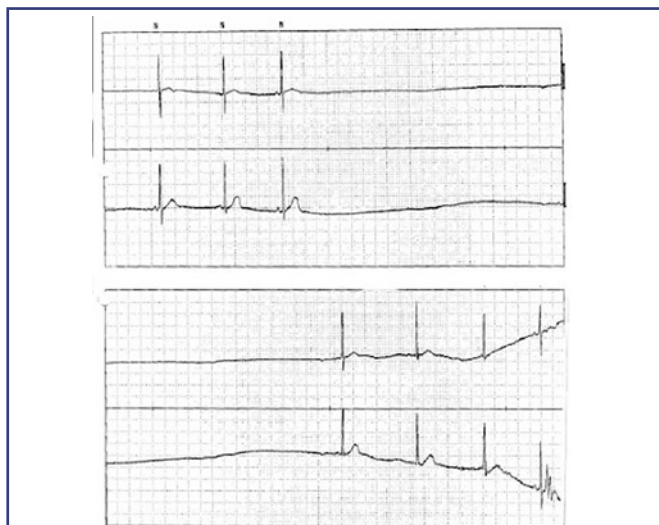


Abbildung 1: EKG eines 5-jährigen Mädchens: dokumentierter Sinusknotenarrest, anschließend erneutes Einsetzen der Sinusbradykardie.

Die Patientin war zuvor auf „Anfallsleiden“ behandelt worden. In der Familie finden sich weitere Familienmitglieder 1. Grades mit Sinusbradykardie.

Im Unterprojekt 3 (Familie 2) sind alle Untersuchungen abgeschlossen. Es wurde ein Gen für eine autosomal rezessive Sinusknoten-Erkrankung gefunden. Es handelt sich um eine homozygote Natriumkanal-Genmutation (SCN5A: I230T), die mittels in-vitro Analysen (Immunfluoreszenz, Western-Blot) charakterisiert wurde und zellulär elektrophysiologisch zur einem positiven Shift der Natriumkanal-in aktivierung und negativen Shift der Inaktivierung führt. Beides reduziert den einwärts gerichteten Depolarisationsstrom und erklärt den klinischen Phänotyp vollständig (Neu et al., J. Clin. Invest. Vor Einreichung).

Im hinzugekommenen Unterprojekt 4 (Familie 3), welches nicht Teil des ursprünglichen Antrages war, werden derzeit weiterhin genom-weite Kopplungsanalysen an einer sehr großen Familie mit Sinusknotenbradikardie durchgeführt. Das Teilprojekt ist nicht abgeschlossen.

In zwei zusätzlichen Unterprojekten haben wir jeweils ein neues Krankheitsgen identifiziert (Sinusknotenerkrankung, Überleitungsstörung). Aufgrund dieser hochkompetitiven Projekte haben wir einen wesentlichen Teil der Projektkapazitäten hierauf konzentriert. Wir erwarten sehr hochrangige Ergebnisse, die nach funktioneller Testung veröffentlicht werden sollen. Die Unterprojekte werden, obgleich nicht zuvor erwähnt, aufgrund thematischer Verwandtschaft IZKF-assoziiert sein und bedürfen weiterer Förderung.

Zusammenfassend sind die beantragten Projekte abgeschlossen und zwei hochrangige Manuskripte vor Einreichung. Aufgrund der erzielten Ergebnisse und zusätzlicher Projekte ist die Weiterführung des IZKF-Projektes im DFG-Verfahren für Ende 2007 geplant.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Keine.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Schulze-Bahr E (2006) Genetics of arrhythmia predisposition: From rare disease paradigms to common ion channel gene variants. J. Am. Coll. Cardiol. 48 (9S): A67-A78. [IF 9,2]

Schulze-Bahr E (2006) Vererbung von Herzrhythmusstörungen. Cardiovasc 6: 36-40. [kein IF]

Schulze-Bahr E (2006) Kurze QT-Synndrome. Herz 2: 118-122. [IF 0,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, Bathen J, Amlie JP, Timothy K, Shkolnikova M, Berul CI, Bitner-Glindzicz M, Toivonen L, Horie M, Schulze-Bahr E, Denjoy I (2006) The Jervell and Lange-Nielsen Syndrome: Natural History, Molecular Basis, and Clinical Outcome. Circulation 113: 783-790. [IF 11,6]

Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Milberg P, Kirchhoff P, Assmann G, Breithardt G, Schulze-Bahr E (2006) Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT-syndrome. Eur Heart J 27: 2074-2080. [IF 7,3]

Imboden M, Swan H, Denjoy I, Van Langen I, Laitinen P, Napolitano C, Fressart V, Breithardt G, Berthet M, Priori S, Hainque B, Wilde AAM, Schulze-Bahr E, Feingold J, Guicheney P (2006) Female predominance and transmission distortion in long QT syndrome. New Engl J Med 355: 2744-2751. [IF 44,0]

Tan HL, Bardai A, Shimizu W, Moss AJ, Schulze-Bahr E, Noda T, Wilde AAM (2006) Genotype-specific onset of arrhythmias in congenital

Long QT syndrome: Possible therapy implications. Circulation 114: 2096-2103. [IF 11,6]

Choe C, Schulze-Bahr E, Neu A, Xu J, Zhu ZI, Sauter K, Bähring R, Priori S, Guicheney P, Mönnig G, Neapolitano C, Heidemann J, Clancy CE, Pongs O, Isbrandt D (2006) C-terminal HERG (LQT2) mutations disrupt IKr channel regulation through 14-3-3 ϵ . Hum Mol Genet 15: 2888-2902. [IF 7,8]

Wedekind H, Schulze-Bahr E, Debus V, Breithardt G, Brinkmann B, Bajanowski T (2006) Cardiac arrhythmias and sudden death in infancy: Implication for the medico-legal investigation. Int J Leg Med: 1-13. [IF 2,2]

Betge S, Schulze-Bahr E, Fitzek C, Pfeifer R, Figulla HR, Witte OW, Isenmann S (2006) Long QT-Syndrom als Differenzialdiagnose einer Grand-Mal Epilepsie. Nervenarzt 77: 1210-1217. [IF 0,9]

Kooperationen

(1) Institut für Pharmakologie und Toxikologie (Prof. Schmitz, PD Kirchhefer): Funktionelle Charakterisierung von Calciumgen-Ionenkanalvarianten und verwandter Strukturproteine.

(2) IFG: 500K-Analysen, TaqMan-Assays.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	University of Glasgow	abgelehnt
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene	DFG, Ki653/13-1	46.648 €
Drittmittel (p.a.)	SFB 656, C1	85.859 €
	DFG, Schu1082/3-1+2	35.640 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa (65%), 1 BAT Vc
Sachmittel 2006	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik C, UKM und Leibnitz-Institut für Arterioskleroseforschung, Abt. Molekular-Kardiologie
Fachgebiet	Kardiologie, Molekularbiologie

Teilvorhaben Mü1/021/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse

F.U. Müller / W. Schmitz

Die transkriptionelle Regulation durch das cAMP-responsive Element (CRE) und Transkriptionsfaktoren der CREB-1/CREM/ATF1-Familie stellt einen wichtigen Mechanismus einer cAMP-abhängigen Genregulation dar. Befunde an CREM-defizienten und CREM-transgenen Mäusen führten zu der Hypothese, dass CREM ein wichtiger Regulator der myokardialen Genexpression ist, der zu der Pathogenese der Herzinsuffizienz beiträgt. Der Transkriptionsfaktor ATF4 ist mit CREB-1 und CREM strukturell verwandt, vermittelt wie CREM eine Hemmung der CRE-vermittelten Transkription und wird ubiquitär exprimiert. ATF4 zeigt wichtige Unterschiede zu CREM und CREB-1 in Bezug auf seine Dimerisierungseigenschaften und seine Expressionsregulation. ATF4 dimerisiert mit einer Vielzahl anderer Transkriptionsfaktoren, ist ein Repressor der CRE-vermittelten Transkription, ist aber gleichzeitig - in Kombination mit NF-IL-6 - ein Aktivator der Expression von Somatostatin und Enkephalin. Im Gegensatz zu CREB-1 oder CREM wird die Expression von ATF4 in Fibroblasten nach Hypoxie induziert. Die funktionelle Bedeutung der ATF4-vermittelten transkriptionellen Regulation am Herzen wurde an ATF4^{-/-} Mäusen untersucht. ATF4-defiziente Mäuse zeigten eine erhöhte prä- und postnatale Mortalität, jedoch keine Veränderungen hinsichtlich der kardialen Morphologie. Die linksventrikuläre Funktion war in ATF4^{-/-} Mäusen unter Basalbedingungen nicht verändert, jedoch nach Stimulation mit β -Adrenozeptor-Agonisten Dobutamin deutlich erhöht (s. Abbildung). In laufenden Untersuchungen werden diesem Befund zugrunde liegende Mechanismen näher untersucht.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Da ATF4-defiziente Mäuse eine erhebliche intrauterine Sterblichkeit aufweisen – es werden nach Verpaarung heterozygoter Mäuse nur ca. 2% homozygote ATF4^{-/-}-Mäuse geboren – standen weniger Tiere als eingeplant für Experimente zur Verfügung. Daher sollten

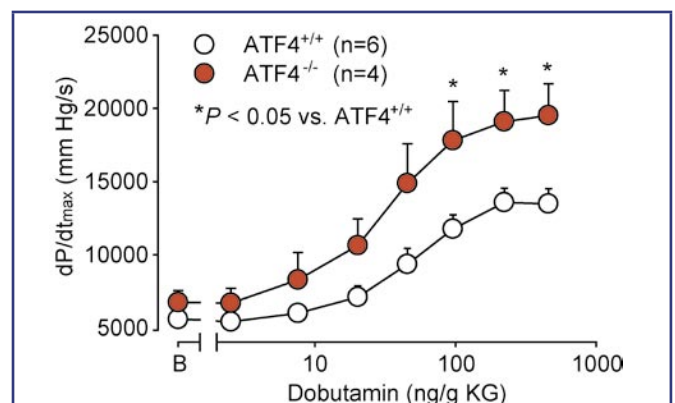
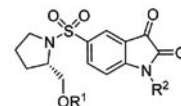


Abbildung 1: Charakterisierung der linksventrikulären Funktion ATF4-defizienter Mäuse (ATF4^{-/-}) im Vergleich mit Wildtyp-Kontrolltieren (ATF4^{+/+}) durch Katheterisierung des linken Ventrikels in-vivo. ATF4^{-/-} Mäuse zeigten eine erhöhte maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (dP/dtmax) als Maß einer gesteigerten Kontraktilität nach Stimulation mit dem β -Adrenozeptor-Agonisten Dobutamin. Unter Basalbedingungen (B), d.h. in Abwesenheit von Dobutamin, war dP/dtmax in ATF4^{-/-} Mäusen nicht verändert.

transgene Mäuse mit herzspezifischer Überexpression von ATF4 unter Kontrolle des kardiomyozytenspezifischen α MHC-Promotors erzeugt werden. Das DNA-Konstrukt mit der transgenen Expressionskassette wurde in mehr als 1500 Pronuklei mikroinjiziert, führte jedoch nicht zu der Geburt eines einzigen lebensfähigen transgenen Tieres. Daher muss ein letaler Phänotyp dieses Transgenes angenommen werden. Weitergehende Untersuchungen haben daher die Generierung eines induzierbaren transgenen Modells sowie eine siRNA-vermittelte Hemmung der ATF4-Expression in primär isolierten Kardiomyozyten zum Ziel.

Verb.	R ¹	R ²	IC ₅₀ [nM] ¹				
			Caspase-1	Caspase-3	Caspase-6	Caspase-7	Caspase-8
7	CH ₃	H	> 15.000	84.9 ± 25.6	> 500.000	1290 ± 466	> 500.000
8	Ph	H	> 10.000	16.9 ± 7.7	> 500.000	294 ± 178	> 500.000
9 ²	CH ₃	CH ₃	> 25.000	2.4 ± 0.3	> 500.000	304 ± 73	> 500.000
10 ²	Ph	CH ₃	> 500.000	114 ± 10.7	> 500.000	190 ± 156	> 500.000
19 ²	CH ₃	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	> 10.000	18.4 ± 2.3	> 500.000	4.0 ± 3.0	> 500.000
20 ²	Ph	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	> 500.000	9.7 ± 0.8	> 500.000	31.2 ± 16.5	> 500.000
25 ³	CH ₃	p-I-C ₆ H ₄ -CH ₂	> 10.000	12.0 ± 1.4	> 500.000	1.8 ± 0.3	> 500.000
26 ³	Ph	p-I-C ₆ H ₄ -CH ₂	> 500.000	2.4 ± 0.9	> 500.000	18.6 ± 14.9	> 500.000
35 ²	CH ₃	p-F-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₄ -CH ₂	> 25.000	36.4 ± 5.5	> 25.000	93.3 ± 1.0	> 25.000
36 ²	Ph	p-F-(CH ₂) ₂ -O-C ₆ H ₄ -CH ₂	> 500.000	0.3 ± 0.1	> 500.000	22.4 ± 7.8	> 500.000



¹ Werte als Mittelwert ± SA (n = 3).

² Nichtradioaktive Verbindung eines PET-kompatiblen CbR.

³ Nichtradioaktive Verbindung eines SPECT-kompatiblen CbR.

Tabelle 1: Wirksamkeit der Caspaseinhibition der modifizierten 5-Pyrrolidinylsulfonylisatine für die Caspasen-1, -3, -6, -7 und -8, ausgedrückt in IC₅₀-Werten.

ten zu selektieren, die potent an aktivierte Caspase-3 in apoptotisch sterbenden Zellen binden können. Hierzu wurden humane Endothelzellen (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC) durch Wachstumsfaktorentzug in Apoptose überführt und anschließend mit verschiedenen Inhibitorkonzentrationen für 8 Stunden inkubiert. Die Westernblot-Analyse mit einem Antikörper gegen die aktiven p17- und p12-Fragmente der Caspase-3 zeigt an, dass die Caspase-Prozessierung im Falle der 2-Methoxymethyl-substituierten 5-Pyrrolidinylsulfonylisatine **9**, **19**, **25** und **35** bei Konzentrationen von 10 µM erfolgreich inhibiert wird. Im Gegensatz hierzu waren die korrespondierenden 2-Phenoxyphenyl-Analoga **10**, **20**, **26** und **36** weniger effektiv (Abb 2.)

Offensichtlich scheinen die Methoxymethyl-substituierten Isatine **9**, **19**, **26** und **35** im Vergleich zu den Phenoxyethyl-modifizierten Verbindungen ein höheres biologisches Caspaseinhibitions Potenzial in apoptotisch sterbenden Zellen zu besitzen. Dieses Ergebnis hängt (teilweise) von den Lipophilien der Verbindungen ab, die in der Reihenfolge log D(**9**) = 0.28, log D(**19**) = 1.97, log D(**35**) = 2.20 (für die 2-Methoxymethyl-Substitution) und log D(**36**) = 4.19 (als Beispiel für die 2-Phenoxyphenyl-Substitution) ansteigen.

Im weiteren Verlauf des Projektes ist es gelungen, selektierte nichtradioaktive Referenzverbindungen aus Tabelle 1 als radiomarkierte Versionen potenzieller CbR radiochemisch nachzuvollziehen. So kann das mit Iod-125 markierte Isatinderivat (S)-1-(4-[¹²⁵I]iodobenzyl)-5-(1-[2-(phenoxyethyl)pyrrolidinyl]sulfonyl)isatin [¹²⁵I]**26** zukünftig für *ex vivo* und *in vitro* Untersuchungen herangezogen werden. Weiterhin konnte der potenzielle PET-kompatible CbR (S)-1-(4-(2-[¹⁸F]Fluoroethoxy)benzyl)-5-[1-(2-methoxy-methyl-pyrrolidinyl)-sulfonyl]isatin [¹⁸F]**35**, ein potenzieller Kandidat für *in-vivo*-Untersuchungen, mittels automatisierter Radiosynthese aufgebaut werden. Ob [¹⁸F]**35** als PET-kompatibler CbR-Kandidat mit geeigneter Pharmakokinetik zur Detektion lokal hochregulierter Caspase-Aktivität und damit als Apoptosemarker angesehen werden kann, wird nun in *in-vivo*-Studien mittels kardialem Ischämie/Reperusionsmodell der Maus mit bekannter hochregulierter Caspase-Aktivität im Kleintier-PET Scanner (quadHIDAC) untersucht.

Ein potenzieller CbR muss mindestens ein oder mehrere aktivierte Caspasen *in vivo* detektieren können, um als exklusiver *in-vivo*-Apoptosemarker zu gelten. Das primäre Ziel ist die Entwicklung eines exklusiven Apoptose-detektierenden Radioliganden (CbR), der aktivierte Caspasen *in vivo* mittels szintigrafischer Methoden visualisiert.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Kopka K, Faust A, Keul P, Wagner S, Breyholz HJ, Hölte C, Schober O, Schäfers M, Levkau B (2006) 5-Pyrrolidinylsulfonyl isatins as a potential tool for the molecular imaging of caspases in apoptosis. J Med Chem 49: 6704-6715. [IF 4,9]

Breyholz HJ, Wagner S, Levkau B, Schober O, Schäfers M, Kopka K

(2007) A ¹⁸F-radiolabelled analogue of CGS 27023A for assessment of matrix-metalloproteinase activity *in vivo*. Q J Nucl Med Mol Imaging: in press. [IF 1,6]

Faust A, Wagner S, Keul P, Law MP, Hermann S, Schnöckel U, Schober O, Schäfers M, Levkau B, Kopka K (2007) The nonpeptidyl Caspase binding Radioligand (S)-1-(4-(2-[¹⁸F]Fluoroethoxy)-benzyl)-5-[1-(2-methoxymethylpyrrolidinyl)sulfonyl]isatin ([¹⁸F]CbR) as potential PET-compatible apoptosis imaging agent. Q J Nucl Med Mol Imaging: in press. [IF 1,6]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Wagner S, Breyholz HJ, Faust A, Hölte C, Levkau B, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2006) Molecular imaging of matrix metalloproteinases *in vivo* using small molecule inhibitors for SPECT and PET. Curr Med Chem 13: 2819-2838. [IF 4,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Franzius C, Lang K, Weckesser M, Kopka K, Jürgens KU, Vormoor J, Schober O (2006) Whole-body PET/CT with ¹¹C-meta-hydroxyephedrine (¹¹C-HED) in tumors of the sympathetic nervous system: Feasibility study and comparison with ¹²³I-mIBG SPECT/CT. J Nucl Med 47: 1635-1642. [IF 4,7]

Wagner S, Law MP, Riemann B, Pike VW, Breyholz HJ, Hölte C, Faust A, Renner C, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2006) Synthesis of an ¹⁸F-labelled high affinity β₁-adrenoceptor PET radioligand based on ICI 89,406. J Label Compd Radiopharm 49: 177-195. [IF 0,8]

Hölte C, Law MP, Wagner S, Breyholz HJ, Kopka K, Bremer C, Levkau B, Schober O, Schäfers M (2006) Synthesis, *in vitro* pharmacology and biodistribution studies of new PD 156707-derived ET_A receptor radioligands. Bioorg Med Chem 14: 1910-1917. [IF 2,3]

von Wallbrunn A, Hölte C, Zuhlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2006) *In vivo* imaging of integrin α_vβ₃ expression using fluorescence-mediated tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging: [Epub ahead of print]. [IF 3,9]

Büther F, Schäfers KP, Stegger L, Range F, Fischbach R, Wichter T, Schäfers M, Schober O (2006) Artifacts caused by contrast agents and patient movement in cardiac PET-CT. Nuklearmedizin 45: N53-4. [IF 3,0]

Stegger L, Hoffmeier AN, Schäfers KP, Hermann S, Schober O, Schäfers MA, Theilmeier G (2006) Accurate noninvasive measurement of infarct size in mice with high-resolution PET. J Nucl Med 47: 1837-1844. [IF 4,7]

Kirchhoff P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B (2006) Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. Circulation 114: 1799-1806. [IF 11,6]

Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schäfers M, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck Lipinski K, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B (2006) High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury *in vivo* via the S1P3 lysophospholipid receptor. Circulation 114: 1403-1409. [IF 11,6]

Franzius C, Hotfilder M, Poremba C, Hermann S, Schäfers K, Gabbert HE, Jürgens H, Schober O, Schäfers M, Vormoor J (2006) Successful high-resolution animal positron emission tomography of human Ewing

tumours and their metastases in a murine xenograft model. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 1432-1441. [IF 3,9]

Schäfers KP, Schober O, Schäfers M (2006) Submillimetre spatial resolution is feasible in positron emission tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 852-853. [IF 3,9]

Paul M, Schäfers M, Kies P, Acil T, Schafer K, Breithardt G, Schober O, Wichter T (2006) Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening arrhythmias in the follow-up of patients with idiopathic ventricular fibrillation. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33: 866-870. [IF 3,9]

Kooperationen

ZPG4b (Michael Schäfers):

Das Teilprojekt Ko1/031/04 hat direkt von der Zentralen Projektgruppe 4b (Michael Schäfers) profitiert, die das hochauflösende Kleintier-PET-Gerät quadHIDAC zur Untersuchung PET-kompatibler Radiotracer in murinen tierexperimentellen Modellen zur Verfügung gestellt hat. In den Jahren 2005 und 2006 ist die Bioverteilung des vielversprechenden F-18-markierten Ziel-CbR (S)-1-(4-(2-[18F]Fluoroethoxy)benzyl)-5-[1-(2-methoxymethylpyrrolidinyl)sulfonyl]isatin in Wildtypmäusen in vivo evaluiert worden.

The1/068/04 (Gregor Theilmeier):

Als eines der in Frage kommenden murinen tierexperimentellen Modelle bietet sich das kardiale Ischämie/Reperusionsmodell in der Maus an. Dieses tierexperimentelle Modell, das sich durch eine Expression der Caspase-3 auszeichnet, wurde durch die Arbeitsgruppe Gregor Theilmeier (The1/068/04) in den Jahren 2005 und 2006 verfeinert aufgebaut und kann nun dem Teilprojekt A3 des SFB 656, in das das Projekt Ko1/031/04 überführt worden ist, zur Bewertung apoptotischen Gewebes im reperfundierten Myokardareal zur Verfügung gestellt werden.

FoGr3 (Christoph Bremer):

Eine Vernetzung der Projektideen mit der Forschungsgruppe 3 (Christoph Bremer) ist vorgesehen. Die gewählte nichtpeptidische Leitstruktur der 5-Pyrrolidinylsulfonylisatine bietet sich nicht nur für

eine Markierung mit den nuklearmedizinisch relevanten Radionukliden an (u.a. 123I, 18F) (Radiolabeling), sondern sollte auch eine strukturelle Modifizierung zur Markierung mit Fluorochromen gestatten (Fluoreszenzlabeling). Fluoreszenzmarkierte targetspezifische (d.h. in FoGr3 tumorspezifische) Verbindungen, so auch entsprechende Caspase-bindende Modelltracer (optische Kontrastmittel), sollten neben der szintigrafischen Anwendung auch in der optischen Bildgebung in Zukunft einsetzbar sein. Erste Isatin-Derivate sind im Jahr 2006 vor-modifiziert worden, die nun mit entsprechenden Fluorochromen gekoppelt werden können.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ild. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 656, Beteiligung an 3 Projekten	217.444 €
Preise	Young Molecular Cardiovascular Imaging Award 2006	

IZKF Förderung

Personal	2 BAT IIa/2
Sachmittel 2006	40.500 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Fachgebiet	Radiopharmazeutische Chemie, Nuklearmedizin

Teilvorhaben The1/068/04

Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulins für das reparative Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen

G. Theilmeier / H. van Aken

Wir haben, um potentiell durch TML^{LeD/LeD} transkriptionell regulierte Kandidaten zu identifizieren, mittels Subtraktionshybridisierung von WT- und TML^{LeD/LeD}-Mäusen nach MI/R untersucht, welche transkriptionellen Programme im postischämischen Myokard angeschaltet sind. Dazu haben wir die Methode der „Representational Difference Analysis“ (RDA) eingesetzt, die es ermöglicht, auch unbekannte Gene im post-ischämischen, regenerierenden Myokard zu identifizieren. Für die RDA, eine Unterart der Subtraktions-Hybridisierung (Hubank & Schatz), wurden an WT- und TML^{LeD/LeD}-Mäusen MI/R-OPs durchgeführt, und nach 3 Tagen die mRNA aus postischämischem Myokard isoliert. Pro Genotyp wurde ein Pool von mRNA's aus sechs Tieren (3m, 3w) für die Subtraktion verwendet. Es wurden nach drei Subtraktionsrunden Kandidatengene subkloniert und durch Hybridisierung gescreent. Differenziell regulierte Gene wurden sequenziert und in der Genbank identifiziert. Insgesamt konnten bei der Subtraktion von TML^{LeD/LeD} vs WT und WT vs TML^{LeD/LeD} jeweils ca. 40 differentiell regulierte Genprodukte gefunden und gruppiert werden. Zur Verifikation der differentiellen Expression haben wir damit begonnen auf RNA-Ebene mittels realtime-rtPCR Kandidaten-Gene zu überprüfen. Dafür haben wir pro Genotyp jeweils 4 unabhängig von der Subtraktion gewonnene, RNA-Proben aus post-ischämischem Myokard verwendet. Kandidaten, wie beispielsweise die Epoxid Hydrolase, deren wich-

tige Rolle für das postischämische Myokard jüngst im MI/R-Modell publiziert worden ist (Seubert et al.; Circ Res. 2006; 99(4): 442), bestätigen die Relevanz unserer RDA-Befunde, machen aber eine weitere Untersuchung in unserem Modell redundant. Zwei sehr interessante Gruppierungen von Kandidaten, auf die wir uns konzentrieren werden, stellen Proteine aus dem Bereich der intrazellulären Signaltransduktion und andererseits aus dem Bereich der Zell-Reparation/Abbau dar. Diese beiden Cluster imponieren besonders unter den Kandidaten, von denen auch ein Großteil bereits in der realtime rtPCR bestätigt werden konnte. Interessanterweise finden sich manche der Kandidaten im nicht-ischämischen versus ischämischen Myokard gleichsinnig, teilweise gegenläufig reguliert, was die übergeordnete Rolle von TML^{LeD} beim Remodeling weiter unterstreicht. Die weitere Charakterisierung der Kandidaten soll an unseren in vivo Mausmodellen des myokardialen Remodelings und den primären Zellkulturmodellen der endothelialen, kardiomyozytären und mesenchymalen Aktivierung und Fibrosierung charakterisiert werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Stegger L, Hoffmeier AN, Schafer K, Hermann S, Schober O, Schäfers MA, Theilmeier G (2006) Accurate noninvasive measurement of

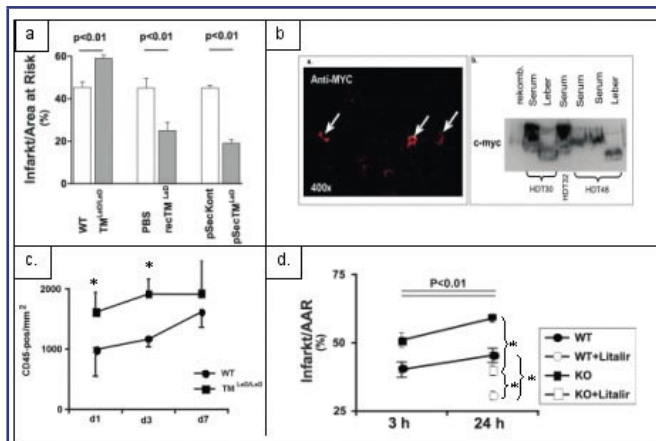


Abbildung 1: TMLed-Phänotyp ist zum Teil assoziiert mit Leukozyten-Rekrutierung.

a. TMLed-defiziente Mäuse zeigen im MI/R-Modell kleinere Infarkte. Dies lässt sich auch therapeutisch durch rekombinante Lektindomäne und eine hydrodynamische Transfektion erreichen. **b.** Die HDTF (25µg Plasmid-DNA/2ml NaCl 0.9% in 5 Sek. IV) führt zu einer Überexpression des in den Expressionsvektor klonierten Proteins nach 24 Stunden in der Immunhistologie in der Leber und per Western blot im Serum. Hier sind beispielhaft Blots aus 3 Mäusen gezeigt. **c.** Immunhistochemisch lassen sich in TMLed-defizienten Mäusen signifikant mehr CD45-positive Leukozyten nachweisen. **d.** Dies ist teilweise ursächlich für die größeren Infarkte, da eine Panleukozytopenie in WT und TMLed-defizienten Mäusen die Infarktgröße verringert, aber ein signifikanter Unterschied zwischen WT- und TMLed-Mäusen bestehen bleibt. (n=6-12, *p<0.05)

infarct size in mice with high-resolution PET. J Nucl Med 47: 1837-1844 [IF 4,7]

Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schafers M, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck Lipinski K, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B. (2006) High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury *in vivo* via the S1P3 lysophospholipid receptor. Circulation 114: 1403-1409. [IF 11,6]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Frenzel T, Theilmeier G (2006) Pathophysiologie der KHK und der Herzinsuffizienz. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 41: 315-318. [IF 0,5]

Teilvorhaben Ki1/099/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für die Entwicklung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC)

P. Kirchhof / T Wichter

Ziel: Untersuchung der Bedeutung von verminderten Zell-Zell-Kontakten (reduzierte junctionale Proteine) für die Entstehung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie.

Ergebnisse: Heterozygot Plakoglobin-defiziente Mäuse entwickeln im Alter (>40 Wochen) einen Phänotyp der ARVC mit Vergrößerung der rechten Herzkammer (Echo, PET) und rechtsventrikulärer Funktionsstörung (Doppler-Echokardiographie). Zusätzlich besteht im Alter eine Neigung zu spontanen Kammertachykardien im isolierten Herzen nach AV-Block. Jüngere Tiere (12 Wochen und 24 Wochen alt) weisen noch keine Veränderungen auf (kein Unterschied in der rechtsventrikulären Größe und Funktion, keine Neigung zu Arrhythmien). Ausdauertraining scheint die Ausbil-

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Hahnenkamp K, Durieux ME, Hahnenkamp A, Schauerte SK, Hoenemann CW, Vegh V, Theilmeier G, Hollmann MW. Local anaesthetics inhibit signalling of human NMDA receptors recombinantly expressed in *Xenopus laevis* oocytes: role of protein kinase C. (2006) Br J Anaesth; 96 (1): 77-8 [IF 2,4]

Kooperationen

Schäfers - ZPG 4 - Mikro-PET - Mikro-PET zur Phänotypisierung der TMLed-Maus, Für die Entwicklung von neuen PET-Targets werden laufend operative Tiermodelle zur Verfügung gestellt.

Stypmann - ZPG 4 - Echokardiographie an transgenen Mäusen.

Bremer - Nachwuchsgruppe optisches Imaging - Entwicklung optischer Imaging-Strategien zur Detektion des Traffickings von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in infarziertes Myokard.

Daten des Forschungsvorhabens *

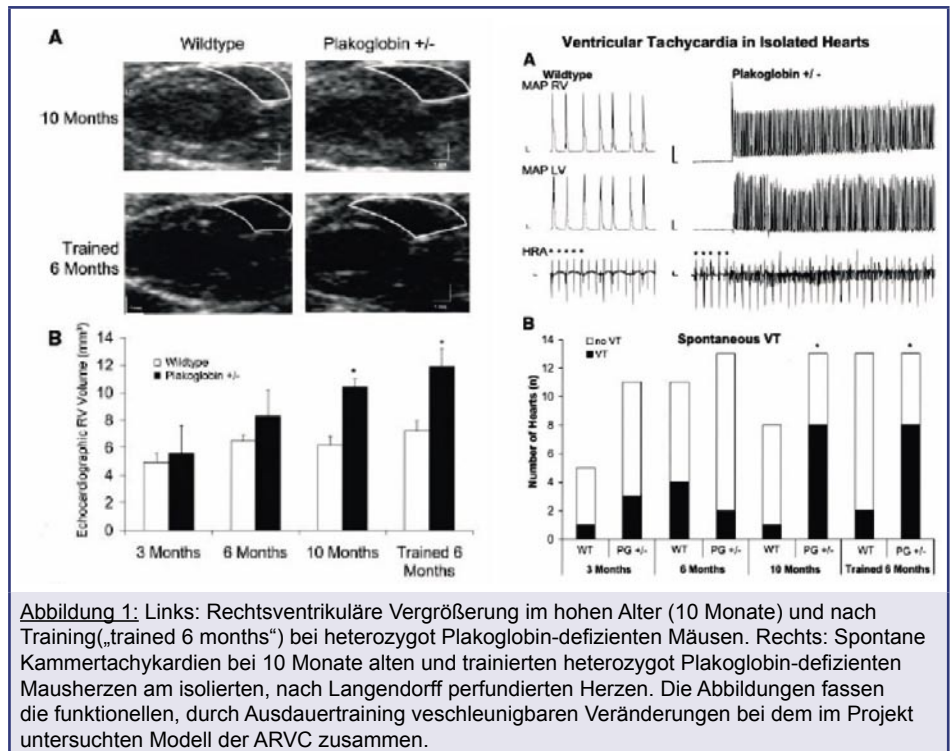
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf an die MHH angenommen (Theilmeier)	
IZKF Publikationen (Ild. Projekt)		5
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene	SFB 656, Z2	51.999 €
Drittmittel (p.a.)	Else-Kröner-Fresenius	14.425 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2006	27.000 €
Förderdauer	6/2004 - 10/2007 [#]
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Exp-ANIT Entzündung, Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin
Fachgebiet	Kardiovaskuläre Medizin, Anästhesiologie

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung nach Einreichen eines DFG-Antrages. TV wird von Frau Dr. Herzog fortgeführt.

histologisch (Immun-Histochemie) eine erniedrigte Plakoglobin-Expression nachweisen. Die experimentellen Ergebnisse sind publiziert (Kirchhof et al Circulation 2006). Ein Manuskript zu den humanen Daten befindet sich in Vorbereitung. Es erfolgen noch weitere Analysen an den vorhandenen Daten in Münster (AG Professor Wichter). Ein Anschlussprojekt ist von der DFG zur Förderung bewilligt (DFG Ki 731/1-1). In diesem Projekt soll durch Therapie-studien untersucht werden, inwieweit die Entwicklung der ARVC von mechanischer Belastung im rechten Herzen abhängt. Die DFG-Förderung wird auch ein Fortführen der Kooperationen mit anderen Gruppen zur Phänotypisierung anderer Modelle der ARVC (Plakophilin-II-defiziente Maus und Plakophilin-IV-defiziente Maus, Professor Ruiz und Professor Thierfelder, jeweils Berlin) ermöglichen.



Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schafer M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B. (2006) Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice. Circulation 114: 1799-1806. [IF 11,6]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Kirchhof P, Schotten U (2006) Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model (editorial comment). Eur Heart J 27: 2919-2920. [IF 7,3]

Kirchhof P, Breithardt G, Eckardt L (2006) Primary prevention of sudden cardiac death. Heart 92: 1873-1878. [IF 3,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, Wasmer K, Kirchhof P, Assmann G, Breithardt G, Schulze-Bahr E (2006) Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. Eur Heart J 27: 2074-2080. [IF 7,3]

Knackstedt C, Franke A, Mischke K, Zarse M, Gramley F, Schimpf T, Plisene J, Muehlenbruch G, Spuentrup E, Ernst S, Willems S, Kirchhof P, Schauerte P (2006) Semi-automated 3-dimensional intracardiac echocardiography: Development and initial clinical experience of a new system to guide ablation procedures. Heart Rhythm 3: 1453-1459. [IF 2,7]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse, Gesamtsumme	162.227 €
Preise	Bruno-Kirsch-Preis 2006	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT IVb
Sachmittel 2006	27.190 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Mind. 5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie und Angiologie
Fachgebiet	Kardiologie

Teilvorhaben Bo1/101/04 - **SCHLUSSBERICHT**

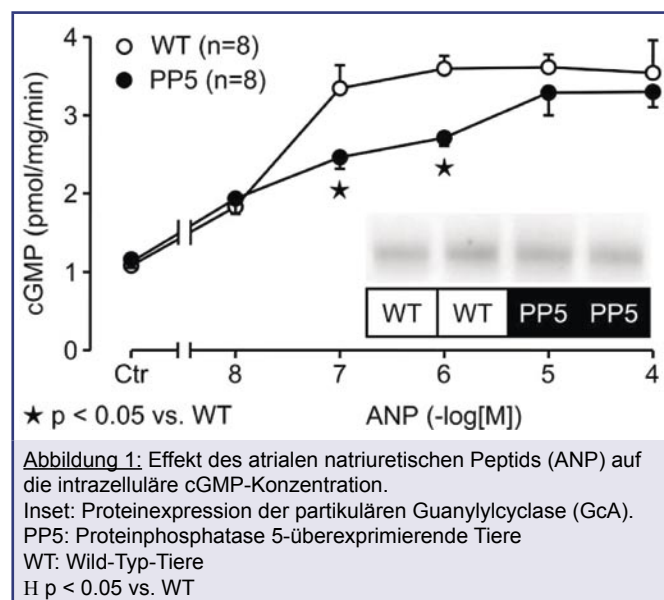
Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5

P. Boknik / U. Gergs^a / J. Neumann^a (^aseit 2005 in Halle/Wittenberg)

Ziel dieses Projektes ist es, die physiologische und pathophysiologische Funktion der PP5 im Herzen besser zu verstehen. Es sollen Veränderungen der myokardialen Funktion und Genexpression in PP5-überexprimierenden Mäusen untersucht werden.

Während die Funktion von linken und rechten Vorhöfen PP5-transgener Mäuse unverändert war, zeigten echokardiographische Untersuchungen eine linksventrikuläre Dilatation und verminderte Kontraktilität bei transgenen Tieren. Invasive Blutdruckmessungen

haben diese Ergebnisse bestätigt. Unter Ruhebedingungen waren zwar der maximale linksventrikuläre Druck, sowie die Druckanstiegs- als auch die Druckabfallsgeschwindigkeit unverändert im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen, aber die Antwort auf eine β -adrenerge Stimulation war signifikant vermindert. Um die Bedeutung der PP5 für die Antwort auf Belastung zu untersuchen, wurden transgene und Wildtyp-Mäuse einer chronischen β -adrenergen Stimulation ausgesetzt. Diese Experimente ergaben eine verminderte Kontraktilität und β -adrenerge Stimulierbarkeit nach Belastung bei Wildtyp (WT)- und PP5-Tieren. Interessanterweise war die Kontraktilität von WT- und PP5-Mäusen auf das gleiche Niveau verringert. Somit scheint die PP5-Überexpression die negativen Auswirkungen einer chronischen β -adrenergen Belastung abgeschwächt zu haben, was eventuell auf die verringerte β -adrenerge Stimulierbarkeit PP5-transgener Herzen zurückzuführen ist. Zur Zeit werden in Kooperation mit dem Projekt The1/068/04 (Theilmeier/Herzog) Auswirkungen einer chronischen Druckbelastung (durch Verengung der Aorta) in WT und PP5-Tieren vergleichend untersucht. Hiermit soll geklärt werden, ob die PP5 eine protektive Rolle unabhängig vom Belastungsstimulus spielt.



Um der möglichen Beteiligung der PP5 an der Signaltransduktion des atrialen natriuretischen Peptids nachzugehen, wurde der intrazelluläre cGMP-Gehalt nach ANP-Stimulation untersucht. Es zeigte sich dabei eine deutlich verminderte Stimulierbarkeit der Guanylylcyclase bei PP5-Tieren. Die Proteinexpression der Guanylylcyclase war jedoch unverändert (Abbildung 1). Diese Daten sprechen für eine PP5-vermittelte Dephosphorylierung der Guanylylcyclase. Darüber hinaus war auch die Phosphorylierung vom Phospholamban (PLB) und Ryanodin-Rezeptor (RyR) bei PP5-Tieren vermindert. Diese Proteine des sarkoplasmatischen Retikulums sind entscheidend an der Regulation der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase beteiligt.

Bisherige Ergebnisse zeigen, dass die PP5 regulatorische Proteine des Herzens in vivo dephosphoryliert. Die Dephosphorylierung von PLB, RyR und GcA kann zu den beobachteten Veränderungen bei PP5-überexprimierenden Tieren beitragen. Der PP5 kommt somit eine wichtige physiologische und pathophysiologische Funktion im Herzen zu.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

El-Armouch A, Boknik P, Eschenhagen T, Carrier L, Knaut M, Ravens U, Dobrev D (2006) Molecular determinants of altered Ca^{2+} handling in human chronic atrial fibrillation. *Circulation* 114: 670-680. [IF 11,6]

Fischer H, Fischer J, Boknik P, Gergs U, Schmitz W, Domschke W, Konturek JW, Neumann J (2006) Reduced expression of Ca^{2+} -regulating proteins in the upper gastrointestinal tract of patients with achalasia. *World J Gastroenterol* 12: 6002-6007. [kein IF]

Kirchhefer U, Hanske G, Jones LR, Justus I, Kaestner L, Lipp P, Schmitz W, Neumann J (2006) Overexpression of junctin causes adaptive changes in cardiac myocyte Ca^{2+} signaling. *Cell Calcium* 39: 131-142. [IF 4,9]

Knapp J, Aleth S, Balzer F, Gergs U, Schmitz W, Neumann J (2006) Comparison of contractile responses in isolated mouse aorta and pulmonary artery: Influence of strain and sex. *J Cardiovasc Pharmacol* 48: 820-826. [IF 1,3]

Weber T, Neumann J, Meissner A, Grosse Hartlage M, Van Aken H, Hanske G, Schmitz W, Boknik P (2006) Reduced serine-16 and threonine-17 phospholamban phosphorylation in stunning of conscious dogs. No evidence for any involvement of protein kinase A or protein phosphatases. *Basic Res Cardiol* 101: 253-260. [IF 2,8]

Kooperationen

Zentrale Projektgruppe „Integrierte funktionelle Genomik“
- Gene-Chip-Analysen

Zentrale Projektgruppe „Kleintierdiagnostik“
- nicht-invasive Erfassung der kardialen Morphologie und Pumpfunktion
- elektrophysiologische Phänotypisierung

Theilmeier / Herzog (The1/068/04): Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie
- Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen
- Modell myokardialer Hypertrophie durch chronische Druckbelastung („aortic banding“)

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe	C4 Halle/Wittenberg #	1
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		0
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene	DFG, BO1263/9-1	0 €
Drittmittel (p.a.)	BfArM	3.606 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2006	18.500 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Fachgebiet	Pharmakologie

* Anm. der Geschäftsstelle: *Teilvorhaben wurde nach Berufung von Prof. Neumann nach Halle/Wittenberg von Dr. Boknik allein weitergeführt.*

2. Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung

Teilvorhaben Vest2/006/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten

D. Vestweber

Ziel des Projektes ist es, die molekularen Mechanismen der Transendothelialen Migration von Leukozyten (Diapedese) zu verstehen, um in den Prozess der Leukozyten Extravasation eingreifen zu können. Im Verlauf dieses Projektes haben wir mit Hilfe von Antikörpern zeigen können, dass CD99 in vivo in der Maus an der Einwanderung von Lymphozyten in entzündetes Hautgewebe als auch an der Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in entzündetes Peritoneum beteiligt ist. CD99 ist auf den meisten Leukozyten und auf Endothelzellen zu finden und wurde von uns erstmals kloniert. Es vermittelt die Aggregation von transfizierten CHO-Zellen und kann somit also Zelladhäsionsprozesse unterstützen, möglicherweise durch homophile Bindung. Herunterregulation der Expression von CD99 durch RNAi in Endothelzellen reduziert ebenfalls die Wanderung von Leukozyten durch Endothelzellrasen.

Wir haben nun im Verlauf dieses Projektes ein CD99 verwandtes Protein, CD99L2, kloniert, das 32% Sequenzidentität (Peptidsequenz) mit CD99 aufweist. Auch dieses Protein ist auf den meisten Leukozyten und auf Endothel, aber auch auf neuronalen Zellen exprimiert. Wir haben wie vorher für CD99 ein CD99L2-Fc Fusionsprotein hergestellt und mit dessen Hilfe polyklonale Antikörper gegen CD99L2 produziert und affinitäts-gereinigt. Diese Antikörper konnten die transendotheliale Migration von neutrophilen Granulozyten durch den Zellrasen endothelialer Zellen invitro und die Extravasation von neutrophilen Granulozyten in vivo inhibieren. Interessanterweise war im Gegensatz zu CD99 die Einwanderung von aktivierten Lymphozyten in entzündete Haut (DTH-Modell) nicht abhängig von CD99L2. Intravitalmikroskopische Untersuchung der Auswanderung von Leukozyten aus Gefäßen in TNF- α stimuliertem Cremaster-Muskel ergab, dass sowohl anti-CD99 als auch anti-CD99L2 Antikörper den Prozess der Auswanderung von Leukozyten während des Diapedese Schrittes inhibierten, während das Rollen von Leukozyten auf der Gefäßwand und die anschließende Anheftung unbeeinträchtigt blieb. Nach CD99 haben wir durch diese Ergebnisse mit CD99L2 ein zweites endotheliales Antigen definiert, das in vivo am Prozess des Hindurchwanderns von Leukozyten durch die Gefäßwand beteiligt ist. Die Arbeit ist zurzeit bei Blood in Revision, die von den Gutachtern geforderten zusätzlichen Arbeiten wurden erfolgreich durchgeführt und das Paper wurde gerade erneut eingesandt (Bixel G, Petri B, Khandoga AG, Khandoga A, März S, Krombach F, Vestweber D (2007) A CD99-related antigen on endothelial cells mediates neutrophil, but not lymphocyte extravasation in vivo. Blood, under revision)

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Die genomische Sequenz des CD99 Gens muss Sequenzen enthalten, die einer Klonierung kaum zugänglich sind. Bisher haben wir lediglich 4kb Sequenz, die alle Exons und Introns des Gens abdecken, klonieren können. Flankierende Sequenzen waren jedoch bisher nicht klonierbar und sind bis heute in keiner öffentlich zugänglichen Datenbank enthalten. Deshalb konnte das k.o. Konstrukt noch nicht erstellt werden. Anstelle dieses Projektteils wurde die Klonierung und Untersuchung von CD99L2 neu in das Projekt aufgenommen und bearbeitet.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Bixel G, Kloepe S, Butz S, Petri B, Engelhardt B, Vestweber D (2004) Mouse CD99 participates in T cell recruitment into inflamed skin. Blood 104: 3205-3213. [IF 10,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Langer H, May AE, Daub K, Heinzmann U, Lang P, Schumm M, Vestweber D, Massberg S, Schönberger T, Pfisterer I, Hatzopoulos AK, Gawaz M (2006) Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. Circ Res 98: 2-10. [IF 9,4]

Helmus Y, Denecke J, Yakubenia S, Robinson P, Lühn K, Watson DL, McGrogan PJ, Vestweber D, Marquardt T, Wild MK (2006) Leukocyte adhesion deficiency II patients with a dual defect of the GDP-fucose transporter. Blood 107: 3959-3966. [IF 10,1]

Baumer S, Keller L, Holtmann A, Funke R, August B, Gamp A, Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Deutsch U, Vestweber D (2006) Vascular endothelial cell specific phospho-tyrosine phosphatase (VE-PTP) activity is required for blood vessel development. Blood 107: 4754-4762. [IF 10,1]

Massberg S, Konrad I, Schurzinger K, Lorenz M, Schneider S, Zohlnhofer D, Hoppe K, Schiemann M, Kennerknecht E, Sauer S, Schulz C, Kerstan S, Rudelius M, Seidl S, Sorge F, Langer H, Peluso M, Goyal P, Vestweber D, Emambokus NR, Busch DH, Frampton J, Gawaz M (2006) Platelets secrete stromal cell-derived factor 1 α and recruit bone marrow-derived progenitor cells to arterial thrombi in vivo. J Exp Med 203: 1221-1233. [IF 14,0]

Wegmann F, Petri J, Khandoga AG, Moser C, Khandoga A, Volkery S, Li H, Nasdala I, Brandau O, Fässler R, Butz S, Krombach F, Vestweber D (2006) ESAM supports neutrophil extravasation, activation of Rho and VEGF-induced vascular permeability. J Exp Med 203: 1671-1677. [IF 14,0]

Nören-Müller A, Reis Corrêa Jr. I, Prinz H, Rosenbaum C, Saxena K, Schwalbe H, Vestweber D, Cagna G, Schunk S, Schwarz O, Schiewe H, Waldmann H (2006) Discovery of New Protein Phosphatase Inhibitor Classes by Biology Oriented Synthesis (BIOS). Proc Natl Acad Sci. USA 103: 10606-10611. [IF 10,2]

Wethmar K, Hellmus Y, Luhn K, Jones C, Laskowska A, Varga G, Grabbe S, Lyck R, Engelhardt B, Bixel G, Butz S, Loser K, Beissert S, Ipe U, Vestweber D, Wild MK (2006) Migration of immature mouse dendritic cells across resting endothelium is mediated by ICAM-2 but independent of β 2-integrins and murine DC-SIGN homologs. Eur J Immunol 36: 2781-2794. [IF 4,9]

Varga G, Balkow S, Wild MK, Stadtbauer A, Krummen M, Rothoeft T, Higuchi T, Beissert S, Wethmar K, Scharffetter-Kochanek K, Vestweber D, Grabbe S (2006) Active Mac-1 (CD11b/CD18) on DC is inhibitory for full T cell activation. Blood 105: 661-669. [IF 10,1]

Rehder D, Iden S, Nasdala I, Wegener J, Brickwedde MK, Vestweber D, Ebnet K (2006) Junctional adhesion molecule-A participates in the formation of apico-basal polarity through different domains. Exp Cell Res 312: 3389-3403. [IF 4,1]

Iden S, Rehder D, August B, Suzuki A, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H, Ohno S, Behrens J, Vestweber D, Ebnet K (2006) A distinct PAR protein complex physically associated with VE-cadherin in vertebrate endothelial cells. EMBO Rep 7: 1239-1246. [IF 7,7]

Vanhoutte D, Schellings M, Götte M, Swinnen M, Herias V, Wild MK, Vestweber D, Chorianopoulos E, Cortés V, Rigotti A, Stepp M-A, Van de Werf F, Carmeliet P, Pinto YM, Heymans S (2006) Increased ex-

pression of syndecan-1 protects against cardiac dilatation and dysfunction after myocardial infarction. Circulation, in press. [IF 11,6]

Filser C, Kowalczyk D, Jones C, Wild M, Vestweber D, Kunz H (2006) Synthetic glycopeptides from E-selectin-ligand1 with modified Sialyl-Le^x structure as cell adhesion inhibitor of E-selectin. Angew Chem Int Ed Engl, in press. [IF 9,6]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse SFB-Projekte	192.354 €
Preise		-

Kooperationen

Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schwarz in Kiel (ehemals Kul2/016/04) auf dem Gebiet der Regulation der Gewebeeinwanderung von regulatorischen T Zellen (Treg).

Interaktion mit der Gruppe Steinhoff (Ste2/103/04) auf dem Gebiet der Induktion von Zelladhäsionsmolekülen durch Proteinase aktivierbare Rezeptoren (PAR).

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BATIIa
Sachmittel 2006	0 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Mind. 6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Zellbiologie (ZMBE) u. MPI für Molekulare Biomedizin
Fachgebiet	Zellbiologie, Immunologie

Teilvorhaben Na2/009/04 - **SCHLUSSBERICHT**

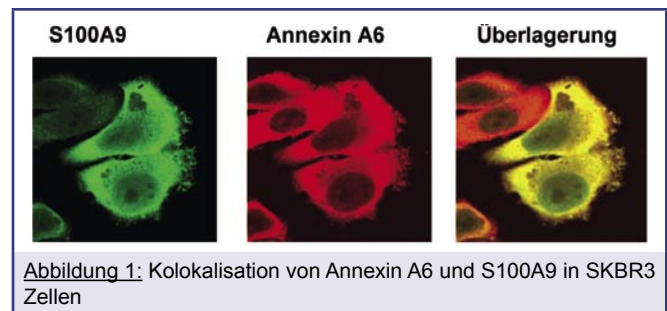
Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung

W. Nacken

Die Funktion der S100 Proteine ist trotz intensiver Forschungsarbeiten nicht klar. Die S100A8 und A9 Proteine sind in Granulozyten, aber auch in aktivierten Epithelzellen wie Brustkrebs- oder Prostatazellen präsent und gelten als inflammatorische Markerproteine. In Granulozyten sind sie am NADPH Oxidase Komplex beteiligt (4). Man weiß, dass nach Kalziumbindung der S100A8/A9 Komplex seine Konformation ändert und sich intrazellulär umlagert. Trotz der Fähigkeit Kalzium zu binden haben sie keinen direkten Einfluss auf das Kalziumsignal (1). Die Identifizierung der mit den S100 Proteinen assoziierten Proteinspezies war Ziel dieses Projektes und wird weitreichende Erkenntnisse über die Funktion der S100 Proteine liefern. Dafür wurde unter anderem die innovative TAP (tandem affinity purification)-tag Strategie eingesetzt.

In ersten Experimenten konnte ausgeschlossen werden, dass die S100A8/A9 Proteine eine Rolle bei dem Calcium vermittelten Signalweg in myeloiden Zellen spielen (1). Weiterhin konnten wir eine Assoziation der S100A8/A9, nicht jedoch des S100A12 Proteins an sogenannte lipid rafts zeigen (2). Die Identifizierung von Interaktionspartnern der beiden S100 Proteine in diesen Membranstrukturen mit Hilfe von chemischen Crosslinkern gelang leider nicht. Wir konnten auch eine Assoziation mit Tubulin zeigen, wobei die S100 Proteine in vitro in die Regulation der Tubulin-Polymerisation involviert sind (3).

Die für die TAP-Tag Strategie notwendigen Expressionsvektoren konnten konstruiert werden. Dabei mussten wir jedoch feststellen, dass Konstrukte mit dem MSV Promotoren eine sehr schwache Expression in HEK Zellen zeigten. Es erwies sich als notwendig den starken CMV Promoter für die Expression zu nutzen. Außerdem konnte nur das C-terminal fusionierte S100A9 von der TEV (Tobacco Etch Virus) Protease abgespalten werden. Da myeloide Zellen schlecht zu transfizieren und zu klonieren sind und dort oft sehr viel internes S100A8/A9 gebildet wird, suchten wir andere Modellsysteme. Wir konnten die epithelialen Carcinomzelllinien MCF-7 und SKBR3 als eine S100A8/A9 exprimierende Zelllinie identifizieren, die für unsere Experimente gut geeignet waren. Es ist schon länger bekannt, dass die Expression beider S100 Proteine in Brustkrebsgewebe hochreguliert ist. Wir stellten MCF-7 Klone her, die das TAP-Tag-S100A9 und das Wildtyp-S100A8



überexprimieren. Nach Aufzucht genügender Zellmengen konnte mittels der Affinitätschromatographien das interagierende S100A8 gereinigt werden. Damit scheint sich das Konstrukt wie das Wildtyp-S100A9 zu verhalten. Im Zuge der weiteren Arbeiten konnten wir jedoch keine Interaktionspartner der S100A9/A8 Proteine isolieren. Möglicherweise maskieren die beiden „tags“, die vom Molekulargewicht her größer sind als das S100A9 selbst, das angehängte S100 Protein und verhindern dadurch eine potentielle Interaktion mit Targetproteinen.

In biochemischen Experimenten mit myeloiden Zellen konnte das p67phox und rac2 Protein (4), die beide zum NADPH Oxidase Komplex gehören, als S100A9/A9 interagierende Partner in myeloiden Zellen identifiziert werden.

Das p67phox und rac2 Protein sind jedoch in Brustkrebszellen, namentlich MCF-7 oder SKBR3 Zellen, nicht oder kaum vorhanden. Hier wurde AnnexinA6 biochemisch zunächst mittels Affinitätschromatographie als S100A8/A9 Interaktionspartner identifiziert und dann über eine Koimmunopräzipitation bestätigt. Mittels der Immunfluoreszenz wurde eine Kolokalisation nachgewiesen (siehe Abbildung 1). Ebenso konnte nach biochemischer Zellfraktionierung eine weitgehend Übereinstimmung der Lokalisation von Annexin A6 und S100A8/A9 gezeigt werden. Eine Koimmunopräzipitation mit einem Granulozytenlysat zeigte ebenfalls ein Protein, das mit dem Anti-AnnexinA6 AK erkannt wird.

Affinitäten zwischen Mitgliedern der Annexin- und der S100 Proteinfamilie sind seit langem belegt. Hier ist erstmals die Interaktion

von AnnexinA6 (AnxA6) mit S100A8/A9 beschrieben. Im Gegensatz zu S100A8/A9 ist AnxA6 ubiquitär exprimiert. Es ist an Membranveränderungen während der Endozytose und an der Regulierung der Mikrofilamentarchitektur beteiligt. Welche Bedeutung S100A8/A9 bei diesen Prozessen insbesondere in Tumorzellen hat, muss noch untersucht werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) The myeloid expressed EF-hand proteins display a diverse pattern of lipid raft association. FEBS Lett 572: 289-293 [IF 3,4]

Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R, Foell D, Gerke V, Manitz MP, Nacken W, Werner S, Sorg C, Roth J (2004) MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. Blood 104: 4260-4268. [IF 10,1]

Nacken W, Mooren FC, Manitz MP, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C (2005) S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. Int J Biochem Cell Biol 37: 1241-1253. [IF 3,9]

Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2005) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. FA-SEB J 19(3): 467-469. [IF 7,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Mooren FC, Lechtermann A, Fobker M, Brandt B, Sorg C, Volker K, Nacken W (2006) The response of the novel pro-inflammatory molecules S100A8/A9 to exercise. Int J Sports Med 27(9): 751-758. [IF 1,4]

Kooperationen

Loser / Beissert (Lo2/065/04): Die beiden S100A8/A9 Proteine sind in entzündlichen Veränderungen der Haut z.T. massiv exprimiert. Die Gruppe Loser/Beissert hat transgene Mausmodelle, bei deren patho-

logische Veränderungen der Haut auftreten und bei denen S100A8/A9 offensichtlich eine Rolle spielt.

Mit den Gruppen Roth (Ro2/012/06), Föll / Viemann (Fö2/005/06) und Ludwig (Lud2/032/06) besteht eine enge Zusammenarbeit in technischen und wissenschaftlichen Fragen, die auch in Publikationen im Berichtszeitraum dokumentiert ist.

Ebenso wird eng mit der Gruppe Kerkhoff (Ker3/086/04) bei der Entschlüsselung der S100A8/A9 Funktion zusammengearbeitet.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ild. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2006	15.200 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Weitere 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut f. Experimentelle Dermatologie
Fachgebiet	Molekulare Medizin

Teilvorhaben Kess2/023/04

Hämatopoetische und endotheliale Stammzellen als Zielstruktur für Therapiestrategien bei malignen Tumoren

T. Kessler / R. M. Mesters

Um den erhöhten Nährstoffbedarf eines Tumors zu gewährleisten, ist die Tumor induzierte Angiogenese von essentieller Bedeutung. Der genaue Mechanismus ist bisher noch nicht vollständig verstanden, jedoch führt die Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) als Reaktion auf die Gewebshypoxie zur Aktivierung, Proliferation und Migration verschiedener Zellpopulationen (hämatopoetische und endotheliale Vorläuferzellen). Unklar ist die Funktion dieser aus dem Knochenmark in das Tumormilieu einwandernden Zellen. Es gibt sowohl Hinweise für eine aktive Beteiligung von endothelialen Progenitoren (EPC) an der Gefäßneubildung im Bereich des Endothels, aber auch für monozytäre Progenitoren, welche sich eher im Bereich der perivaskulären Zellen, den sog. Perizyten wieder finden. Ebenso wird vermutet, dass die Progenitorzellen des Knochenmarks über die Freisetzung von Wachstumsfaktoren und Proteasen einen bahnnenden Effekt für Gefäßneubildung und Metastasierung im Tumor auslösen. Neueste Forschungsergebnisse schreiben einer VEGF Rezeptor 1 (VEGFR1)-positiven Subpopulation der Progenitoren eine entscheidende Rolle bei der Etablierung und Aufrechterhaltung von prämetastatischen Nischen zu, die einer Ansiedlung von metastatischen Tumorzellen vorangeht.

Im Rahmen dieses Projekts wurden bisher neue Methoden etabliert, hämatopoetische Stammzellen sowohl im Tiermodell aber auch aus humanem Vollblut zu isolieren, mittels FACS Analyse zu charakterisieren und in Kultur zu nehmen. Dabei ist es insbesondere gelungen, kultivierte Stammzellen stabil mit lipophilen Fluoreszenzmarkern (Dialkylkarbozyanine, z.B. DiR) und/oder Eisenoxid-Nanopartikeln zu markieren und in Tumor tragende Nacktmäuse zu transferieren. In vitro Experimente belegen eine hohe Effizienz des Labelns von 75% bis 90% DiR-markierten Zellen und gleichzeitig 85% Eisenoxid-markierte Zellen mit einem durchschnittlichen zusätzlichen Eisengehalt von 2.1 µg/10⁶ Zellen ohne die Zellproliferation oder -vitalität zu beeinträchtigen.

Erste viel versprechende Ergebnisse zeigen, beginnend 24 Stunden nach der Injektion, starke Signale im Tumor, aber auch in Lunge, Leber, Milz und Knochenmark. Immunhistochemisch konnte eine Infiltration der transplantierten Stammzellen im Tumor selbst und im peritumoralen Gewebe bestätigt werden.

8 Tumor tragende CD1 Nacktmäuse wurden mittels NIRF (Near Infrared Fluorescence Imaging), MRT (Magnetic Resonance Tomography) und FMT (Fluorescence Molecular Tomography) vor und nach systematischem Transfer von ca. 1 x 10⁷ markierten huma-

nen Stammzellen und in darauf folgenden periodischen Intervallen nach 1, 2, 3, 4 Tagen analysiert. Die Tiere waren mit jeweils einem subkutan applizierten Tumor (M21, MDA-MB 435 oder A375SM) und einem bFGF-angereicherten Matrigel-Plug versehen. In der MRT Analyse wurde in allen Experimenten eine bis zu 3-fache Anreicherung von eisenhaltigen Stammzellen in Tumor und Matrigel beobachtet, während der Eisengehalt in den Kontrollorganen Leber und Muskel nur geringfügig zunahm. Im Gegensatz dazu wies die Darstellung der Fluoreszenz markierten Zellen im NIRF Verfahren eine Akkumulation in Tumor (3x), Matrigel (6x), aber auch in Wirbelsäule (3x) und vermehrt in Lunge (5x) und Leber (8x) auf. Erste Ergebnisse der FMT Analyse deuteten hingegen auf eine Häufung von Fluoreszenz markierten Zellen in Tumor, Matrigel, Leber und Wirbelsäule gleichermaßen.

Da für ein endotheliales Engraftment der zugeführten Stammzellen in Tumorgefäße eventuell ein vorhergehendes initiales hämatopoetisches Engraftment notwendig ist, wurden Experimente durchgeführt, in denen FVB/N Mäuse vor einer Knochenmarktransplantation (KMT) subletal bestrahlt wurden. 24 Stunden später wurden sie mit 2×10^6 Knochenmarkzellen aus transgenen FVB Mäusen, die GFP unter dem endothelspezifischen Promotor tie2 exprimieren, transplantiert. 3 Wochen nach KMT erhielten die Tiere subkutan murine Tumorzellen (Lewis Lung oder B16 Zellen) injiziert. Das Tumorstadium bzw. die Metastasenbildung wurde mittels PET (*positron emission tomography*) überwacht (siehe Abb.1). Die entstandenen Tumore sowie verschiedene Organe (Lunge, Leber, Milz und Herz) wurden entnommen und immunhistochemisch analysiert. Zahlreiche GFP positive Zellen wurden im Tumor gefunden, zum einen als Einzelzellen in der Peripherie des Tumors, möglicherweise Monozyten/Makrophagen repräsentierend und zum anderen organisiert in Gefäßstrukturen im Zentrum des Tumors.

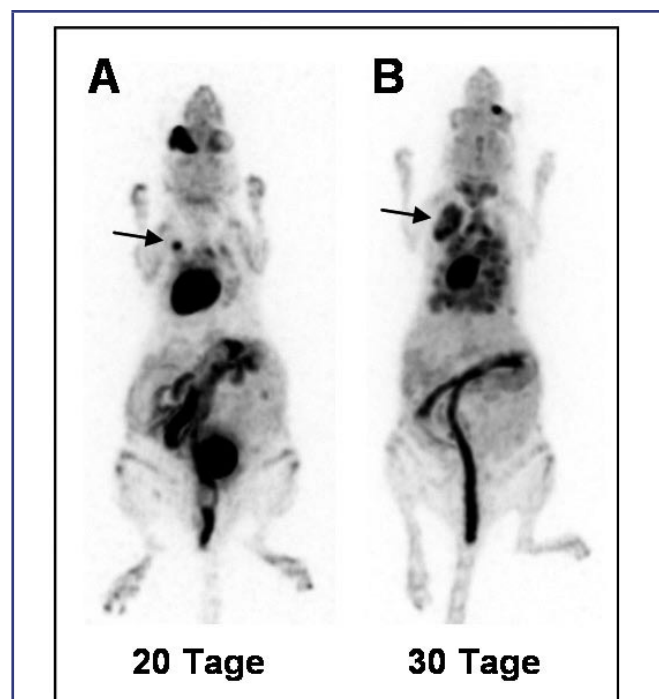


Abbildung 1: In vivo PET Imaging eines murinen Metastasemodells

FVB/N Mäusen wurden B16 Melanomzellen subkutan injiziert und das Tumorstadium im PET nach Gabe von ^{18}F -Fluorodesoxyglukose (FDG) analysiert. Der Scan erfolgte bei 20 (A) bzw. 30 (B) Tagen nach Injektion. Es ist deutlich ein zunehmendes Metastasewachstum in der Lunge (Pfeil) zu erkennen. Weitere Organe wie, Blase oder Darm sind systembedingt ebenfalls gefärbt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Kreuter M, Paulussen M, Boeckeler J, Gerst J, Buerger H, Liebscher C, Kessler T, Jürgens H, Berdel WE, Mesters RM (2006). Clinical significance of vascular endothelial growth factor – A expression in Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 42(12): 1904-11. [IF 3,7]

Persigehl T, Bieker R, Matuszewski L, Wall A, Kessler T, Kooijman H, Ebert W, Berdel WE, Heindel W, Mesters RM, Bremer C (2006) Early, non-invasive monitoring of anti-angiogenic tumor treatment by USPIO enhanced MRI. *Radiology*, in press. [IF 5,4]

Schliemann C, Bieker R, Padro T, Kessler T, Hintelmann H, Büchner T, Berdel WE, Mesters RM (2006) Expression of angiopoietins and their receptor Tie2 in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 91(9): 1203-1211 [IF 4,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Bettendorf O, Bierer S, Kohler G, Piechota HJ, Mesters RM, Klockenbusch W (2006) Neoplasia of the kidney – a rare event during pregnancy. *Eur Urol* 50: 148-150 [IF 3,5]

Bisping G, Kropff M, Wenning D, Dreyer B, Bessonov S, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Stelljes M, Scheffold C, Muller-Tidow C, Liebisch P, Lang N, Tchinda J, Serve HL, Mesters RM, Berdel WE, Kienast J (2006) Targeting receptor kinases by a novel indolinone derivative in multiple myeloma: abrogation of stroma-derived interleukin-6 secretion and induction of apoptosis in cytogenetically defined subgroups. *Blood* 107: 2079-2089 [IF 10,1]

Kreuter M, Woelke K, Bieker R, Schliemann C, Steins M, Buechner T, Berdel WE, Mesters RM (2006) Correlation of neuropilin-1 overexpression to survival in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 20: 1950-1954 [IF 6,6]

Kulimova E, Oelmann E, Bisping G, Kienast J, Mesters RM, Schwable J, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Steffen B, Brandts C, Muller-Tidow C, Kolkmeier A, Buchner T, Serve H, Berdel WE (2006) Growth inhibition and induction of apoptosis in acute myeloid leukemia cells by new indolinone derivatives targeting fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, and vascular endothelial growth factor receptors. *Mol Cancer Ther* 5: 3105-3112 [IF 5,2]

Kooperationen

Enge Kooperation mit der molekularen Bildgebung zur Abbildung der Tumorangio-genese.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, ME 950/3-2 und Dt. Krebshilfe	116.470 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2006	19.200 €
Förderdauer	6/2004 - 10/2007 [#]
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	5-6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Hämatologie, Onkologie

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung nach Einreichen eines DFG-Antrages.

Teilvorhaben Hei2/042/04

Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida*

C. Heilmann / C. von Eiff / K. Becker

Die opportunistischen Pathogene aus den Gattungen *Staphylococcus* und *Candida* werden sowohl kokolonisierend als auch koinfizierend beobachtet und stellen als Verursacher von Haut- und Weichteilinfektionen bis hin zu schwersten Organinfektionen ein besonderes medizinisches Problem dar. Dabei werden die komplexen Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida* vermutlich über extrazelluläre Matrix- und Plasmaproteine, wie Fibrinogen und Fibronektin, sowie durch direkte Interaktion zwischen Staphylokokken-Oberflächenproteinen und *Candida*-Rezeptoren vermittelt. Das Ziel unseres Projektes ist, die adhäsiven Interaktionen, die zur Kokolonisierung bzw. Koinfektion von Staphylokokken und *Candida* führen, auf molekularer Ebene aufzuklären. Mit Hilfe der „phage display“ Technik haben wir in „pannings“ gegen *Candida*-Biofilme Hybridphagen isolieren, deren Insert für Domänen der Staphylokokken-Oberflächenproteine SasA und SdrE kodieren. Bei SasA und SdrE handelt es sich um bisher noch nahezu uncharakterisierte Oberflächenproteine von *S. aureus* mit möglicherweise verschiedenen Adhäsionsfunktionen. Im Verlauf der Fortführung des Projektes sollen die vollständigen Gene, die für SasA und SdrE kodieren, kloniert und molekular charakterisiert werden. In weiteren „Pannings“ mit Hilfe von *Candida*-Biofilmen haben wir gefunden, dass Hybridphagen, deren Inserts für Domänen der vorwiegend sekretierten Staphylokokkenproteine Koagulase (Coa) und Efb kodieren, spezifisch an *Candida* binden. Die Koagulase führt zur Entstehung von Fibrin aus Fg. Ein Fibrinnetz um die Hefezelle könnte die Hefezelle vor der Immunabwehr des Wirtes schützen. Tatsächlich konnten wir diese Hypothese in Phagozytose-Assays bestätigen: die Zugabe von gereinigter Koagulase führte zu einer deutlichen Inhibierung der Phagozytose-Rate von *Candida*. Die Bedeutung der Bindung des Efb, für das bereits eine antithrombotische Wirkung beschrieben wurde, an *Candida* soll in weiteren Experimenten ebenfalls untersucht werden. Die Aufklärung dieser Interaktionen, die sich verstärkend, aber auch hemmend auf die Adhäsion unter- und miteinander sowie mit Endo- und Epithelien und Polymermaterialien auswirken können, sind erforderlich, um neue Möglichkeiten zur Therapie und Prophylaxe dieser Koinfektionen zu eröffnen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Chatterjee I, Somerville GA, Heilmann C, Sahl HG, Maurer HH, Herrmann M (2006) Very low ethanol concentrations affect the viability and growth recovery in post-stationary-phase *Staphylococcus aureus* populations. *Appl Environ Microbiol* 72(4): 2627-2636. [IF 3,8]

Becker K, Laham NA, Fegeler W, Proctor RA, Peters G, von EC (2006) Fourier-transform infrared spectroscopic analysis is a powerful tool for studying the dynamic changes in *Staphylococcus aureus* small-colony variants. *J Clin Microbiol* 44: 3274-3278. [IF 3,5]

Becker K, Pagnier I, Schuhen B, Wenzelburger F, Friedrich AW, Kipp F, Peters G, von Eiff C (2006) Does nasal cocolonization by methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains occur frequently enough to represent a risk of false-positive methicillin-resistant *S. aureus* determinations by molecular methods? *J Clin Microbiol* 44: 229-231. [IF 3,5]

Blaiotta G, Fusco V, von EC, Villani F, Becker K (2006) Biotyping

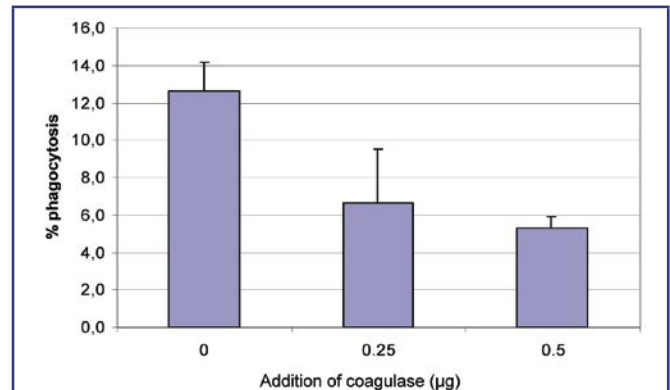


Abbildung 1: Phagozytoserate von opsonisierten *Candida albicans* Zellen nach 4 Stunden Phagozytose in An- bzw. Abwesenheit von gereinigter Koagulase. Die Menge an Koagulase, die nicht zur Koagulation des Ansatzes führte, wurde in Vorversuchen ermittelt. Die Zugabe der Koagulase führte zu einer Reduktion der Phagozytoserate von 47% bzw. 58%. Gezeigt ist der Mittelwert aus 4-fachen Bestimmungen eines repräsentativen Experiments, das 5-mal durchgeführt wurde..

of enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* by enterotoxin gene cluster (egc) polymorphism and spa typing analyses. *Appl Environ Microbiol* 72: 6117-6123. [IF 3,8]

Florax A, Ehler K, Becker K, Vormoor J, Groll AH (2006) Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: Time for universal vaccination? *Bone Marrow Transplant* 38: 639-640. [IF 2,6]

Mellmann A, Becker K, von Eiff C, Keckevoet U, Schumann P, Harmsen D (2006) Sequencing and staphylococci identification. *Emerg Infect Dis* 12: 333-336. [IF 5,3]

Sachse F, von Eiff C, Stoll W, Becker K, Rudack C (2006) Induction of CXC chemokines in A549 airway epithelial cells by trypsin and staphylococcal proteases - a possible route for neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Clin Exp Immunol* 144: 534-542. [IF 2,8]

Schröder A, Kland R, Peschel A, von Eiff C, Aepfelbacher M (2006) Live cell imaging of phagosome maturation in *Staphylococcus aureus* infected human endothelial cells: Small colony variants are able to survive in lysosomes. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 195: 185-194. [IF 2,2]

Seggewiß J, Becker K, Kotte O, Eisenacher M, Khoschkhoy Yazdi MR, Fischer A, McNamara P, Al LN, Proctor R, Peters G, Heine-mann M, von Eiff C (2006) Reporter metabolite analysis of transcriptional profiles of a *Staphylococcus aureus* strain with normal phenotype and its isogenic hemB mutant displaying the small-colony-variant phenotype. *J Bacteriol* 188: 7765-7777. [IF 4,2]

Sifri CD, Baresch-Bernal A, Calderwood SB, von Eiff C (2006) Virulence of *Staphylococcus aureus* small colony variants in the *Caenorhabditis elegans* infection model. *Infect Immun* 74: 1091-1096. [IF 3,9]

von Eiff C, McNamara P, Becker K, Bates D, Lei XH, Ziman M, Bochner BR, Peters G, Proctor RA (2006) Phenotype microarray profiling of *Staphylococcus aureus* menD and hemB mutants with the small-colony-variant phenotype. *J Bacteriol* 188: 687-693. [IF 4,2]

Kooperationen

Sinha / Haslinger-Löffler (Si2/039/06): Kooperation bei der FACS-Analyse zur Bestimmung von Phagozytoseraten.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		0
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (SFB 293, BMBF, DFG)	316.796 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2006	27.000 €
Förderdauer	6/2004 - 10/2007 [#]
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung nach Einreichung eines DFG-Antrages.

Teilvorhaben Ka2/061/04**Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen *Escherichia coli* und intestinalen Epithelzellen**

H. Karch / A.W. Friedrich

Die Rolle der intestinalen Epithelzellen bei der Infektion mit enterohämorrhagischen *E. coli* ist bislang nur unzureichend untersucht. Unsere Untersuchungen haben zum Ziel, den Infektionsmechanismus der EHEC an intestinalen Epithelzellen zu analysieren, Erreger-spezifische Faktoren, die für die intestinale Epithelschädigung und/oder für immunologische Reaktionen verantwortlich sind, zu identifizieren und die Wirkung von intestinalen Mukus auf die biologische Aktivität dieser Determinanten zu untersuchen. Durch Infektionsversuche mit humanen und porcinen Epithelzelllinien konnten wir zeigen, dass Stamm-spezifische Unterschiede hinsichtlich der Adhärenz bestehen, die auf der Präsenz und Expression mehrerer Adhäsine beruhen. Interessanterweise zeichnet sich die Adhärenz sowohl durch einen Tropismus für epitheliales Gewebe als auch durch eine Speziespezifität aus. Des Weiteren konnten wir bei EHEC-Stämmen mehrere Determinanten identifizieren, die intestinale Epithelzellen schädigen. Hierzu gehören ein Zyklomodulin, ein porenbildendes RTX-Toxin und ein Vakuolen-bildendes Toxin. Außerdem konnten wir im zellfreien System in Gegenwart von Mukus eine deutlich gesteigerte zytotoxische Aktivität nachweisen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2006**

Friedrich, AW, Lu S, Bielaszewska M, Prager R, Bruns P, Xu JG, Tschäpe H, Karch H (2006) Cytolethal distending toxin in *Escherichia coli* O157:H7: spectrum of conservation, structure, and endothelial toxicity. *J Clin Microbiol* 44: 1844-1846. [IF 3,5]

Bielaszewska M, Friedrich AW, Aldick T, Schurk-Bulgrin R, Karch H (2006) Shiga toxin activatable by intestinal mucus in *Escherichia coli* isolated from humans: Predictor for a severe clinical outcome. *Clin Infect Dis* 43: 1160-1167. [IF 6,5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Bielaszewska M, Prager R, Zhang W, Friedrich AW, Mellmann A, Tschäpe H, Karch H (2006) Chromosomal dynamism in progeny of outbreak-related sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:NM. *Appl Environ Microbiol* 72: 1900-1909. [IF 3,8]

Wirth T, Falush D, Lan R, Colles F, Mensa P, Wieler LH, Karch H, Reeves PR, Maiden MC, Ochman H, Achtman M (2006) Sex and virulence in *Escherichia coli*: An evolutionary perspective. *Mol Microbiol* 60: 1136-1151. [IF 6,2]

Mellmann A, Friedrich AW, Rosenkötter N, Rothgänger J, Karch H, Reintjes R, Harmsen D (2006) Automated DNA sequence-based early warning system for the detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreaks. *PLoS Med* 3(3): e33. [IF 8,4]

Brunder W, Karch H, Schmidt H (2006) Complete sequence of the large virulence plasmid pSFO157 of the sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H- strain 3072/96. *Int J Med Microbiol* 296: 467-474 [IF 2,7]

Müller D, Hagedorn P, Brast S, Heussipp G, Bielaszewska M, Friedrich AW, Karch H, Schmidt MA (2006) Rapid identification and differentiation of clinical isolates of enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC), atypical EPEC, and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by a one-step multiplex PCR method. *J Clin Microbiol* 44: 2626-2629. [IF 3,5]

Kooperationen

1. Institut für Medizinische Mikrobiologie, Leiter: Prof. Dr. G. Peters: Zellzyklusanalysen und Apoptoseanalysen.
2. Institut für Experimentelle Dermatologie, Leiter Prof. Dr. J. Roth: Signaltransduktion nach Stimulation mit gereinigten Virulenzfaktoren von EHEC.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	12
	Habilitationen	2
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse	169.586 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2006	17.000 €
Förderdauer	6/2004 - 10/2007 [#]
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Bis voraussichtlich 2009
Beteiligte Institutionen	Institut für Hygiene
Fachgebiet	Hygiene

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung nach Einreichung eines DFG-Antrages.

Teilvorhaben Lo2/065/04 - **SCHLUSSBERICHT****Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin (IL)-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten**

K. Loser / S. Beissert

IL-15 spielt eine wichtige Rolle für die Homöostase von Lymphozyten und es konnte gezeigt werden dass IL-15 sowohl Zellen des angeborenen Immunsystems (NK-Zellen) als auch des erworbenen Immunsystems (CD8⁺ Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen) moduliert. Um die differentielle Bedeutung von IL-15 bei kutanen angeborenen sowie erworbenen Immunantworten in vivo untersuchen zu können, wurden transgene Mäuse generiert, die unter Kontrolle des hautspezifischen Keratin-14 (K14) Promotors IL-15 in den basalen Keratinozyten der Epidermis überexprimieren. Erwartungsgemäß zeigten K14-IL-15 transgene Mäuse eine erhöhte IL-15 Expression in der Haut, was in Western-Blot- und quantitativen realtime PCR-Analysen bestätigt werden konnte. Die hautspezifische IL-15 Überexpression führte jedoch nicht zu einer erhöhten IL-15 Konzentration im Serum der transgenen Mäuse sondern resultierte interessanterweise in einer Stimulation der Antigenpräsentation und einer gesteigerten Kontakt-Allergie-Reaktion in den K14-IL-15 transgenen Mäusen gegenüber Kontrolltieren. Durch adoptiven Transfer von Antigen-exponierten Wildtyp- bzw. K14-IL-15 transgenen T-Zellen in naive Rezipienten konnte demonstriert werden, dass die kutane IL-15 Überexpression in K14-IL-15 transgenen Mäusen spezifisch die Induktions- aber nicht die Auslösephase der allergischen Kontaktekzem-Reaktion verstärkte. K14-IL-15 transgene Mäuse ließen sich im Gegensatz zu Wildtyp-Tieren auch mit suboptimalen Hapten-Konzentrationen sensibilisieren. Diese Beobachtung legte nahe, dass die epidermalen Antigen-präsentierenden Zellen der transgenen Mäuse wesentlich potentere Simulatoren T-Zell vermittelter Immunantworten waren und deuteten somit auf eine Beteiligung von IL-15 (bzw. IL-15 aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen) an der Induktion adaptiver Immunantworten. Neben der Induktion adaptiver Immunantworten führte die kutane IL-15 Überexpression in den transgenen Mäusen auch zu einer Verstärkung der angeborenen Immunität, da K14-IL-15 transgene Mäuse nach epikutaner Infektion mit einem humanen Herpes simplex Virus Typ I Isolat deutlich kleineren Hautläsionen entwickelten. Diese erhöhte anti-virale Immunität der K14-IL-15 transgenen Mäuse beruhte insbesondere auf der gesteigerten NK-Zell-Funktion, aber auch auf einem erhöhten zytotoxischen Potential der CD8⁺ Effektor-T-Zellen (Loser et al. Eur J Immunol 2004).

Da NK-Zellen, ebenso wie CD8⁺ Effektor-T-Zellen, auch bei anti-tumoralen Immunantworten wichtige Funktionen ausüben, wäre es möglich, dass die hautspezifische IL-15 Expression kanzeroprotektiv wirkt und in K14-IL-15 transgenen Mäusen eine reduzierte Hautkrebsentwicklung zu beobachten ist. Um diese Frage zu klären, wurden Wildtyp und K14-IL-15 transgene Mäuse chronisch mit UVB-Licht am rasierten Rücken bestrahlt und über einen Zeitraum von 400 Tagen auf die Entwicklung von UV-induzierten Hauttumoren untersucht. Bei UV-exponierten Wildtyp-Mäusen war nach acht Monaten die Entwicklung der ersten UV-induzierten Hauttumoren zu beobachten, wobei es sich im Wesentlichen um niedrig differenzierte Plattenepithelkarzinome handelte. Erstaunlicherweise setzte die Tumor-Entstehung in den K14-IL-15 transgenen Mäusen zeitgleich ein und histologische Analysen des Tumor-Gewebes ergaben, dass auch K14-IL-15 transgene Mäuse vorwiegend gering differenzierte Plattenepithelkarzinome entwickelten. Aus diesen Resultaten wurde gefolgert, dass die hautspezifische IL-15 Überexpression im Photokarzinogenese-Modell nicht kanzeroprotektiv wirkt, was möglicherweise damit erklärt werden kann, dass IL-15 die UV-induzierte Apoptose von Keratinozyten verhindert. Die Apoptose der Keratinozyten stellt

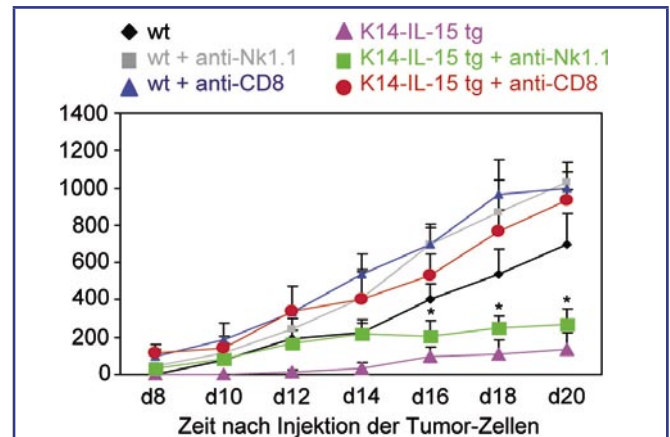


Abbildung 1: Nach in vivo Depletion von CD8⁺ T-Zellen bzw. NK-Zellen durch Injektion neutralisierender Antikörper (je 50 µg anti-CD8, Klon 53-6.7 bzw. anti-Nk1.1, Klon PK136 an Tag -7, -4, -1, 7 und 15) erfolgte die subkutane Injektion von 250.000 TS/A Mammakarzinomzellen in naive Balb/c (wt) und K14-IL-15 transgene Mäuse sowie in die CD8- bzw. NK-Zell-depletierten Tiere (n = 8 Tiere pro Gruppe). Das Tumorwachstum wurde mit Hilfe einer Schieblehre über einen Zeitraum von 20 Tagen im Abstand von 48 h bestimmt. * p < 0,05 vs. wt.

jedoch einen Schutzmechanismus gegen maligne Entartung dar, da Hautzellen, die den UV-induzierten DNA-Schaden nicht mehr reparieren können, absterben und somit die Hautkrebsentstehung verhindert wird. Bei der UV-induzierten Karzinogenese der K14-IL-15 transgenen Mäusen könnte somit ein denkbarer kanzeroprotektiver Effekt (hervorgerufen durch die IL-15 induzierte NK-Zell-Aktivierung) von dem anti-apoptotischen Effekt dieses Zytokins neutralisiert werden, was sich letztlich in der gegenüber Wildtyp-Mäusen unveränderten Hautkrebsentstehung manifestiert. Um in einem UV-unabhängigen Tumor-Modell die spezifische Bedeutung von IL-15 aktivierte NK-Zellen und IL-15 aktivierten CD8⁺ Effektor-T-Zellen für anti-tumoralen Immunantworten zu analysieren, wurden Wildtyp- und K14-IL-15 transgene Mäuse subkutan mit TS/A-Mammakarzinomzellen inokuliert. Interessanterweise war in den K14-IL-15 transgenen Mäusen ein gegenüber den Wildtyp-Tieren signifikant reduziertes Tumorwachstum zu beobachten und histologische Analysen ergaben darüber hinaus eine verstärkte Infiltration des Tumorgewebes mit Granzym A exprimierenden zytotoxischen CD8⁺ Effektor-T-Zellen sowie CD94⁺ NK-Zellen. Um die Relevanz dieser beiden Zellpopulationen für die anti-tumorale Immunität getrennt voneinander analysieren zu können, wurden sowohl NK-Zellen als auch CD8⁺ Effektor-T-Zellen aus den Tumordrainierenden Lymphknoten von K14-IL-15 transgenen Mäusen isoliert und in naive Wildtyp-Rezipienten transferiert. Anschließend erfolgte die Inokulation der Rezipienten mit TS/A-Mammakarzinomzellen. Zur unserer Überraschung hatte der adoptive Transfer von NK-Zellen keinen Einfluss auf die Tumorprogression, da die inokulierten Tumorzellen in Mäusen, welche mit NK-Zellen aus K14-IL-15 transgenen Tieren behandelt worden waren, progressiv wuchsen. Jedoch zeigten Rezipienten, die mit CD8⁺ Effektor-T-Zellen aus K14-IL-15 transgenen Mäusen behandelt wurden, ein signifikant reduziertes Tumorwachstum. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass IL-15-aktivierte CD8⁺ Effektorfunktionen für die beobachtete anti-tumorale Immunität verantwortlich sind. Um diese Resultate zu überprüfen, wurden K14-IL-15 transgene Mäuse vor Injektion der Tumorzellen mit

neutralisierenden anti-CD8 bzw. anti-Nk1.1 Antikörpern behandelt, um selektiv die CD8⁺ T-Zellen bzw. die NK-Zellen zu depletieren. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, zeigten NK-Zell-depletierte K14-IL-15 transgene Mäuse ein gegenüber den Wildtypen signifikant reduziertes Tumorstadium, wohingegen durch die Depletion von CD8⁺ T-Zellen die anti-tumorale Immunität in den K14-IL-15 transgenen Mäusen unterdrückt werden konnte, da die injizierten TS/A Tumorzellen progressiv wuchsen. Durchflusszytometrische Analysen der Tumor-drainierenden sowie kontralateralen Lymphknoten von K14-IL-15 transgenen Mäusen ergaben zudem deutlich erhöhte Anzahlen IFN γ *CD43*CD8⁺ Effektor-T-Zellen, was nahe legte, dass das in den K14-IL-15 transgenen Mäusen reduzierte Tumorstadium durch eine verstärkte Infiltration cytotoxischer CD8⁺ T-Zellen bedingt ist. Zusammenfassend deuten diese Daten darauf hin, dass kutane IL-15 Überexpression zu einer protektiven anti-tumoralen Immunität führt, die auf MHC-Klasse I vermittelter Zytotoxizität beruht.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Das ursprüngliche Ziel eines Teilprojekts bestand in der Analyse der Bedeutung von hautspezifischer IL-15 Überexpression für die UV-induzierte kutane Karzinogenese. IL-15 aktiviert NK-Zellen und induziert deren Proliferation. Neben IL-15 spielt insbesondere IL-12 eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung von NK-Zellen, indem IL-12 die für die NK-Zell-Funktion notwendige IFN γ Sekretion stimuliert. Daher war es wichtig, die Relevanz von IL-12 bei den Untersuchungen zur UV-induzierten kutanen Karzinogenese ebenfalls zu berücksichtigen. Dies ist von uns in Kooperation mit dem Teilprojekt 2-016 (PD Dr. Kulms/Prof. Dr. Schwarz) durchgeführt worden, indem parallel zu IL-15 transgenen auch IL-12 defiziente Mausmutanten in die Photokarzinogenese-Experimente eingeschlossen wurden (Maeda et al. Cancer Res 2006).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, Schwarz T, Penninger JM, Beissert S (2006) Epidermal RANKL controls regulatory T cell numbers. Nat Med 12: 1372-1379. [IF 28,9]

Loser K, Balkow S, Higuchi T, Apelt J, Kuhn A, Luger TA, Beissert S (2006) FK506 controls CD40L-induced systemic autoimmunity in mice. J Invest Dermatol 126: 1307-1315. [IF 4,4]

Riemann H*, Loser K*, Beissert S, Fujita M, Schwarz A, Schwarz T, Grabbe S (2005) IL-12 breaks dinitrothiocyanobenzene (DNTB) mediated tolerance and converts the tolerogen DNTB into an immunogen. J Immunol 175: 5866-5874. [IF 6,4] * gleichberechtigte Autoren

Loser K, Mehling A, Apelt J, Ständer S, Andres PG, Reinecker HC, Eing BR, Skryabin BV, Varga G, Schwarz T, Beissert S (2004) Enhanced contact hypersensitivity and antiviral immune responses in vivo by keratinocyte-targeted overexpression of IL-15. Eur J Immunol 34: 2022-2031. [IF 4,9]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Beissert S, Schwarz A, Schwarz T (2006) Regulatory T cells. J Invest Dermatol 126: 15-24. [IF 4,4]

Beissert S, Cavazzana I, Mascia F, Pastore S, Tessari G, Girolomoni G (2006) Mechanisms of immune-mediated skin disease: An overview. Clin Exp Rheumatol 24(Suppl. 40): S1-S6. [IF 2,4]

Loser K, Beissert S (2006) Therapeutic modulation of cutaneous autoimmunity by regulatory T cells. Rheumatology 45: iii20-iii22. [IF 4,2]

Schröder JM, Reich K, Kabashima K, Liu FT, Romani N, Metz M, Kerstan A, Lee PH, Loser K, Schön MP, Maurer M, Stoitznier P, Beissert S, Tokura Y, Gallo RL (2006) Who is really in control of skin immunity under physiological circumstances – lymphocytes, dendritic cells or keratinocytes? Exp Dermatol 15: 913-929. [IF 2,1]

Sunderkötter C, Kuhn A, Hunzelmann N, Beissert S (2006) Phototherapy: A promising treatment option for skin sclerosis in scleroderma. Rheumatology 45: iii52-iii54. [IF 4,2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Maeda A, Schneider SW, Kojima M, Beissert S, Schwarz T, Schwarz A (2006) Enhanced photocarcinogenesis in interleukin 12-deficient mice. Cancer Res 66: 2962-2969. [IF 7,6]

Veldmann C, Pahl A, Beissert S, Hansen W, Buer J, Dieckmann D, Schuler G, Hertl M (2006) Inhibition of the transcription factor Foxp3 converts desmoglein 3-specific type 1 regulatory T cells into Th2-like cells. J Immunol 176: 3215-3222. [IF 6,4]

Rothoeft T, Balkow S, Krummen M, Beissert S, Varga G, Loser K, Oberbanscheidt P, van den Boom F, Grabbe S (2006) Structure and duration of contact between dendritic cells and T cells are controlled by T cell activation state. Eur J Immunol 36: 3105-3117. [IF 4,9]

Wethmar K, Helmus Y, Lühn K, Jones C, Laskowska A, Varga G, Grabbe S, Lyck R, Engelhardt B, Bixel MG, Butz S, Loser K, Beissert S, Ipe U, Vestweber D, Wild MK (2006) Migration of immature mouse DC across resting endothelium is mediated by ICAM-2 but independent of β_2 -integrins and murine DC-SIGN homologues. Eur J Immunol 36: 2781-2794. [IF 4,9]

Hansen W, Loser K, Westendorf AM, Bruder D, Pfoertner S, Siewert C, Huehn J, Beissert S, Buer J (2006) G protein-coupled receptor 83 overexpression in naive CD4⁺CD25⁺ T cells leads to the induction of Foxp3⁺ regulatory T cells in vivo. J Immunol 177: 209-215. [IF 6,4]

Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, Zillikens D, Rzany B, Hunzelmann N, Meurer M, Gollnick H, Ruzicka T, Pillekamp H, Junghans V, Luger TA (2006) A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. Arch Dermatol 142: 1447-1454. [IF 3,4]

Kooperationen

Kul2/016/04: PD Dr. Kulms/Prof. Dr. Schwarz: In Kooperation mit dem TP 2-016 wurden Photokarzinogenese-Experimente mit IL-12 defizienten Mausmutanten durchgeführt

Küh3/064/04: Prof. Dr. Kühn: In Kooperation mit dem TP 3-064 wurden die Herpes simplex Virus Infektionen IL-15 transgener Mäuse durchgeführt

ZPG 2 Transgene Tiermodelle: In Kooperation mit der ZPG 2 wurde eine weitere Mausmutante mit hautspezifischer IL-15 Überexpression generiert sowie ein Embryotransfer IL-2 defizienter Mausmutanten durchgeführt

ZPG 1 Integrierte Funktionelle Genomik: Integrierte Funktionelle Genomik: In Kooperation mit der ZPG 1 wurden quantitative real-time-PCR Analysen und Gen-Expressions Studien unter der Verwendung von Affymetrix-Chips durchgeführt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	0
	Dissertationen	0
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		9
Patente/Lizenzen		3
Eingeworbene	SFB 293, B8	100.765 €
Drittmittel (p.a.)	DFG, BE 1580/7-1	105.000 €
Preise	Paul Langerhans-Preis der ADF 2005 (5.000 €)	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2006	23.400 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Voraussichtlich 3-4 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten
Fachgebiet	Dermatologie

Teilvorhaben Mül2/096/04 - **SCHLUSSBERICHT****Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 - Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen**

C. Müller-Tidow

Im Rahmen eines bereits im Labor durchgeführten Yeast-Triple-Hybrid-Assays wurden Interaktionspartner des Zellzyklusregulators Cyclin A1 identifiziert, darunter FoCA1, ein neues Protein dessen Funktion in der Inhibition von Cyclin-abhängigen Kinasen (CDK) liegt. Daher wurde FoCA1 in INCA1 (Inhibitor of CDK interacting with cyclin A1) umbenannt.

Im Rahmen dieses Projektes wurden folgende Ergebnisse erzielt:

I. Die Untersuchung der physiologischen

Bedeutung von INCA1. Hierzu wurden in Zusammenarbeit mit der Zentralen Projektgruppe 2 (ZPG2) Mäuse mit *Inca1*-Gendeletion generiert. Zwei, im Jahr 2004 generierte, chimäre Mäuse, die von einem für *Inca1* heterozygoten ES-Zellklon abstammten, gaben das mutierte *Inca1*-Allel an ihre Nachkommen weiter. Durch Verpaarung dieser Nachkommen erhielten wir im Jahr 2005 homozygote lebensfähige und fertile *Inca1*-Knockout-Mäuse, in denen keine *Inca1*-mRNA mehr nachweisbar ist und die bislang keine veränderte Neigung zur Bildung von Tumoren aufweisen. Wir verfolgten unsere Hypothese, ob es sich bei INCA1 um einen neuen CDK-abhängigen Kinase-Inhibitor handelt, weiter. In der Tat haben murine embryonale Fibroblasten mit *Inca1*-Defizienz bei FCS-Limitation mehr Zellen in der S-Phase als WT-Fibroblasten und zeigen im Kinase-Assay eine geringere Cdk2-Inhibition. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass *Inca1*-Milzlysate verringerte Cdk2-Inhibition aufweisen als vergleichbare Wildtyp-Lysate (s. Abb. 1D, oben). Dies bestärkt unsere bisherigen Ergebnisse bezüglich einer Funktion von INCA1 in der Inhibition von Cyclin-abhängigen Kinasen.

II. Die Charakterisierung der Funktionen von INCA1 in der Hä-

matopoese. Da die meisten CDK-Inhibitoren eine Funktion in der Hämatopoese zeigen, haben wir uns bei der Analyse der *Inca1*-Knockoutmäuse zunächst ebenfalls auf dieses System konzentriert. Dabei stellte sich heraus, dass *Inca1* die CFU-Bildung von hämatopoetischen Vorläuferzellen beeinflusst. Das serielle Ausplattieren von *Inca1*^{+/+} und *Inca1*^{-/-}-Knochenmarkzellen in Colony Assays zeigte dabei, dass die Abwesenheit von *Inca1* nach Replattieren zu einem signifikanten Wachstumsvorteil führt (Abb. 1A). Des Weiteren führte die *Inca1*-Defizienz bei wöchentlicher intraperitonealer Injektion von 5-FU zu einem Überlebensnachteil (Abb. 1B), was auf eine schnellere Erschöpfung des Pools an Knochenmarkvorläuferzellen in Abwesenheit von INCA1 spricht. Um die Größe dieses Pools genauer zu bestimmen, analysierten wir 55 und 217 Tage alte *Inca1*-Wildtyp- und -Knockout-Mäuse auf den Anteil an Sca1⁺/c-kit⁺-Knochenmarkvorläuferzellen. Dieser Anteil war im alten *Inca1*-defizienten Knochenmark erhöht (Abb. 1C), während er im jüngeren Knochenmark nicht verändert war.

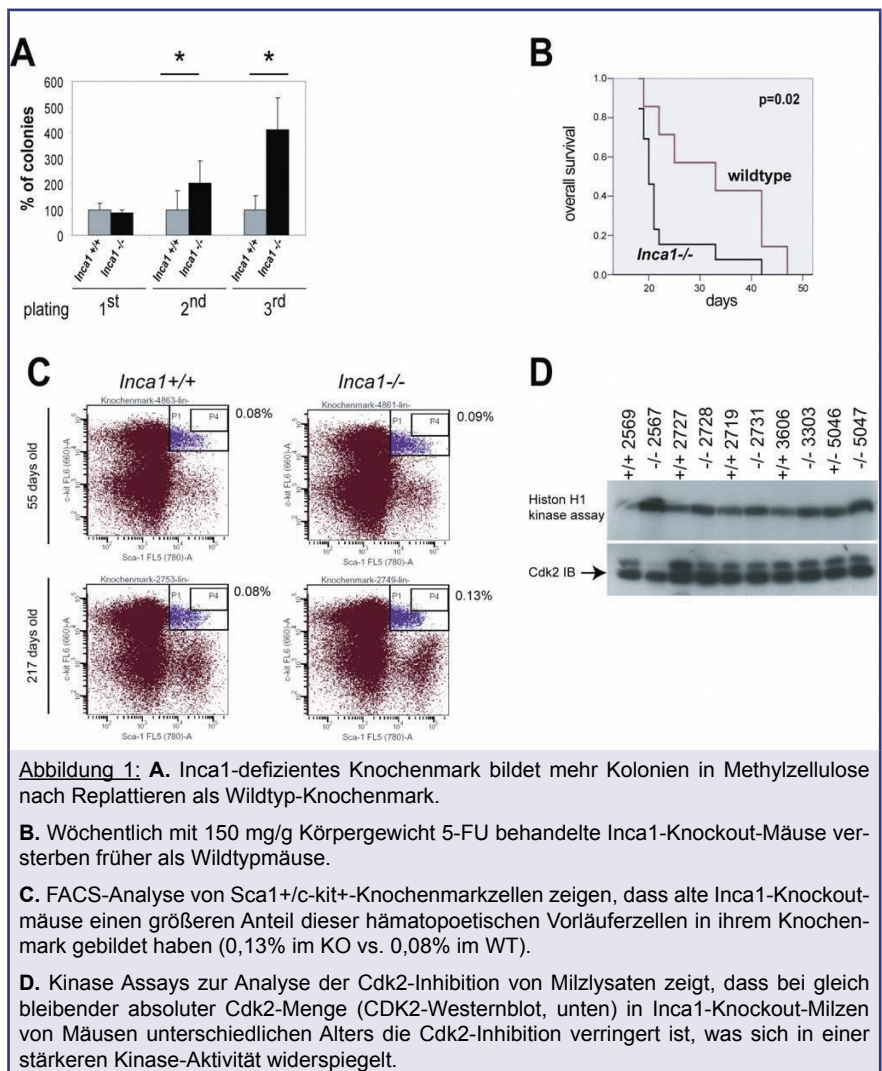


Abbildung 1: A. *Inca1*-defizientes Knochenmark bildet mehr Kolonien in Methylzellulose nach Replattieren als Wildtyp-Knochenmark.

B. Wöchentlich mit 150 mg/g Körpergewicht 5-FU behandelte *Inca1*-Knockout-Mäuse versterben früher als Wildtypmäuse.

C. FACS-Analyse von Sca1⁺/c-kit⁺-Knochenmarkzellen zeigen, dass alte *Inca1*-Knockoutmäuse einen größeren Anteil dieser hämatopoetischen Vorläuferzellen in ihrem Knochenmark gebildet haben (0,13% im KO vs. 0,08% im WT).

D. Kinase Assays zur Analyse der Cdk2-Inhibition von Milzlysaten zeigt, dass bei gleich bleibender absoluter Cdk2-Menge (CDK2-Westernblot, unten) in *Inca1*-Knockout-Milzen von Mäusen unterschiedlichen Alters die Cdk2-Inhibition verringert ist, was sich in einer stärkeren Kinase-Aktivität widerspiegelt.

Zusammengefasst konnten wir zeigen, dass das mit Zyklin A1-CDK2 interagierende Protein INCA1 ein neuer CDK-Inhibitor ist, der den Stammzellpool im Knochenmark reguliert. Diese Ergebnisse werden zurzeit zur Publikation vorbereitet.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2004**

Diederichs S, Bäumer N, Schultz N, Hamra FK, Schrader MG, Sandsted ML, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Expression patterns of mitotic and meiotic cell cycle regulators in testicular cancer and development. *Int J Cancer* 116: 207-217. [IF 4,7]

Tickenbrock L, Schwäble J, Wiedehage M, Steffen B, Sargin B, Choudhary C, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) Flt3 tandem duplication mutations cooperate with Wnt signaling in leukemic signal transduction. *Blood* 105: 3699-3706. [IF 10,1]

Ji P, Agrawal S, Diederichs S, Bäumer N, Becker A, Cauvet T, Kowski S, Beger C, Welte K, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Cyclin A1, the alternative A-type cyclin, contributes to G1/S cell cycle progression in somatic cells. *Oncogene* 24: 2739-2744. [IF 6,9]

Tickenbrock L, Schwäble J, Strey A, Sargin B, Hehn S, Baas M, Choudhary C, Gerke V, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2006) Wnt signaling regulates transendothelial migration of monocytes. *J Leukoc Biol* 79(6): 1306-13. [IF 4,6]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Tickenbrock L, Müller-Tidow C, Berdel WE, Serve H. Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia (2006) Expert Opin Emerg Drugs 11(1): 153-65. [kein IF]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Kulimova E, Oelmann E, Bisping G, Kienast J, Mesters RM, Schwäble J, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Steffen B, Brandts C, Müller-Tidow C, Kolkmeier A, Büchner T, Serve H, Berdel WE (2006) Growth inhibition and induction of apoptosis in acute myeloid leukemia cells by new indolinone derivatives targeting fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, and vascular endothelial growth factor receptors. Mol Cancer Ther 5(12): 3105-3112. [IF 5,2]

Zada AA, Geletu MH, Pulikkan JA, Müller-Tidow C, Reddy VA, Christopeit M, Hiddemann WD, Behre HM, Tenen DG, Behre G (2006) Proteomic analysis of acute promyelocytic leukemia: PML-RARalpha leads to decreased phosphorylation of OP18 at serine 63. Proteomics 6(21): 5705-5719. [IF 6,1]

Becker JC, Müller-Tidow C, Stolte M, Fujimori T, Tidow N, Ilea AM, Brandts C, Tickenbrock L, Serve H, Berdel WE, Domschke W, Pohle T (2006) Acetylsalicylic acid enhances antiproliferative effects of the EGFR inhibitor gefitinib in the absence of activating mutations in gastric cancer. Int J Oncol 29(3): 615-623. [IF 2,7]

Tickenbrock L, Schwäble J, Strey A, Sargin B, Hehn S, Baas M, Choudhary C, Gerke V, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2006) Wnt signaling regulates transendothelial migration of monocytes. J Leukoc Biol 79(6): 1306-1313. [IF 4,6]

Bisping G, Kropff M, Wenning D, Dreyer B, Bessonov S, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Stelljes M, Scheffold C, Müller-Tidow C, Liebisch P, Lang N, Tchinda J, Serve HL, Mesters RM, Berdel WE, Kienast J (2006) Targeting receptor kinases by a novel indolinone derivative in multiple myeloma: Abrogation of stroma-derived interleukin-6 secretion and induction of apoptosis in cytogenetically defined subgroups. Blood 107(5): 2079-2089. [IF 10,1]

Kooperationen

Alle für die Generierung der chimären INCA1-Deletionsmäuse notwendigen Schritte wurden in der ZPG 2 des IZKF durch Kooperation von Dr. Boris Skryabin und Dr. Nicole Bäumer erfolgreich durchgeführt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		5
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, NGFN-2, Sander-Stiftung, Krebshilfe)	679.240 €
Preise	Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie 2006	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2006	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Innere Medizin

Teilvorhaben Pa2/108/04 - SCHLUSSBERICHT**Die Rolle von "C/EBP-homologous protein" (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten**

H. Pavenstädt

Das CHOP Protein zählt zu der Familie der C/EBP Transkriptionsfaktoren und ist in der Lage, Heterodimere mit anderen C/EBPs zu bilden. Durch die Dimerisierung kann CHOP regulierend in die Funktion der Transkriptionsfaktoren und somit in die Expression verschiedener Gene eingreifen. Bisher wurde CHOP als ER-Stress induziertes Protein beschrieben, das eine wichtige Rolle bei der Apoptose spielt (Zinszner et al., Genes Dev, 1998). In Vorarbeiten wurde eine erhöhte CHOP Expression in Podozyten gezeigt, die mit Sauerstoffradikalen (ROS) stimuliert wurden (Greiber et al., J Am Soc Nephrol, 2002). Sauerstoffradikale spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Podozytenschädigung und Proteinurie (Pavenstädt et al., Physiol Rev, 2003). Wir haben im Rahmen des Projekts gezeigt, dass CHOP in Podozyten bei der membranösen Glomerulonephritis vermehrt exprimiert wird und dass in CHOP überexprimierenden Podozyten die NADPH-Oxidase abhängige Generation von Superoxidanion verstärkt und die Expression von alpha-3- und beta-1 Integrin reduziert wird (Bek et al., Am J Pathol, 2006). Ziel des weiteren Projektes war es, die durch CHOP vermittelten Funktionen im Podozyten in vivo zu charakterisieren. Wir wollten daher zunächst die Funktion von CHOP für pathologische Reaktionen des Podozyten in vivo in einem transgenen Rattenmodell (TGR), in dem CHOP Podozytenspezifisch unter der Kontrolle des humanen Nephin-Promoters

überexprimiert wird, untersuchen. Nach erfolgreicher Generierung der transgenen Founder konnten zwei transgene Rattenlinien etabliert werden, die eine starke CHOP Überexpression in der Niere aufwiesen (Abb. 1). Zur weiteren Charakterisierung wurde zunächst durch das Northern blot Verfahren die Expression auf mRNA Ebene nachgewiesen (Abb.1A). Im Anschluss wurde mittels Southern blot (Abb.1C) die genomische Integrationshäufigkeit und durch Western blot die Proteinexpression analysiert (Abb. 1B). Zwei transgene Linien zeigten eine häufige Integration in das Genom, eine starke mRNA und eine starke Protein CHOP-Expression. Um histologische Auswirkungen der CHOP Überexpression im Podozyten zu untersuchen, wurden histochemische Färbungen an transgenen- und wildtyp-Nieren durchgeführt. Die Färbungen zeigten zwar eine podozytäre Verteilung, jedoch keine offensichtlich pathologischen Veränderungen im Podozyten. Interessanterweise konnte in beiden Rattenlinien zwar eine erhöhte Sauerstoffradikal-Bildung in der Niere gemessen werden, jedoch konnten wir in den transgenen Tieren keine pathologische Proteinurie registrieren (Abb. 1Da). Erst im Puromycin-Glomerulonephritis-Modell (PAN-Modell), in dem eine Podozytenschädigung mit einer reversiblen Proteinurie induziert wird, konnte eine verstärkte Proteinurie in einer transgenen Linie im Vergleich zu Wildtyp-Tieren gezeigt werden (Abb. 1Db). Möglicherweise werden bei einer

CHOP Überexpression im Podozyten antagonisierende protektive Mechanismen parallel zu der vermehrten Sauerstoffradikalbildung angeschaltet. Wir nehmen daher an, dass CHOP eine modulatorische Rolle in der Pathogenese der Proteinurie spielt. Durch weitere Experimente, in denen die Rolle Antioxidantien eingehend untersucht wird, werden wir die Funktion von CHOP bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten weiter untersuchen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Bek MF, Bayer M, Muller B, Greiber S, Lang D, Schwab A, August C, Springer E, Rohrbach R, Huber TB, Benzing T, Pavenstädt H (2006) Expression and Function of C/EBP Homology Protein (GADD153) in Podocytes. *Am J Pathol* 168: 20-32. [IF 5,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Horndasch M, Lienkamp S, Springer E, Schmitt A, Pavenstädt H, Walz G, Gloy J (2006) The C/EBP homologous protein CHOP (GADD153) is an inhibitor of Wnt/TCF signals. *Oncogene* 25: 3397-3407 [IF 6,9]

Biermann J, Lang D, Gorboulev V, Koepsell H, Sindic A, Schroter R, Zvirbliene A, Pavenstädt H, Schlatter E, Ciarimboli G (2006) Characterization of regulatory mechanisms and states of human organic cation transporter 2. *Am J Physiol Cell Physiol* 290: C1521-C1531 [IF 3,9]

Huber TB, Schermer B, Muller RU, Hohne M, Bartram M, Calixto A, Hagmann H, Reinhardt C, Koos F, Kunzelmann K, Shirokova E, Krautwurst D, Harteneck C, Simons M, Pavenstädt H, Kerjaschki D, Thiele C, Walz G, Chalfie M, Benzing T (2006) Podocin and MEC-2 bind cholesterol to regulate the activity of associated ion channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 17079-17086 [IF 10,2]

Liebau MC, Lang D, Bohm J, Endlich N, Bek MJ, Witherden I, Mathieson PW, Saleem MA, Pavenstädt H, Fischer KG (2006) Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F710-F719. [IF 4,3]

Pache G, Schafer C, Wiesemann S, Springer E, Liebau M, Reinhardt HC, August C, Pavenstädt H, Bek MJ (2006) Upregulation of Id-1 via BMP-2 receptors induces reactive oxygen species in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F654-F662. [IF 4,3]

Theilig F, Debiec H, Nafz B, Ronco P, Nusing R, Seyberth HW, Pavenstädt H, Bouby N, Bachmann S (2006) Renal cortical regulation of COX-1 and functionally related products in early renovascular hypertension (rat). *Am J Physiol Renal Physiol* 291: F987-F994. [IF 4,3]

Biermann J, Lang D, Gorboulev V, Koepsell H, Sindic A, Schroter R, Zvirbliene A, Pavenstädt H, Schlatter E, Ciarimboli G (2006) Characterization of regulatory mechanisms and states of human organic cation transporter 2. *Am J Physiol Cell Physiol* 290: C1521-31. [IF 3,9]

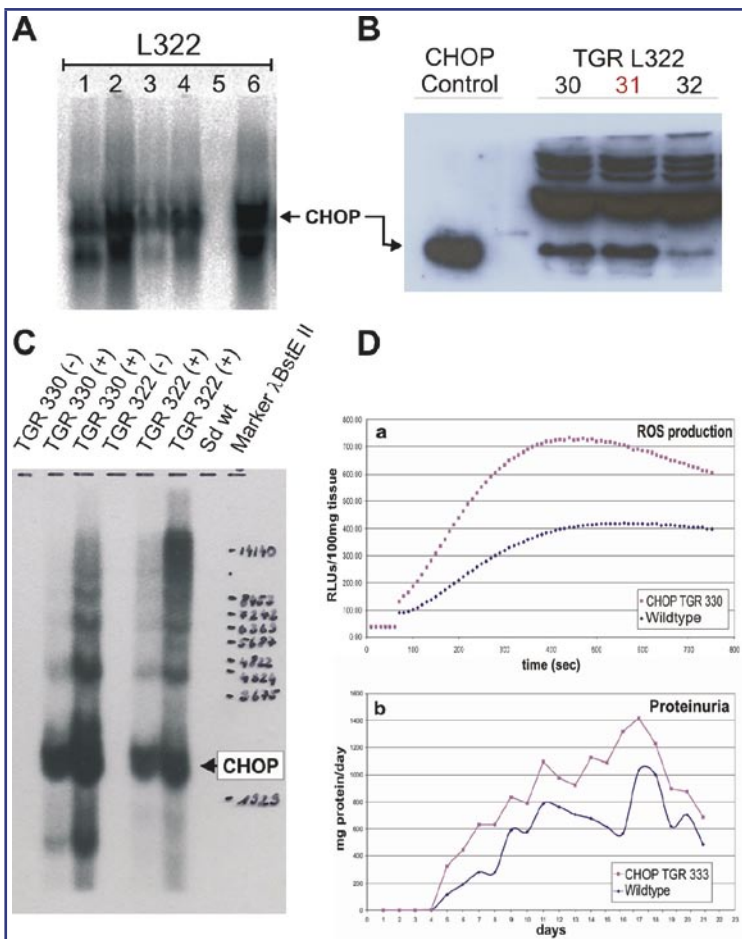


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung einiger Daten der TGR Charakterisierung. **(A)** Northern blot einiger Tiere der Linie 322. Bei ca. 600bp (CHOP) ist eine deutliche Bande bei den positiven Tieren zu sehen. **(B)** Western blot mit Nierenextrakt der Tiere 30-32. Die Tiere 30 und 31 zeigen eine starke Expression bei ca. 29kD (CHOP). **(C)** Southern blot der Linien 330 und 322. Eingesetzt wurde genomische DNA von Tieren die in einer Genotypisierungs-PCR positiv bzw. negativ waren. Für positive Tiere wird eine Bande bei ca. 2,5kb erwartet. Als Kontrolle wurde DNA aus einer Wildtyp-Ratte (Sd wt) isoliert. **(Da)** Messung der Sauerstoffradikale in Nierengewebe. Die CHOP überexpresmierende Ratte zeigt eine erhöhte ROS Produktion im Vergleich zum Wildtyp. **(Db)** PAN-Modell mit je n=3 Tieren. Nach Induktion einer reversiblen Proteinurie konnte für die transgenen Ratten (CHOP TGR) eine erhöhte Protein Ausscheidung beobachtet werden.

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	0
	Dissertationen	0
	Habilitationen	0
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Pa 483/13-1	35.322 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2006	25.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis Ende 2009
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik D
Fachgebiet	Nephrologie

Teilvorhaben Ra2/109/04

Neue Strategien zur Therapie implantatassoziierten Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte

M. J. Raschke / T. Fuchs

Die erste Phase des Projektes umfasst Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf einer implantatassoziierten Knocheninfektion (Osteomyelitis) und die prophylaktische Wirksamkeit einer lokalen Gentamicin-Applikation mittels Gentamicin-beschichteter Implantate. Zu diesem Zweck wurde im Kleintiermodell (Ratte) mittels Applikation des Keimes *Staphylococcus aureus* eine Knocheninfektion an der linken Tibia erzeugt und der Verlauf der Osteomyelitis mit beschichteten bzw. unbeschichteten Implantaten (Kirschner-Draht) nach 3, 7, 14 und 28 Tagen evaluiert. Zur Kontrolle dienten Tiere, an denen der operative Eingriff ohne Inokulation des Keimes und Einbringen eines intramedullären Kraftträgers durchgeführt wurde, wie auch Tiere, denen der Keim ohne Implantat appliziert wurde.

Mit Hilfe von Blutkulturen und Nieren randomisierter Tieren wurde die hematogene Streuung der induzierten Infektion ausgeschlossen und der Erfolg der lokalen Infektion mikrobiologisch mittels Nachweis des bakteriellen Wachstums aus Knochenmehl und Abrollen der explantierten Implantate auf Blutagar-Platten, sowie radiologisch und histomorphometrisch kontrolliert. 97% der Tiere mit einem unbeschichteten Implantat zeigten sowohl in der mikrobiologischen, wie auch in den histologischen und radiologischen Untersuchungen deutliche Zeichen einer Infektion. Auch in den FDG-PET-Analysen imponierte eine deutliche Signalanhebung über den zeitlichen Verlauf, welche im Vergleich zur projektionsradiographischen Untersuchung bereits an Tag 14 nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigte sich im zeitlichen Verlauf eine leichte, nicht signifikante Reduktion der Keimzahl im Knochenmehl, welche auf eine Chronifizierung der Infektion schließen lässt. Im Vergleich dazu wiesen unabhängig von der Inkubationsdauer nur 12,5% der Tiere ohne Implantat Zeichen einer Infektion auf und es konnte gezeigt werden, dass der Erfolg einer bakteriellen Besiedelung von *S. aureus* maßgeblich vom Einbringen eines Fremdkörpers beeinflusst wird. Die Gentamicinbeschichtung zeigte in 84,4% der Tiere eine protektive Wirkung bezogen auf die Genese einer Infektion, ohne Induktion von „small colony variants“ oder Resistenzen gegenüber Gentamicin. Auch biomechanisch konnte der Erfolg der Gentamicin-beschichteten Implantate in der Prävention einer Osteomyelitis nachgewiesen werden. Tibiae der Infektionsgruppe zeigten 42 Tage nach Einbringen des Keimes eine signifikante Reduktion der biomechanischen Stabilität ($p = 0,02$) im Vergleich zu den unbehandelten, kontralateralen Tibiae und den Tibiae Gentamicin-behandelter Tiere. Dennoch kam es im zeitlichen Verlauf (7, 14, 28, 42 Tage) in der Infektionsgruppe zu einer leichten, jedoch nicht signifikanten Reduktion des maximalen Drehmomentes. Im Vergleich dazu zeigten die Tibiae Gentamicin-behandelter Tiere, wie auch Tibiae nicht infizierter Tiere, keine Abnahme der biomechanischen Stabilität.

In der zweiten Phase des Projektes sollten Untersuchungen zur Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in der Therapie einer Osteomyelitis untersucht werden. Hierfür wurde 7 Tage nach Induktion einer Infektion ein Wechsel des Implantates gegen Gentamicin-beschichtete Implantate vorgenommen. Die entsprechenden Daten werden derzeit ausgewertet. Es zeigte sich mikrobiologisch und radiologisch nach Wechsel des Implantates gegen

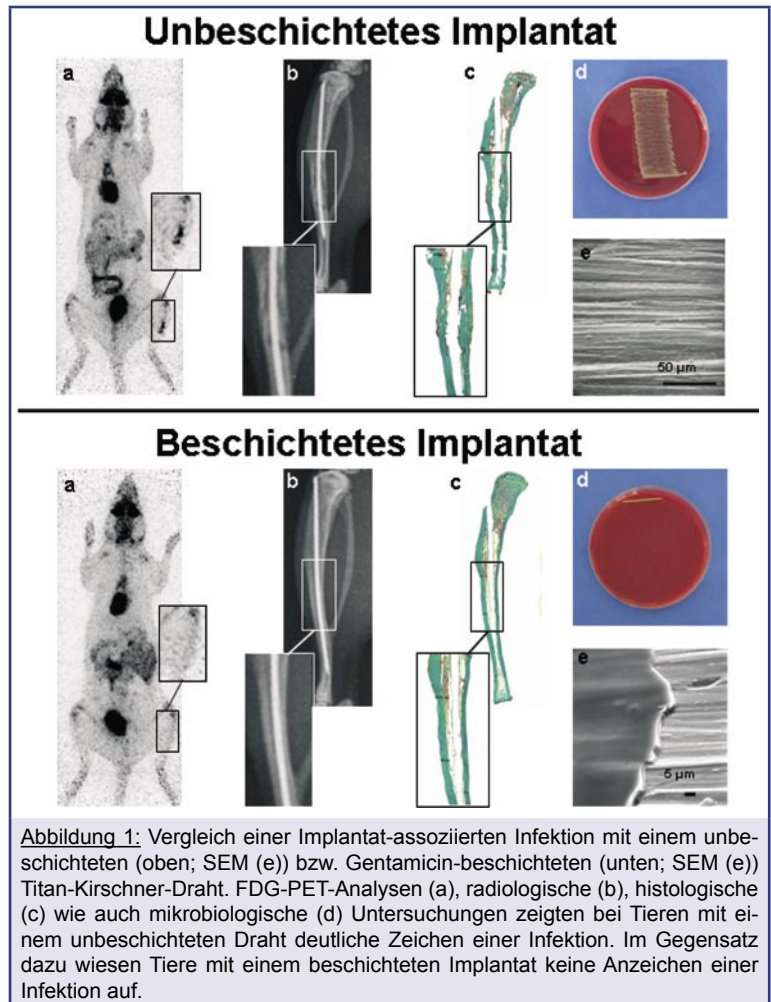


Abbildung 1: Vergleich einer Implantat-assoziierten Infektion mit einem unbeschichteten (oben; SEM (e)) bzw. Gentamicin-beschichteten (unten; SEM (e)) Titan-Kirschner-Draht. FDG-PET-Analysen (a), radiologische (b), histologische (c) wie auch mikrobiologische (d) Untersuchungen zeigten bei Tieren mit einem unbeschichteten Draht deutliche Zeichen einer Infektion. Im Gegensatz dazu wiesen Tiere mit einem beschichteten Implantat keine Anzeichen einer Infektion auf.

ein unbeschichtetes Implantat eine deutliche Intensivierung und Ausweitung der eingebrachten Infektion im Vergleich zu Tieren der Infektionsgruppe aus der ersten Phase. Über die Effizienz Gentamicin-beschichteter Implantate zur Therapie einer Osteomyelitis kann zu diesem Zeitpunkt jedoch noch keine gesicherte Aussage getroffen werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Schmidmaier G, Lucke M, Wildemann B, Haas NP, Raschke M (2006) Prophylaxis and treatment of implant-related infections by antibiotic-coated implants: a review. *Injury* 37 Suppl 2: 105-12. [kein IF]

Fuchs T, Meffert R, Raschke M-J (2006) Innovationen in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates. *Orthopädie Unfallchirurgie up2 Date* 01/2006. [kein IF]

Fuchs T, Schmidmaier G, Raschke M-J, Stange R (2006) Bioactive Implants in Trauma Surgery. *European Journal of Trauma*, in press. [kein IF]

Fuchs T, Raschke M-J, Stange R (2006) Antibiotic coated implants. *Biomaterialien* 8. [kein IF]

Kooperationen

Es besteht eine enge Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, aus der ein mit Prof. Dr. C. von Eiff gemeinsam gestellter DFG-Antrag mit dem Titel „Implantat-assoziierte, posttraumatische Osteomyelitis - Untersuchungen zur Therapie mittels Antibiotika-beschichteter Implantate“ hervorgegangen ist. Der Antrag liegt der DFG derzeit zur Begutachtung vor.

Des Weiteren besteht eine Kooperation mit der experimentellen Nuklearmedizin (Univ.-Prof. Dr. M. Schäfers; ZPG4b) im Rahmen derer der Verlauf einer Osteomyelitis anhand von PET-Analysen evaluiert wird.

Ebenfalls besteht eine enge Kooperation mit dem Bereich „Molekulare Medizin des muskuloskeletalen Systems“ der allgemeinen Orthopädie (Univ.-Prof. Dr. T. Pap) bezüglich der Untersuchungen zum Einfluss einer Osteomyelitis auf die MCP-1-Sekretion.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	0
	Dissertationen	5
	Habilitationen	0
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		0
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2006	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 10/2007 [#]
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Mindestens 4 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Fachgebiet	Unfallchirurgie

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung nach Einreichung eines DFG-Antrages.

Teilvorhaben Fö2/005/06

Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung

D. Föll, D. Viemann

Der „Receptor for Advanced Glycation End products“ (RAGE) ist ein Multiligand-Rezeptor, der proinflammatorische Signale u. a. in Endothelzellen vermittelt und in vielen entzündlichen Reaktionen eine entscheidende Rolle spielt. In Endothelzellen ist über die Bedeutung der RAGE-vermittelten Entzündungsreaktion wenig bekannt, und die Mechanismen der Signaltransduktion verschiedener RAGE-Liganden sind bisher nicht untersucht. In anderen Zelltypen gibt es Hinweise für die Beteiligung multipler Signalkaskaden, wobei Gewichtung und Vernetzung der einzelnen Signalwege unklar bleiben. Mit diesem Projekt sollen die molekularen Mechanismen, die der Bindung verschiedener Liganden von RAGE auf Endothelzellen folgen, identifiziert werden. Das über RAGE aktivierte genetische Programm soll durch Microarray-Analysen in Endothelzellen analysiert werden, die mit verschiedenen RAGE-Liganden oder RAGE-blockierenden Antikörpern bzw. löslichem RAGE-Rezeptor inkubiert wurden. Für die Identifikation spezifischer Signalkaskaden sollen Genexpressionsprofile in RAGE-stimulierten Endothelzellen unter pharmakologischer Blockierung oder nach stabiler Transfektion dominant negativer Mutanten von Signalmolekülen untersucht werden. Mit Hilfe von phänotypischen wie auch funktionellen Ansätzen werden wir die biologische Relevanz der Ergebnisse auf Proteinebene bestätigen. Schließlich sollen die *in vitro*-Ergebnisse durch den Einsatz einer RAGE-/- Maus in verschiedenen bei uns etablierten Entzündungsmodellen *in vivo* überprüft werden. Im vergangenen Projektjahr haben wir RAGE-Liganden charakterisiert. Insbesondere wurde die Interaktion zwischen S100A12 und RAGE analysiert. Desweiteren wurden Read-Out-Systeme für die Genexpressionsanalysen validiert. Es wurden chimäre RAGE-/- Mäuse generiert. Im laufenden Jahr werden die eigentlichen Genexpressionsprofile erstellt werden.

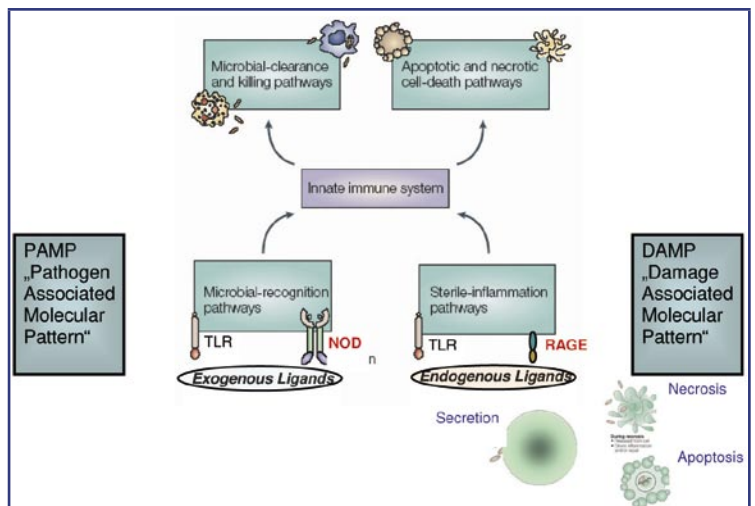


Abbildung 1: Der RAGE-Rezeptor gehört zur Gruppe der Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Pattern Recognition Receptor (PRRs). In der jüngeren Vergangenheit wurden RAGE-Liganden identifiziert, die bei verschiedenen den Körper schädigenden Prozessen eine wichtige Rolle spielen. RAGE wurde als Multiligandrezeptor für Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) eine übergeordnete Bedeutung für die Pathogenese zahlreicher inflammatorischer Erkrankungen zugeschrieben. Die Mechanismen der Signaltransduktion verschiedener RAGE-Liganden sind bisher nicht untersucht und die durch die eingangs beschriebenen RAGE-Liganden ausgelösten Mechanismen der Endothelzell-Aktivierung weiterhin unverstanden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Hirono K, Foell D, Xing Y, Miyagawa-Tomita S, Ye F, Ahlmann M, Vogl T, Futatani T, Rui C, Yu X, Watanabe K, Watanabe S, Tsubata S, Uese

K, Hashimoto I, Ichida F, Nakazawa M, Roth J, Miyawaki T (2006) Expression of myeloid-related protein-8 and -14 in patients with acute Kawasaki disease. *J Am Coll Cardiol* 48: 1257-64. [IF 9,2]

Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkotter C, Foell D, Pasparakis M, Roth J, Goebeler M (2006) Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Br J Dermatol* 155: 62-6. [IF 3,0]

Kooperationen

Es besteht eine intensive, personelle und thematische Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle Dermatologie, Prof. Dr. Roth, auf dem Gebiet der Signaltransduktion in Monozyten und Granulozyten. Darüber hinaus findet sich eine enge thematische Beziehung hinsichtlich der Calcium-abhängigen Signaltransduktion in Granulozyten zu Prof. Dr. Gerke, Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE. Die Generierung der RAGE-/- Maus wird in Kooperation mit Dr. Boris Skryabin in der existierenden Technologieplattform der Zentralen Projektgruppe 2 (ZPG 2; Transgene Tiermodelle) erfolgen. Es besteht eine enge Kooperation mit Prof. Dr. Ludwig (Molekulare Virologie, ZMBE), die bereits zur Publikation der Daten zur TNF-induzierten Genexpression in Endothelzellen genutzt wurde. Mit dieser Arbeitsgruppe werden die Transfektionen von IKK-Mutanten und weiterer Mutanten von Kinasen durchgeführt. Die Auswertung der Genchip-Experimente sowie die Proteom-Analysen werden in enger Zusammenarbeit mit der ZPG 1 (Integrierte funktionelle Genomik; IFG) durchgeführt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		0
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Fo 354/2-2	64.763 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2006	14.500 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Bis voraussichtlich 2009
Beteiligte Institutionen	Klinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Allg. Pädiatrie
Fachgebiet	Pädiatrie, Immunologie

Teilvorhaben Ro2/012/06

Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen

J. Roth

Die therapeutische Unterdrückung unkontrollierter Entzündungsreaktionen, bei denen es zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-entzündlichen Mechanismen kommt, stellt ein großes, klinisch relevantes Problem dar. Die physiologischen Mechanismen, die zu einer negativen Regulation von Entzündungsprozessen führen, sind derzeit nur ungenügend aufgeklärt. Definierte Subpopulationen von Makrophagen üben anti-entzündliche Effekte aus, die wahrscheinlich maßgeblich an der physiologischen Hemmung von Entzündungsreaktionen beteiligt sind. Das vorliegende Projekt verfolgt drei Hauptziele, um entsprechende Mechanismen zu identifizieren:

- 1.) Der Steroid-induzierbare Scavenger-Rezeptor CD163, der einen alternativ aktivierten, anti-inflammatorischen Makrophagentyp markiert, soll funktionell charakterisiert werden.
- 2.) Steroideffekte auf Makrophagen sollen in Expressionsanalysen und funktionell analysiert werden.
- 3.) Die regulatorischen, anti-entzündlichen Mechanismen von Makrophagen in der Spätphase nach klassischer Stimulation (negatives Feedback) sollen definiert und mit den anti-entzündlichen Steroideffekten funktionell verglichen werden.

Unsere ersten Daten zeigen, dass Steroide nicht eine globale Unterdrückung der Phagozytenaktivierung bewirkt, sondern vielmehr einen aktiven Prozess induziert, der in einem spezifisch aktivierten Makrophagentyp resultiert.

Das mittelfristige Ziel dieses Antrages ist es, auf diese Weise physiologische, entzündungshemmende Mechanismen aufzudecken, mit denen sich Entzündungsreaktionen gezielt und rational modulieren lassen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Benoit S, Toksoy A, Ahlmann M, Schmidt M, Sunderkotter C, Foell D, Pasparakis M, Roth J, Goebeler M (2006) Elevated serum levels of calcium-binding S100 proteins A8 and A9 reflect disease activity and abnormal differentiation of keratinocytes in psoriasis. *Brit J Dermatol* 155: 62-66. [IF 3,0]

Sindrilaru A, Seeliger S, Ehrchen JM, Peters T, Scharffetter-Kochanek K, Roth J, Sunderkotter C (2006) Site of blood vessels damage and relevance of interactions between CD18 and immune complexes in leukocytoclastic vasculitis (in CD18-deficient mice). *J Invest Dermatol*, in press. [IF 4,4]

Leukert N, Vogl T, Strupat K, Reichelt R, Sorg C, Roth J (2006) Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity. *J Mol Biol* 359: 961-972. [IF 5,2]

Hirono K, Foell D, Xing Y, Miyagawa-Tomita S, Ye F, Ahlmann M, Vogl T, Futatani T, Rui C, Yu K X, Wanatabe S, Tsubata S, Uese K, Hashimoto I, Ichida F, Nakazawa M, Roth J, Miyawaki T (2006) Expression of Myeloid-Related Protein (MRP) 8 and MRP14 in patients with acute Kawasaki Disease. *J Am Coll Card* 48: 1257-1264. [IF 9,2]

Viemann D, Goebeler M, Schmid S, Nordhues U, Klimmek K, Sorg C, Roth J (2006) TNF induces different gene expression programs in microvascular and macrovascular human endothelial cells. *J Leuko Biol* 80: 174-185. [IF 4,6]

Tenbrock K, Juang Y-T, Leukert N, Roth J, Tsokos GC (2006) The transcriptional repressor cAMP response element modulator alpha interacts with histone deacetylase 1 to repress promoter activity. *J Immunol* 177: 6159-6164. [IF 6,4]

Vogl T, Leukert N, Barczyk K, Strupat K, Roth J (2006) Biophysical characterization of S100A8 and S100A9 in the absence and presence of divalent cations. *BBA (MCR)* 1763: 1298-1306. [IF 4,8]

Kooperationen

Kooperation mit der Nachwuchsgruppe Tenbrock bei der Nutzung der Chip-Technologie. Zusammenarbeit mit dem Projekt Föll/Viemann bei der Kultur und Analyse von Phagozyten.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Fo 354/2-2	siehe Fö2/005/06
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2006	15.000 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	10 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Immunologie

Teilvorhaben Ge2/017/06**Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen**

V. Gerke

Durch Ausschüttung bzw. Oberflächenpräsentation verschiedener Faktoren reguliert das vaskuläre Endothel Gefäßhomöostase wie auch Leukozytenextravasation im Entzündungsfall. So werden in der Frühphase einer Endothelaktivierung der von-Willebrand-Faktor (vWF) und P-Selektin abgegeben bzw. auf der Endotheloberfläche präsentiert, um die Plättchenaggregation zu befördern bzw. einen Kontakt mit Leukozyten zu vermitteln. Beide Moleküle werden in charakteristischen Granula der Endothelzellen, den sog. Weibel-Palade bodies (WPBs), gespeichert und nach Stimulus-induzierter Erhöhung des intraendothelialen Ca^{2+} -Spiegels freigesetzt. Erst dieser Prozess der Ca^{2+} -regulierten Exozytose erlaubt den Endothelzellen, in genau abgestimmter Weise mit der Präsentation thrombogener und Leukozyten-Adhäsion-fördernder Faktoren auf z.B. einen entzündlichen Reiz zu reagieren.

Zur Charakterisierung dieses Sekretionsprozesses werden im beantragten Projekt die Dynamik der WPBs in lebenden Endothelzellen dargestellt sowie mechanistische und molekulare Aspekte ihrer Biogenese und Sekretion ermittelt. In bisher nicht veröffentlichten Untersuchungen konnten wir Komponenten der endothelialen Sekretionsmaschinerie identifizieren, die in zentraler Weise in den Prozeß eingreifen. Hier handelt es sich um Membranproteine der SNARE Familie sowie hiermit assoziierte Proteine. Die im Verlauf der Sekretion regulierte Wechselwirkungen dieser Faktoren sowie die mechanistische Grundlage ihrer Aktivität stehen zur Zeit im Mittelpunkt des Interesses.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2006**

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Tickenbrock L, Schwable J, Strey A, Sargin B, Hehn S, Baas M, Choudhary C, Gerke V, Berdel W, Müller-Tidow C, Serve H (2006) Wnt signaling regulates transendothelial migration of leukocytes. *J Leukoc Biol* 79: 1306-1313. [IF 4,6]

Goebeler V, Ruhe D, Gerke V, Rescher U (2006) Annexin A8 displays unique phospholipid and F-actin binding properties. *FEBS Lett* 580: 2430-2434. [IF 3,4]

Tatenhorst L, Rescher U, Gerke V, Paulus W (2006) Knockdown of annexin 2 decreases migration of human glioma cells in vitro. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32: 271-277. [IF 3,3]

De Seranno S, Benaud C, Assard N, Khediri S, Gerke V, Baudier J, Delphin C (2006) Identification of an AHNK binding motif specific for the Annexin2/S100A10 tetramer. *J Biol Chem* 281: 35030-35038. [IF 5,9]

McNeil AK, Rescher U, Gerke V, McNeil P (2006) The requirement

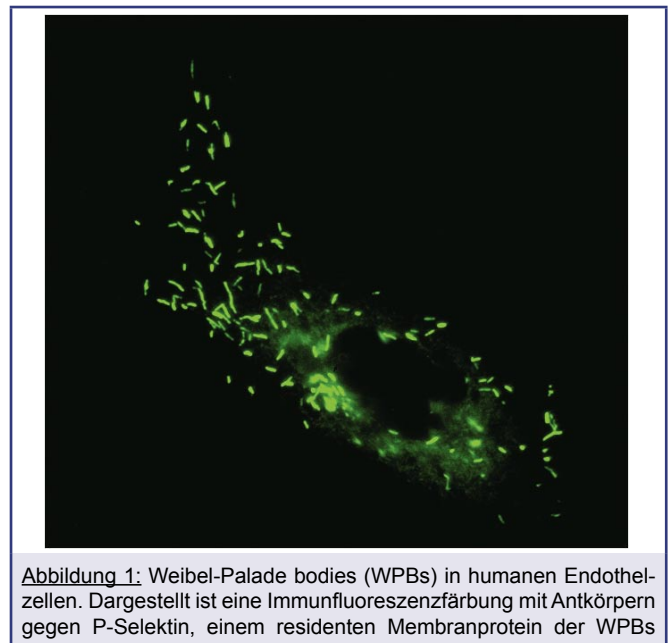


Abbildung 1: Weibel-Palade bodies (WPBs) in humanen Endothelzellen. Dargestellt ist eine Immunfluoreszenzfärbung mit Antikörpern gegen P-Selektin, einem residenten Membranprotein der WPBs

for annexin A1 in plasma membrane repair. *J Biol Chem* 281: 35202-35207. [IF 5,9]

Rescher U, Goebeler V, Wilbers A, Gerke V (2006) Proteolytic cleavage of annexin 1 by human leukocyte elastase. *Biochim Biophys Acta* 1763: 1320-1324. [IF 4,8]

Foulkes T, Nassar MA, Lane T, Matthews EA, Baker MD, Gerke V, Okuse K, Dickenson AH, Wood JN (2006) Deletion of annexin 2 light chain p11 in nociceptors causes deficits in somatosensory coding and pain behavior. *J Neurosci* 26: 10499-10507. [IF 7,5]

Herrig A, Janke M, Austermann J, Gerke V, Janshoff A, Steinem C (2006) Cooperative adsorption of ezrin on PIP(2)-containing membranes. *Biochemistry* 45: 13025-13034. [IF 3,8]

Kooperationen

Föll/Viemann (Fö2/005/06) zur Charakterisierung von Endothel-eigenschaften nach RAGE Aktivierung.

Ludwig (Lud2/032/06) zur Bedeutung von Membran-Mikrodomänen bei der Reifung von Influenzaviren.

Serve/Brandts (Ser2/038/06) zur Wnt Signaltransduktion in Endothelzellen.

Rescher (Re2/039/07) zur Bedeutung von Annexin 2 und Membran-Mikrodomänen bei der regulierten Sekretion aus Endothelzellen.

Heneka/Pape (Hen3/003/06) zur Phagozytose von APP.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	2
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	3 SFB-Projekte, 2 DFG Normalverfahren	254.850 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2006	15.500 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	10 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Biochemie, Zellbiologie

Teilvorhaben Kuc2/018/06**Inhibition von Peyer'schen Plaque und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 – Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort**

T. Kucharzik / A. Lügering

Ziel des Projektes ist es, die Bedeutung des CCR6 Rezeptors für die Entwicklung organisierter GALT-Strukturen in der Maus und im Menschen zu evaluieren und Veränderungen unter pathologischen Bedingungen zu charakterisieren. Außerdem soll untersucht werden, inwieweit Änderungen der organisierten Strukturen des GALT für die Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen verantwortlich sind und ob sich CCR6 als mögliches therapeutisches Angriffsziel eignet. Als letzter Punkt soll geklärt werden, welche CCR6- exprimierenden Lymphozytenpopulation innerhalb der PP an der Konversion von Epithelzellen in M Zellen beteiligt ist.

Projektteil A: Bisher konnte gezeigt werden, dass sich die in IL-10 KO Mäusen entwickelnde Spontankolitis durch die zusätzliche Deletion von CCR6 in der Doppel-KO Maus deutlich aggraviert. Die Mäuse zeigen im Alter von 6-8 Wochen eine massive Kolitis; die zusätzliche Gabe von Piroxicam führt innerhalb kürzester Zeit zum Tod. Aktuelle Versuchsreihen untermauern die Aussage statistisch und ergänzen die Beobachtungen durch Analyse der Zytokinexpression. Die Untersuchung von Cryptopatches bzw. ILF im menschlichen Darm konnte bisher zeigen, dass sich wie im Maudarm insbesondere unter entzündlichen Bedingungen organisierte Cluster von Lymphozyten nachweisen lassen, die sich durch Expression von CCR6 auszeichnen. Aktuelle Studien korrelieren die Veränderungen mit der Aktivität und dem Verlauf einer M.Crohn Erkrankung.

Projektteil B: Rekonstitutionsversuche in CCR6 defizienten Mäusen mit Lymphozytenpopulationen aus verschiedenen Organen aus Wildtyp- Mäusen (Milz, PP, Knochenmark) nach subletaler Bestrahlung ergaben, dass sich Lymphozyten aus dem Knochenmark in den PP ansiedeln können, jedoch nicht vollständig rekonstituieren. Die Infektion dieser Mäuse mit *Y. enterocolitica* wies im Vergleich zu Wildtypmäusen jedoch bislang keine Unterschiede nach. Die Gabe von Ovalbumin zur Induktion einer oralen Toleranz in Wildtypmäusen und CCR6 defizienten Mäusen ergab, dass sich in CCR6 defizienten Tieren eine vergleichsweise geringere orale Toleranz aufweisen als in Kontrollmäusen.

Projektteil C: Die bisherigen PCR Array Analysen erfolgten aus unstimulierten LTi-Zellen von Wildtyp- und CCR6 defizienten Mäusen. In den Versuchen konnten spezifische Expressionsmuster der CCR6-positiven LTi (Cryptopatch-Zellen) bzw. -negativen LTi erstellt werden. Die Deletion von CCR6 scheint in beiden Populationen nur einzelne Signaltransduktionswege (z.B. MAP-Kinase, c-fos in CCR6- LTi) zu beeinflussen, während sich für die meisten der analysierten Genprodukte ein vergleichbares Expressions-

muster in beiden Populationen zeigte. Die Signifikanz der Ergebnisse bzw. der Effekt einer Mip3 α -Stimulation muss jedoch in weiteren Experimenten bestätigt werden.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2006**

Keine Angaben.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Lügering A, Kucharzik T (2006) Induction of intestinal lymphoid tissue: the role of cryptopatches. *Ann N Y Acad Sci* 1072: 210-217. [IF 2,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Lügering A, Lebedez P, Koch S, Kucharzik T (2006) Apoptosis as a therapeutic tool in IBD? *Ann N Y Acad Sci*. 1072:62-77. [IF 2,0]

Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, Domschke W (2006) Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis* 12: 1068-1083. [IF 3,0]

Maaser C, Kannengiesser K, Kucharzik T (2006) Role of the melanocortin system in inflammation. *Ann N Y Acad Sci* 1072: 123-134. [IF 2,0]

Maaser C, Kannengiesser K, Specht C, Lügering A, Brzoska T, Luger TA, Domschke W, Kucharzik T (2006) Crucial role of the melanocortin receptor MC1R in experimental colitis. *Gut* 55: 1415-1422. [IF 7,7]

Heidemann J, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C (2006) Intestinal microvascular endothelium and innate immunity in inflammatory bowel disease: a second line of defense? *Infect Immun* 74: 5425-5432. [IF 3,9]

Heidemann J, Binion DG, Domschke W and Kucharzik T (2006) Antiangiogenic therapy in human gastrointestinal malignancies. *Gut* 55:1497-1511. [IF 7,7]

Heidemann J, Maaser C, Lügering A, Spahn TW, Zimmer KP, Herbst H, Rafiee P, Domschke W, Krieglstein CF, Binion DG, Kucharzik T (2006) Expression of vascular cell adhesion molecule-1 (CD 106) in normal and neoplastic human esophageal squamous epithelium. *Int J Oncol* 28: 77-85. [IF 2,7]

Lebedez P, Heidemann J, Lügering A, Riedel S, Herbst H, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C (2006) Gastric epithelial expression of macrophage migration inhibitory factor is not altered by *Helicobacter pylori* infection in humans. *Helicobacter* 11: 258-265. [IF 2,6]

Spahn TW, Muller MK, Domschke W, Kucharzik T (2006) Role of lymphotoxins in the development of Peyer's patches and mesenteric lymph nodes: Relevance to intestinal inflammation and treatment. *Ann N Y Acad Sci* 1072: 187-193. [IF 2,0]

Domagk D, Fegeler W, Conrad B, Menzel J, Domschke W, Kucharzik T

(2006) Biliary tract candidiasis: diagnostic and therapeutic approaches in a case series. Am J Gastroenterol 101: 2530-2536. [IF 5,1]

Domagk D, Menzel J, Seidel M, Ullerich H, Pohle T, Heinecke A, Domschke W, Kucharzik T (2006) Endoluminal gastroplasty (Endo-Cinch) versus endoscopic polymer implantation (Enteryx) for treatment of gastroesophageal reflux disease: 6-month results of a prospective, randomized trial. Am J Gastroenterol 101: 422-430. [IF 5,1]

Kooperationen

Heilmann/ von Eiff/ Becker (Hei2/042/04): Durchführung der Infektionsversuche mit *Yersinia enterocolitica* nach Bestrahlung und Rekonstitution mit unterschiedlichen Lymphozytenpopulationen im S2 Tierstall des Institutes.

Pavenstädt (Pa2/108/04): Charakterisierung des GALT bzw. insbesondere der Cryptopatches + ILF in CXCR3-defizienten Mäusen

Loser/ Beissert (Lo2/065/04): Charakterisierung des GALT in RANKL-transgenen Mäusen

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2006	11.334 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik B
Fachgebiet	Innere Medizin, Gastroenterologie

Teilvorhaben Schae2/026/06

Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis

L. Schaefer (bis 09/2006) / R.M. Schaefer / P. Bruckner

Die Infiltration des Tubulointerstitiums durch Makrophagen stellt die gemeinsame Initialphase der Fibrogenese bei zahlreichen Nierenerkrankungen dar (z.B. Lupus-Nephritis, diabetische Nephropathie). Neben infiltrierenden und residenten Zellen (Tubulusepithelzellen und Fibroblasten) gelten strukturelle Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) heute als wichtige Modulatoren der Inflammation. Vor kurzem konnten wir zeigen, dass das kleine leuzinreiche Matrix-Proteoglycan Biglycan, ein endogener Ligand für die Toll-like Rezeptoren-4 und -2 in Makrophagen ist, und hierdurch proinflammatorische Effekte entfaltet. Ziel unseres Forschungsvorhabens ist die Aufklärung der Mechanismen, durch welche die ECM die Inflammation bei renalen Erkrankungen beeinflusst. In einem experimentellen Modell der Lupus-Nephritis (MRL-Faspr Maus) fanden wir eine Überexpression von Biglycan, Decorin (eine weiteres Matrix-Proteoglycan) und Fibrillin-1 in der Niere, was mit einer Infiltration von Makrophagen assoziiert war. Neben intaktem Fibrillin-1, was in den Lupus-Nieren vermehrt war, fanden sich auch Fibrillin-Fragmente, von den bekannt ist, dass sie chemotaktische Effekte auf Makrophagen entfalten. Im Rahmen dieses Teilprojekts konnten wir zeigen, dass Fibrillin-1 auch bei der diabetischen Nephropathie überexprimiert wird und den Verlauf der Erkrankung akzeleriert. Ferner haben wir die Mechanismen der Fibrillin-1-Überexpression in der Niere untersucht. Dabei fanden wir, dass Decorin durch Bindung an den IGF-I Rezeptor in renalen Fibroblasten und Aktivierung von PI3Kinase, Akt/PKB, mTOR und p70 S6 Kinase die translationale Regulation von Fibrillin-1 verantwortlich ist (Abb.1) und damit inflammatorische Prozesse beeinflusst. Präliminäre Befunde lassen vermuten, dass MMP-9 an der Fragmentierung von Fibrillin-1 beteiligt ist.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B,

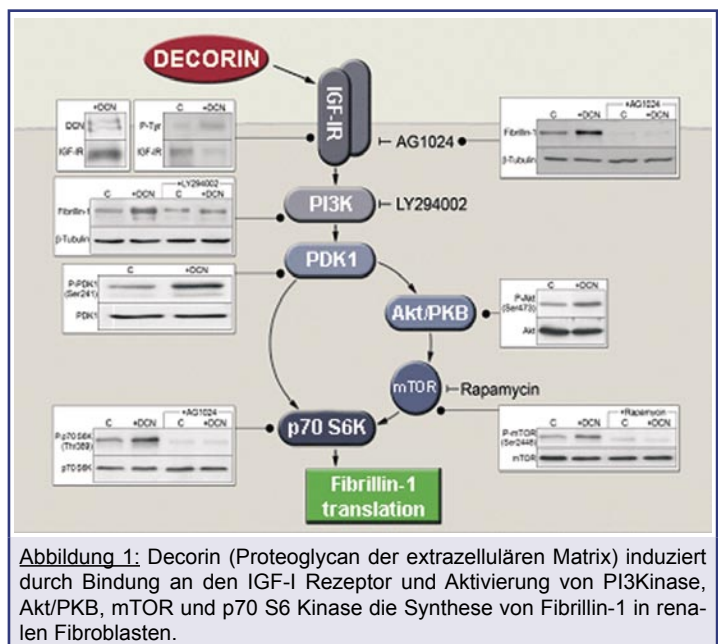


Abbildung 1: Decorin (Proteoglycan der extrazellulären Matrix) induziert durch Bindung an den IGF-I Rezeptor und Aktivierung von PI3Kinase, Akt/PKB, mTOR und p70 S6 Kinase die Synthese von Fibrillin-1 in renalen Fibroblasten.

Reinhardt DP, Hilgers KF (2006) Role of fibrillin-1 for hypertensive and diabetic glomerular disease. Am J Physiol Renal Physiol 290: F1329-F1336. [IF 4,3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Manger B, Mengel E, Schaefer RM (2006) Rheumatologic aspects of lysosomal storage diseases. Clin Rheumatol [Epub ahead of print] [IF 1,3]

Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmeyer C, Breithardt G, Hense HW, Schaefer RM (2006) A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: The Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. Clin Res Cardiol [Epub ahead of print]. [kein IF]

Allen JM, Bateman JF, Hansen U, Wilson R, Bruckner P, Owens RT, Sasaki T, Timpl R, Fitzgerald J (2006) WARP is a novel multimeric component of the chondrocyte pericellular matrix that interacts with perlecan. *J Biol Chem* 281: 7341-7349. [IF 5,9]

Veit G, Hansen U, Keene DR, Bruckner P, Chiquet-Ehrismann R, Chiquet M, Koch M (2006) Collagen XII interacts with avian tenascin-X through its NC3 domain. *J Biol Chem* 281: 27461-27470. [IF 5,9]

Opolka A, Ratzinger S, Schubert T, Spiegel HU, Grifka J, Bruckner P, Probst A, Grassel S (2006) Collagen IX is indispensable for timely maturation of cartilage during fracture repair in mice. *Matrix Biol*, Epub ahead of print. [IF 4,5]

Hansen U, Hussain M, Villone D, Herrmann M, Robenek H, Peters G, Sinha B, Bruckner P (2006) The anchorless adhesin Eap (extracellular adherence protein) from *Staphylococcus aureus* selectively recognizes extracellular matrix aggregates but binds promiscuously to monomeric matrix macromolecules. *Matrix Biol* 25: 252-260. [IF 4,5]

Kooperationen

Prof. Pavenstädt, Einfluss von BGN auf Podozyten der Niere;

Prof. Roth, Analyse von Makrophagen bei murinen Modellen renaler Erkrankungen;

Dr. J. Stypmann, Kleintier-Sono- & Echokardiographie.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf nach Frankfurt angenommen#	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492, A2, B9,B10	265.197 €
Preise	Hugo Schlottmüller Preis der Deutschen Gesellschaft für Sepsis 2006	

IZKF Förderung	
Personal	2 BAT IIa/2, 1 SHK
Sachmittel 2006	23.0000 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik D, Physiologische Chemie und Pathobiochemie
Fachgebiet	Innere Medizin

Teilvorhaben wird nach Berufung von Prof. L. Schaefer nach Frankfurt von den beiden anderen Projektleitern fortgeführt.

Teilvorhaben Stei2/027/06

Molekulare Mechanismen der neurogenen Entzündung

M. Steinhoff / T. Luger

We investigated agonist-induced trafficking of the Somatostatin-Receptor 1 (sst1). Sst1 is present intracellularly and at the cell surface. To investigate sst1 trafficking, rat sst1 tagged with epitope was expressed in rat insulinoma cells 1046-38 (RIN-1046-38) and tracked by antibody labeling. Confocal microscopic analysis revealed colocalization of intracellularly localized rat sst1-HSV with Rab5a-GFP and Rab11a-GFP, indicating the distribution of the receptor in endocytotic and recycling organelles. Somatostatin-14 induced internalization of cell-surface receptors and reduction of binding sites on the cell surface. It also stimulated recruitment of intracellular sst1-HSV to the plasma membrane. Confocal analysis of sst1-HSV revealed that the receptor was initially transported within superficial vesicles. Prolonged stimulation of the cells with the peptide agonist induced intracellular accumulation of somatostatin-14. Since the number of cell-surface binding sites did not change during prolonged stimulation, somatostatin-14 was internalized through a dynamic process of continuous endocytosis, recycling and recruitment of intracellularly present sst1-HSV. Accumulated somatostatin-14 bypassed degradation via the endosomal-lysosomal route and was instead rapidly released as intact and biologically active somatostatin-14. Our results show for the first time that sst1 mediates a dynamic process of endocytosis, recycling, and re-endocytosis of its cognate ligand.

We also investigate how G protein-coupled receptors (GPCRs) recycle and resensitize. The mechanisms are only poorly understood. We demonstrated a new process by which an endopeptidase, endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1), regulates resensitization of the substance P (SP) or neurokinin 1 receptor (NK1R). In vitro we showed that SP and NK1R traffic to acidified endosomes, where ECE-1 degrades SP to promote dissociation of the NK1R from β -arrestins. The NK1R, freed from SP and β -arrestins, quickly recycles and resensitizes. This mechanism controls resensitization of receptors for several neuropeptides that are ECE-1 substrates including SP and CGRP. The discovery that ECE-1 regulates recy-

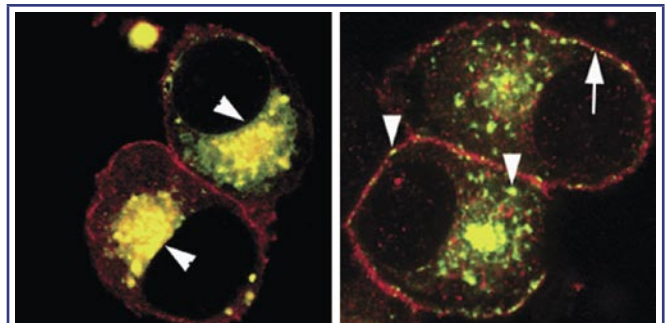


Abbildung 1: Subcellular location of sst1. Cells expressing sst1-HSV transfected with Rab5a-EGFP (left) or Rab11a-EGFP (right) were stained for sst1-HSV. (left) intracellular located sst1-HSV is partially colocalized with the marker protein for early endosomes (Rab5a). (right) intracellular located sst1-HSV is partially colocalized with a marker protein for recycling vesicles (Rab11a). Intracellular located sst1-HSV is distributed in the endocytotic and recycling pathway of the cells.

cling and resensitization of GPCRs establishes a new function of intracellular endopeptidases in the regulation of NK1R-mediated processes such as inflammation, pain and psychiatric disorders.

Finally, we further determined how PAR-2 is involved in visceral pain, and that PAR-4 also contributes to pain control and regulation.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Cottrell GS, Padilla B, Pikios S, Roosterman D, Steinhoff M, Gehring D, Grady EF, Bunnett NW (2006) Ubiquitin-dependent down-regulation of the neurokinin-1 receptor. *J Biol Chem*. [IF 5,9]

Kindt F, Wiegand S, Loser C, Nilles M, Niemeier V, Hsu SY, Steinhoff M, Kummer W, Gieler U, Haberberger RV (2006) Intermedin: A Skin Peptide that Is Downregulated in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*. [IF 4,4]

Moormann C, Artuc M, Pohl E, Varga G, Buddenkotte J, Vergnolle N, Brehler R, Henz BM, Schneider SW, Luger TA, Steinhoff M (2006) Functional characterization and expression analysis of the proteinase-activated receptor-2 in human cutaneous mast cells. *J Invest Dermatol* 126: 746-755. [IF 4,4]

Obreja O, Rukwied R, Steinhoff M, Schmelz M (2006) Neurogenic components of trypsin- and thrombin-induced inflammation in rat skin, in vivo. *Exp Dermatol* 15: 58-65. [IF 2,1]

Roosterman D, Kreuzer OJ, Brune N, Cottrell GS, Bunnett NW, Meyerhof W, Steinhoff M (2006) Agonist-induced endocytosis of rat somatostatin receptor 1. *Endocrinology*. [IF 5,0]

Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Aleenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B (2006) IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117: 411-417. [IF 7,7]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Homey B, Steinhoff M, Ruzicka T, Leung DY (2006) Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 118: 178-189. [IF 7,7]

Ikoma A, Steinhoff M, Stander S, Yosipovitch G, Schmelz M (2006) The neurobiology of itch. *Nat Rev Neurosci* 7: 535-547. [IF 21,0]

Paus R, Schmelz M, Biro T, Steinhoff M (2006) Frontiers in pruritus research: scratching the brain for more effective itch therapy. *J Clin Invest* 116: 1174-1186. [IF 15,1]

Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M (2006) Neuronal control of skin function: The skin as a neuroimmun-endocrine organ. *Physiol Rev* 86: 1309-1379. [IF 28,7]

Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T (2006) Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 126: 1705-1718. [IF 4,4]

Steinhoff M, Steinhoff A, Homey B, Luger TA, Schneider SW (2006) Role of vasculature in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118: 190-197. [IF 7,7]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Emmert S, Steinhoff M, Gunzl HJ, Runger TM (2006) [Persistent plaque on the back and right upper arm. Latent syphilis (lues III) with tubero-ulcero-serpiginous plaque]. *J Dtsch Dermatol Ges* 4: 156-159. [kein IF]

Iosub R, Klug J, Fijak M, Schneider E, Frohlich S, Blumbach K, Wenemuth G, Sommerhoff C, Steinhoff M, Meinhardt A (2006) Development of testicular inflammation in the rat involves activation of proteinase-activated receptor-2. *J Pathol* 208: 686-698. [IF 6,2]

Holzhausen M, Spolidorio LC, Ellen RP, Jobin MC, Steinhoff M, Andrade-Gordon P, Vergnolle N (2006) Protease-activated receptor-2 activation: A major role in the pathogenesis of porphyromonas gingivalis

infection. *Am J Pathol* 168: 1189-1199. [IF 5,8]

Goerge T, Barg A, Schnaeker EM, Poppelmann B, Shpacovitch V, Rattenholl A, Maaser C, Luger TA, Steinhoff M, Schneider SW (2006) Tumor-derived matrix metalloproteinase-1 targets endothelial proteinase-activated receptor 1 promoting endothelial cell activation. *Cancer Res* 66: 7766-7774. [IF 7,6]

Kooperationen

Prof. Dr. Pape, Physiologie: Ca-abhängiges Signalling von Neuropeptidrezeptoren.

Prof. Dr. Beissert, Hautklinik: Neuropeptidregulation auf dendritischen Zellen.

Prof. Dr. Pavenstädt, Nephrologie: CCR-10 in der Haut.

Prof. Dr. Dr. Thanos, Augenklinik: PAR Rezeptoren und Angiogenese bei Augenerkrankungen.

Prof. Sunderkötter, Dr. Ehrchen, Hautklinik: PAR Rezeptoren und Leishmaniasis.

Prof. Serve, PD Müller-Tidow, Hämatologie/Onkologie: GPCRs und wnt Signalling.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene	2 SFB-Projekte	152.786 €
Drittmittel (p.a.)	DFG, Ste 1014/3-1	115.642 €
Preise	Forschungspreis Rosacea Foundation 2006, Preis der Deutschen Gesellschaft für Dermatologie	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2006	15.000 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Hautklinik
Fachgebiet	Dermatologie, Neuroimmunologie

Teilvorhaben Lud2/032/06

Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA Viren

S. Ludwig

RNA Viren wie Influenza Viren oder Reoviren können sich in Zellen, welche Raf-, Sos-, oder Ras-transformiert sind, effektiver vermehren und diese auch selektiv zerstören. Medizinisch ist dies von großer Relevanz, da diese onkolytischen Viren und abgeleitete Varianten geeignet sind, um therapeutisch Tumorzellen zu zerstören. Für die selektive Vermehrungsfähigkeit der Viren scheint eine durch Ras/Raf Signaling vermittelte Inaktivierung der antiviral wirkenden dsRNA-abhängigen Kinase PKR eine entscheidende Rolle zu spielen. Allerdings ist der molekulare Mechanismus der von einer aktivierten Sos/Ras/Raf Kaskade schließlich zur Inhibition von PKR führt, derzeit noch vollkommen unverstanden. Um die molekularen Vorgänge besser zu verstehen interessierten uns hier vor allem die Signalwege, welche durch das Virus induziert

werden, die aber gleichzeitig eine Rolle in der Onkogenese spielen können. Der Fokus lag hierbei auf der bereits erwähnten Ras-aktivierten klassischen MAP Kinase Kaskade, insbesondere der MAPK aktivierten Proteinkinase 3pK/MK-3, sowie auf PI3 Kinase, welche ebenfalls über Ras aktiviert wird und für das Zellüberleben eine entscheidende Rolle spielt. Darüber hinaus haben wir uns p38 MAP Kinase und NF-kappaB abhängigen Signalwegen gewidmet.

Bezüglich einer Rolle der PI3K in der Influenza Virus Replikation konnten bereits zwei Manuskripte im Antragszeitraum publiziert werden, die zeigen dass diese Kinase multiple Funktionen in der infizierten Zelle hat (Ehrhardt et al. 2006, Ehrhardt et al. 2007). Auch konnte zur Rolle des NF-kappaB Signalweges interessante

mechanistische Zusammenhänge in Bezug auf die virale Apoptoseregulation aufgeklärt werden (Mazur et al. 2007). Zur Rolle des p38 MAPK- und NF-kappaB-abhängigen virusinduzierten Genexpression wurden in Zusammenarbeit mit J Roth, Inst. für Exp. Dermatologie, bereits cDNA Microarray Analysen in Signalweg-manipulierten Zellen abgeschlossen, die sich derzeit in der bioinformatischen Auswertung befinden, u.a. vergleichend mit anderen im Antragszeitraum aufgeklärten globalen Genexpressionsprofilen (Viemann et al. 2007). Schließlich konnten kürzlich MK-2 und 3pK/MK-3 defiziente Zellen erhalten werden und es gelang, die Kinase 3pK/MK-3 erfolgreich durch siRNA auszuschalten. Diese Ansätze erlauben es nun, die Rolle dieser MAPK abhängigen Proteinkinasen für das onkolytische Potential von Influenza Viren detailliert zu untersuchen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Ehrhardt C, Marjuki H, Wolff T, Nürnberg B, Planz O, Pleschka S, Ludwig S (2006) Bivalent role of the phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) during influenza virus infection and host cell defense. *Cell Microbiol* 8: 1336-1348. [IF 6,3]

Marjuki H, Alam M I, Ehrhardt C, Wagner R, Planz O, Klenk H-D, Ludwig S, Pleschka S (2006) Membrane accumulation of Influenza A virus hemagglutinin triggers nuclear export of the viral genome via PKC-alpha mediated activation of ERK signaling. *J Biol Chem* 281: 16707-16715. [IF 5,9]

Ehrhardt C, Schmolke M, Matzke A, Knoblauch A, Will C, Wixler V, Ludwig S (2006) Polyethylenimine, a cost-effective transfection reagent. *Signal Transduction* 6: 179-184. [kein IF]

Ludwig S, Pleschka S, Planz O, Wolff T (2006) Ringing the alarm bells: Signalling and apoptosis in influenza virus infected cells. (Invited review) *Cell Microbiol* 8: 375-386. [IF 6,3]

Kooperationen

Genexpressionsanalysen in proinflammatorisch aktivierten oder Pathogen-infizierten Endothelzellen Zusammenarbeit mit D. Viemann/J. Roth/D. Föll (F02/005/06)

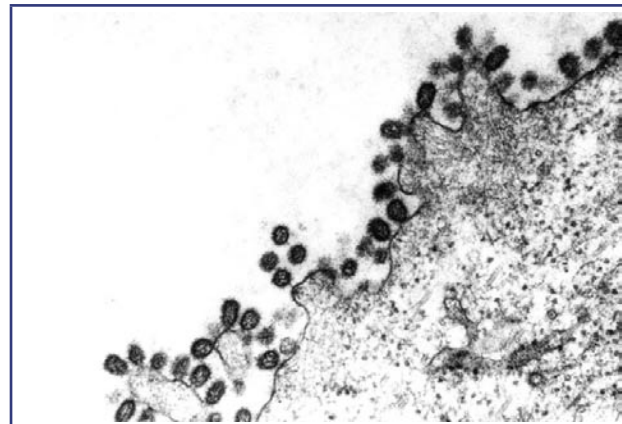


Abbildung 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme hochpathogener aviärer Influenza A Viren, die eine infizierte Zelle verlassen..

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, A17	96.061 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2006	16.500 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Klinische Virologie (ZMBE)
Fachgebiet	Virologie, Onkologie

Teilvorhaben Ser2/038/06

JAK-STAT Signaltransduktion in der leukämischen Transformation- Rolle von SOCS1 als konditionelles Onkogen

H. Serve / C. Brandts

Zu den genetischen Ursachen der akuten myeloischen Leukämie (AML) gehören aktivierende Mutationen von Rezeptortyrosinkinasen. Am häufigsten finden sich Tandemduplikationen in der Rezeptortyrosinkinase Flt3, welche Flt3-ITD genannt werden und transformierende Eigenschaften aufweisen. Ziel dieses Forschungsprojektes ist die molekulare Charakterisierung der Interaktion zwischen der onkogenen Rezeptortyrosinkinase Flt3-ITD, STAT-Proteinen und ihrer negativen Regulatoren, den SOCS-Proteinen.

Im Rahmen des Projektes wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. SRC- und JAK-Kinasen sind für die Flt3-ITD-vermittelte STAT5-Phosphorylierung nicht notwendig. Zunächst wurden Experimente mit zahlreichen verfügbaren chemischen SRC- und JAK-Kinase-Inhibitoren durchgeführt. Diese zeigten nur einen minimalen Einfluss auf die Flt3-ITD vermittelte Phosphorylierung von STAT5. In knock-out-Zellsystemen für einzelne Src-Familienmitglieder, als für JAK2 und TYK2 wurde ebenfalls kein Einfluss auf die STAT5-Phosphorylierung beobachtet. Dies legt

nahe, dass die Phosphorylierung und Aktivierung von STAT5 durch Flt3-ITD unabhängig von SRC- und JAK-Kinasen erfolgt.

2. SOCS1 hemmt die IL3-vermittelte aber nicht die Flt3-ITD-vermittelte Proliferation. Überexpression von SOCS1 hatte keinen Einfluss auf das Flt3-ITD-abhängige Zellwachstum. Im Gegensatz dazu führte SOCS1-Überexpression zu einer deutlichen Hemmung IL3-vermittelter Proliferation. Diese Versuche, die derzeit auch in primären Mausknorpelmarkzellen durchgeführt werden, belegen eine selektive Inhibition durch SOCS1. In biochemischen Untersuchungen zeigte sich eine Hemmung der IL3-abhängigen STAT5-Phosphorylierung durch SOCS1-Überexpression, während SOCS1 keinen Einfluss auf die Flt3-ITD-vermittelte STAT5-Phosphorylierung zeigte.
3. STAT5 wird durch Flt3 direkt phosphoryliert. In vitro Kinase-Assays mit aufgereinigtem rekombinanten Flt3 und STAT5 zeigte eine Phosphorylierung von STAT5 an Tyrosin 694, einer funktionell relevanten Phosphorylierungsstelle. Zusammenfassend

ergibt sich hieraus ein mechanistisches Modell, welches in Abbildung 1 dargestellt ist.

4. **Kompartiment-spezifische Signale von Flt3-ITD: Aktivierung von STAT5 durch das Endoplasmatische Retikulum.** Wir konnten zeigen dass Flt3-ITD qualitativ divergierende Signale von unterschiedlichen subzellulären Kompartments sendet. Von der Zelloberfläche aus führt Flt3-ITD, ähnlich zu Wildtyp-Flt3, zu einer Aktivierung von MAPK und PI3-K-Signalwegen. Im Gegensatz dazu wird STAT5 selektiv durch Flt3-ITD aktiviert aber nicht durch den Liganden-stimulierten Wildtyp-Flt3-Rezeptor. Die Behandlung mit Tunicamycin oder Brefeldin A verhindert die Oberflächenexpression von Flt3-ITD durch Retention im Endoplasmatischen Retikulum; hierdurch kommt es zu einer starken Aktivierung von STAT5 und Verlust der MAPK- und PI3-K-Aktivierung. Ausschließlich Membran-gebundenes Flt3-ITD dagegen vermag kaum STAT5 zu aktivieren. Diese Daten belegen qualitativ unterschiedliche Signalkaskaden abhängig von der subzellulären Lokalisation der onkogenen Rezeptortyrosinkinase Flt3-ITD.

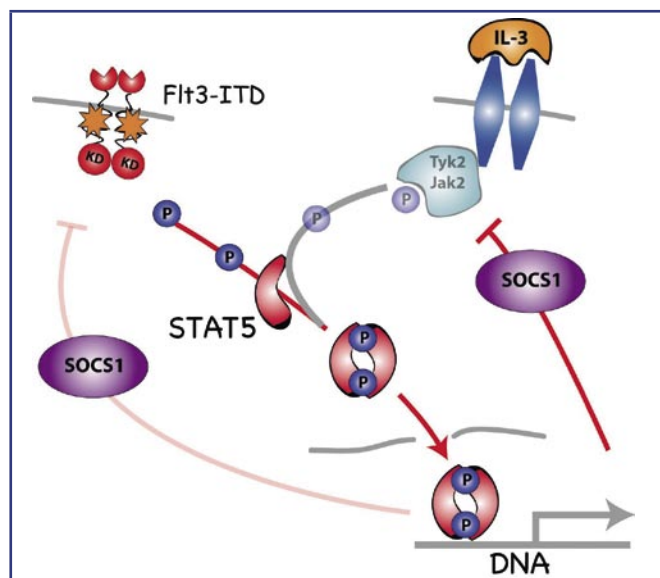


Abbildung 1: SOCS-Proteine hemmen die IL3-vermittelte, aber nicht die Flt3-ITD-vermittelte STAT5-Aktivierung. Die Aktivierung von STAT5 durch Flt3-ITD oder IL3 führt zur Expression von STAT5-Zielgenen, darunter SOCS1. Die Expression von SOCS1 führt zur Inhibition der JAK-Kinasen, welches die IL3-vermittelte STAT5-Phosphorylierung verhindert. Da Flt3-ITD unabhängig von JAK-Kinasen direkt STAT5 phosphoryliert führt die Expression von SOCS1 hier nicht zu einer Inhibition..

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Tickenbrock L, Schwable J, Strey A, Sargin B, Hehn S, Baas M, Choudhary C, Gerke V, Berdel WE, Muller-Tidow C, Serve H (2006) Wnt signaling regulates transendothelial migration of monocytes. *J Leukoc Biol* 79: 1306-1313. [IF 4,6]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Tickenbrock L, Muller-Tidow C, Berdel WE, Serve H (2006) Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 11: 153-165. [kein IF]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Bisping G, Kropff M, Wenning D, Dreyer B, Bessonov S, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Stelljes M, Scheffold C, Muller-Tidow C, Liebisch P, Lang N, Tchinda J, Serve HL, Mesters RM, Berdel WE, Kienast J (2006) Targeting receptor kinases by a novel indolinone derivative in multiple myeloma: abrogation of stroma-derived interleukin-6 secretion and induction of apoptosis in cytogenetically defined subgroups. *Blood* 107: 2079-2089. [IF 10,1]

Albrecht O, Serve H, Tchinda J, Zuhlsdorf M, Buchner T, Bremer C, Parwaresch R, Berdel WE (2006) Acute myeloid leukemia presenting with a uterus tumor. *Ann Hematol* 85: 58-59. [IF 2,2]

Becker JC, Muller-Tidow C, Serve H, Domschke W, Pohle T (2006) Role of receptor tyrosine kinases in gastric cancer: new targets for a selective therapy. *World J Gastroenterol* 12: 3297-3305. [kein IF]

Becker JC, Muller-Tidow C, Stolte M, Fujimori T, Tidow N, Ilea AM, Brandts C, Tickenbrock L, Serve H, Berdel WE, Domschke W, Pohle T (2006) Acetylsalicylic acid enhances antiproliferative effects of the EGFR inhibitor gefitinib in the absence of activating mutations in gastric cancer. *Int J Oncol* 29: 615-623. [IF 2,7]

Buchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J, Schnittger S, Kern W, Tchinda J, Reichle A, Lengfelder E, Staib P, Ludwig WD, Aul C, Eimermacher H, Balleisen L, Sauerland MC, Heinecke A, Wormann B, Hiddemann W (2006) Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 24: 2480-2489. [IF 11,8]

Heidel F, Solem FK, Breitenbuecher F, Lipka DB, Kasper S, Thiede MH, Brandts C, Serve H, Roesel J, Giles F, Feldman E, Ehninger G, Schiller GJ, Nimer S, Stone RM, Wang Y, Kindler T, Cohen PS, Huber C, Fischer T (2006) Clinical resistance to the kinase inhibitor PKC412 in acute myeloid leukemia by mutation of Asn-676 in the FLT3 tyrosine kinase domain. *Blood* 107: 293-300. [IF 10,1]

Kulimova E, Oelmann E, Bisping G, Kienast J, Mesters RM, Schwable J, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Steffen B, Brandts C, Muller-Tidow, Kolkmeier A, Buchner T, Serve H, Berdel WE. (2006) Growth inhibition and induction of apoptosis in acute myeloid leukemia cells by new indolinone derivatives targeting fibroblast growth factor, platelet-derived growth factor, and vascular endothelial growth factor receptors. *Mol Cancer Ther* 12 3105-3112. [IF 5,2]

Saussele S, Adam K, Hochhaus A, Bene MC, Buchner T, Burnett A, Finazzi G, Fonatsch C, Gluckman E, Gokbuget N, Grimwade DJ, Haferlach T, Hallek M, Hasford J, Hoelzer D, Ljungman P, Niederwieser D, Serve H, Simonsson B, de Witte TJ, Hehlmann R. (2006) European LeukemiaNet. Clinical research at the European LeukemiaNet. *Dtsch Med Wochenschr* 131(43): 2423-2426. [IF 0,7]

Kooperationen

In Zusammenarbeit mit Prof. Volker Gerke wurden wichtige Untersuchungen zur Migration von Monozyten als auch Imaging-Studien zur intrazellulären Lokalisation von Proteinen durchgeführt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W3 Ruf nach Erlangen (Serve)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, EU, Krebshilfe, etc.)	274.838 €
Preise	Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie 2006	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2006	24.000 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Innere Medizin, Onkologie

Mechanismen der Apoptose-Induktion durch *Staphylococcus aureus* bei Leukozyten und Endothelzellen

B. Sinha / B. Haslinger-Löffler

Staphylococcus aureus ist ein häufiger bakterieller Infektionserreger, der schwere Krankheitsbilder, wie Endokarditis, Peritonitis und Sepsis, auslösen kann. Dabei wird der Verlauf einer Infektion wesentlich auf zellulärer Ebene bestimmt. Endothel- und Mesothelzellen kleiden die Gefäße bzw. die serösen Höhlen im Körper aus, kommen dadurch in direkten Kontakt mit den Erregern und tragen wesentlich zur Abwehr bei; können bei Infektionen jedoch auch geschädigt werden. *S. aureus* besitzt eine Vielzahl von Zellwandbestandteilen, sowie Oberflächen- und sezernierten Proteinen, die größtenteils als Virulenzfaktoren beschrieben wurden. Es ist jedoch noch weitgehend unklar, welche Virulenzfaktoren bzw. die Kombination von Virulenzfaktoren die Etablierung einer endovaskulären Infektion bedingen. Wir identifizierten *S. aureus* α -Hämolysin (α -Toxin), ein porenbildendes Toxin, als wesentlichen Faktor, der unterschiedliche Formen von Zelltod auslösen kann. Bei Leukozyten induzieren schon niedrige Dosen von α -Toxin Apoptose, die über den mitochondrialen Signaltransduktionsweg und Caspase-Aktivierung vermittelt wird. Endothel- und Mesothelzellen waren jedoch unempfindlich gegenüber gereinigtem α -Toxin. Die meisten *S. aureus*-Stämme können an Endothel- und Mesothelzellen adhären, die Zellen invadieren und teilweise intrazellulär persistieren. Je nach Ausstattung eines Stammes mit Virulenzfaktoren kann es zu unterschiedlichen Infektionsverläufen kommen (s. Abb. 1). Einige *S. aureus*-Stämme zeigten eine intrazelluläre Persistenz ohne die Vitalität der Zelle zu beeinflussen (i), wohingegen einzelne *S. aureus*-Stämme mit einem stark invasivem und hämolysierenden (α -Toxin produzierenden) Phänotyp proinflammatorische Zellantworten (Expression von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen) gefolgt von zytotoxischen Effekten hervorriefen (ii). Der Zelltod war Caspase-unabhängig, wies jedoch sowohl apoptotische als auch nekrotische Merkmale auf. Zudem gab es Hinweise, dass Endothel- und Mesothelzellen als nicht-professionelle Phagozyten Staphylokokken auch abbauen können (iii). Inwieweit neben α -Toxin weitere Virulenzfaktoren an den proinflammatorischen und zytotoxischen Effekten beteiligt sind, wird weiter untersucht.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Haslinger-Löffler B, Wagner B, Bruck M, Strangfeld K, Grundmeier M, Fischer U, Volker W, Peters G, Schulze-Osthoff K, Sinha B (2006) *Staphylococcus aureus* induces caspase-independent cell death in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 70: 1089-1098. [IF 4,9]

Kerdudou S, Laschke M, Sinha B, Preissner K, Menger M, Herrmann M (2006) Fibronectin binding proteins contribute to the adherence of *Staphylococcus aureus* to intact endothelium in vivo. *Thromb Haemost* 96: 183-189. [IF 3,1]

Schröder A, Schröder B, Roppenser B, Linder S, Sinha B, Fässler R, Aepfelbacher M (2006) *Staphylococcus aureus* fibronectin binding protein A induces motile attachment sites and complex actin remodelling in living endothelial cells. *Mol Biol Cell* 17: 5198-5210. [IF 6,5]

Werbeck C, Becker K, Mellmann A., Juuti KM, Peters G, Kuusela PI, Friedrich A, Sinha B (2006) spa type, SCCmec I and expression of PIs are determinants of reduced cellular invasiveness of MRSA isolates. *J Infect Dis* (in press). [IF 5,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Hansen U, Hussain M, Villone D, Herrmann M, Robeneck H, Peters G, Sinha B, Bruckner P (2006) The anchorless adhesin Eap (extracellular adherence protein) from *Staphylococcus aureus* selectively recognizes extracellular matrix aggregates but binds promiscuously to monomeric matrix macromolecules. *Matrix Biol* 25: 252-260. [IF 4,5]

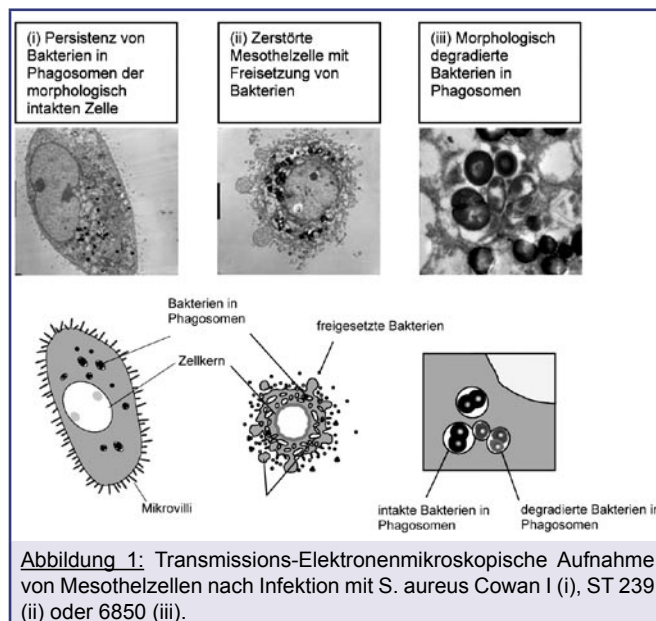


Abbildung 1: Transmissions-Elektronenmikroskopische Aufnahme von Mesothelzellen nach Infektion mit *S. aureus* Cowan I (i), ST 239 (ii) oder 6850 (iii).

Kooperationen

Endothelzell-Linien-Charakterisierung: V. Gerke (Med. Biochemie, ZMBE);

Endothelzell-Antwort nach Infektion mit *S. aureus*: M. Schmolke, S. Ludwig, J. Roth (Mol. Virologie, ZMBE; Exp. Dermatologie).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf nach Würzburg angenommen (Sinha) [#]	
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, SFB 492)	188.439 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT IVb
Sachmittel 2006	20.000 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

[#] Teilvorhaben wird von Frau Haslinger-Löffler allein fortgeführt.

3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Teilvorhaben Tha3/005/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten

S. Thanos

Die Arbeitsgruppe etablierte ein organotypisches *in vitro* Kulturmodell, um axonale Regeneration in der Retina erwachsener Tiere zu untersuchen. Das erste Ziel war eine proteomische Analyse der regenerierenden Retina, um regenerationspezifische Proteine zu identifizieren. Um dieses Ziel zu erreichen wurde angenommen, dass mit dem Einschalten und Fortschreiten des axonalen Wachstums auch diffusible Wachstumsfaktoren aus der Retina in das Kulturmedium übergehen und dort analysiert werden können. Zu diesem Zweck wurde der Kulturüberstand entnommen, über geeignete molekulare Filter konzentriert und proteomisch in 2D-Gelen aufgetrennt. Als Kontrollen wurde Überstände von nicht regenerierenden Retinaexplantaten genommen. Ein Interspezies-Vergleich wurde zwischen Ratten- und Affenretina durchgeführt. Wir fanden in allen Proben Proteine im Überstand. Allerdings wiesen die Überstände aus der regenerierenden Retina beider Spezies eine Reihe von Spots auf, die wir mit MALDI-MS als Kristalline der Familie Beta-b identifizierten. Insbesondere traten Isoformen von Beta-b-2 (Crybb2) auf, so dass dieses Protein kloniert wurde und mit verschiedenen Techniken bezüglich seiner Wirkung auf die Regeneration analysiert wurde.

Zunächst wurde immunhistochemisch die Expression von Crybb2 untersucht und herausgefunden, dass es in Ganglienzellen und wachsenden Axonen sowie in kultivierten Nervenzellen aus Retina (Abb. 1) und Hippocampus exprimiert wird. Eine Überexpression eines mit dem Crybb2-Gen hergestellten Plasmids führte zum Auswachsen von neuronalen Fortsätzen. Dieses Neuritenwachstums konnte mit Hilfe von Antikörpern gegen das Beta-Crystallin blockiert werden. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das GFP-markierte Crybb-2-Protein in neuronalen Zellen wiederaufgenommen wird, was wir mittels live-imaging bewerkstelligen könnten. Diese Arbeiten zeigten zum ersten Mal, dass lösliche Wachstumsfaktoren in die Umgebung von regenerierendem Nervengewebe sekretiert und wieder aufgenommen werden können (Liedtke et al., 2007). Neben dem Crybb-2 wurde auch Crybb-3 als regenerationspezifisch identifiziert. Seine Rolle wird zur Zeit untersucht. Außerdem wird zur Zeit eine *in vivo* Studie mit dem Crybb-2-Gen durchgeführt, mit dem Ziel eine *in vivo* Gentherapie verletzter Nervenzellen zu erreichen.

Als zweites Ziel des Projektes wurde eine genomische Analyse der regenerierenden Retina anvisiert. Nach erfolgter Verletzung des Sehnervs *in vivo* wurden Explantate *in vitro* kultiviert, so dass sie entweder regenerieren oder nicht regenerieren durften. Nach Quantifizierung der Regeneration von Axonen wurde die mRNA isoliert und für Mikroarray-Analysen verwendet. Nach der Vorlage der Pools von hoch- und herunterregulierten Genen pro Gruppe (Kontrolle, Verletzung *in vivo*, Kultur ohne Regeneration, Kultur mit Regeneration) wurden diejenigen Gene identifiziert, die im sukzessiven Vergleich der Gruppen, nur im regenerierenden Gewebe hochreguliert werden. Einige Genprodukte wurden mittels Immunhistochemie in Bezug auf ihre zelluläre Lokalisation analysiert, während andere anhand bibliographischer Daten bestimmten retinalen Zellen zugeordnet wurden (Liedtke et al., 2006). Die Rolle dieser Proteine wird zur Zeit auf funktioneller Ebene sowohl *in vitro* als auch *in vivo* untersucht (Transfektionen, Gentherapie nach Sehnervenverletzung).

Als drittes Ziel wurde die Rolle von GAP-43 anvisiert. Wir identifi-

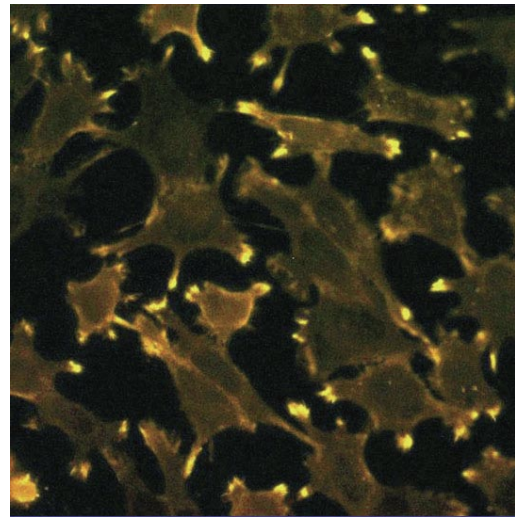


Abbildung 1: Fluoreszenzaufnahme von Beta-crystallin in einer Zelllinie aus retinalen Ganglienzellen (RGC-5). Crystallin wird vorwiegend in den Ausläufern der Zellen exprimiert (Filopodien und Lamellipodien), die als Initialstrukturen der Bildung von Wachstumskegeln gelten.

zierten mittels der proteomischen und genomischen Analyse des retinalen Gewebes ein Schlüsselprotein (Trax), dass die Expression von GAP-43 reguliert und somit eine wichtige Rolle bei der axonalen Regeneration spielt (Schröder et al., MS in Vorbereitung). Trax (Translin-associated factor-X) ist ein DNA-bindendes Protein, dem man eine regulatorische Rolle zuschreibt. Durch siRNA-Techniken wurde Trax selektiv ausgeschaltet und es kam zu einer Hochregulation des nachgeschalteten GAP-43. Auf der anderen Seite führte Überexpression von Trax zur Herunterregulation von GAP-43. Auf funktioneller Ebene zeigte die Regulation von Trax eine erhöhte Regeneration bei Ausschaltung des Gens und eine Regenerationsunterdrückung bei Hochregulation des Gens.

Somit sind die Ziele dieses Projektes in vollem Umfang erreicht worden und es sind neue Gene und Genprodukte identifiziert worden, die das axonale Wachstum in der Retina und in restlichen ZNS lenken können.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Lasseck J, Koenig S, Thanos S (2007) Regeneration of retinal ganglion cell axons in organ culture is increased in rats with hereditary buphthalmos. *Exp Eye Res*, in press. [IF 2,7]

Liedtke T, Schwamborn JC, Schroeder U, Thanos S (2007) Elongation of axons during regeneration involves retinal crystallin beta b-2 (crybb2). *Mol Cell Proteomics*, in press. [IF 9,9]

Stupp T, Naskar R, Thanos S (2007) Growth-associated protein-43 expression in the lens of rats and primates. *Neuroreport* 18: 7-11. [IF 2,0]

Liedtke T, Naskar R, Eisenacher M, Thanos S (2007) Transformation of adult retina from the regenerative to the axonogenesis state activates specific genes in various subsets of neurons and glial cells. *Glia* 55(2): 189-201. [IF 4,3]

Meyer-Rüsenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S (2006) Patholo-

gical changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, E-version. [IF 1,5]

Naskar R, Thanos S (2006) Retinal gene profiling in a hereditary rodent model of elevated intraocular pressure. Mol Vis 12: 1199-1210. [IF 2,2]

Heiduschka P, Fischer D, Thanos S (2005) Recovery of visual evoked potentials after regeneration of cut retinal ganglion cell axons within the ascending visual pathway in adult rats. Restor Neurol Neurosci 23(5-6): 303-312. [IF 1,8]

Stupp T, Pavlidis M, Busse H, Thanos S (2005) Lens epithelium supports axonal regeneration of retinal ganglion cells in a coculture model in vitro. Exp Eye Res 81(5): 530-538. [IF 2,7]

Thanos S, Naskar R (2004) Correlation between retinal ganglion cell death and chronically developing inherited glaucoma in a new rat mutant. Exp Eye Res 79(1): 119-129. [IF 2,7]

Schuetz E, Thanos S (2004) Neuro-glial interactions in the adult rat retina after reaxotomy of ganglion cells: Examination of neuron survival and phagocytic microglia using fluorescent tracers. Brain Res Bull 62(5): 391-396. [IF 2,5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Thanos S (2006) The 'free-floating' retina epoch: New models for new scopes. Ophthalmic Res 38(5): 261-262. [IF 0,9]

Pavlidis M, Stupp T, Hummeke M, Thanos S (2006) Morphometric examination of human and monkey retinal ganglion cells within the papillomacular area. Retina 26(4): 445-453. [IF 1,3]

Pavlidis M, Stupp T, Georgalas I, Georgiadou E, Moschos M, Thanos S (2006) Intraocular pressure changes during high-altitude acclimatization. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244(3): 298-304. [IF 1,5]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	8
	Habilitationen	2
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		10
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Th 386/16-1	17.622 €
Preise	Forschungsförderpreis der DOG 2005 (20.000 €)	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2
Sachmittel 2006	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Augenheilkunde, Abt. Experimentelle Ophthalmologie
Fachgebiet	Experimentelle Ophthalmologie

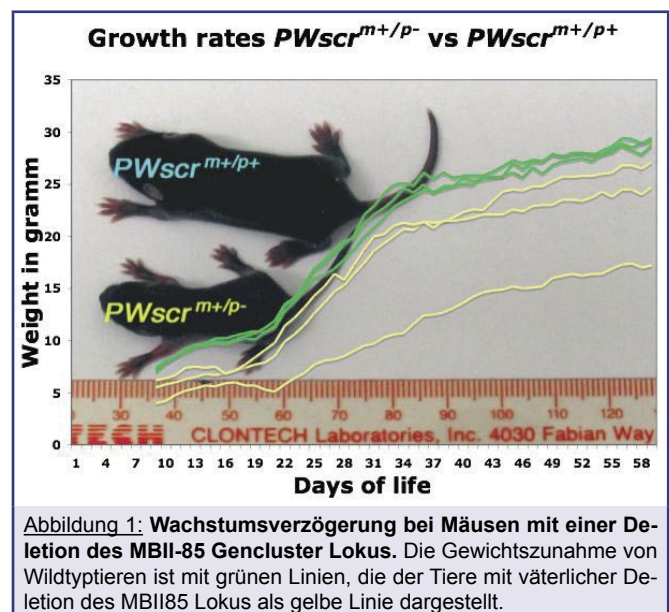
Teilvorhaben Bro3/054/04 - SCHLUSSBERICHT

Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen

J. Brosius / B. Skryabin

Das menschliche Prader-Willi Syndrom (PWS) ist eine komplexe, väterlich vererbte neurogenetische Funktionsstörung mit einem Vorkommen von einem Fall auf 15 000. PWS ist charakterisiert durch verminderte fetale Aktivität, Fettleibigkeit, Entwicklungsverzögerung, muskuläre Hypotonie und hypogonadotropischen Hypogonadismus (MIM 176270). Der genetische Locus, verantwortlich für die Entstehung von PWS, beinhaltet mehrere Gene auf dem proximalen langen Arm des väterlichen Chromosoms 15. Verschiedene Tiermodelle für PWS wurden entwickelt und alle beeinflussen imprinting Gene der PWS - Region in dem korrespondierenden Mausechromosom 7C. Das Hauptziel dieses Projektes war die gerichtete Elimination des Clusters der snoRNA MB II-52 Gene und die Deletion des snoRNA MBI-36 Gens. Aufgrund der Tatsache, daß HBII-52 snoRNA bei dem Prader-Willi Syndrom nicht die Hauptrolle spielt (Runte, M., 2005), haben wir unsere Strategie dahingehend geändert nun in Analogie den MBII-85 snoRNA Gencluster zu entfernen. Dieser befindet sich in der Nähe des MBII-52 Genclusters. Mit Hilfe des "Chromosome engineering" sind wir unserem Ziel sehr nahe gekommen, die gesamte Anhäufung der MBII-85 Gene in der Maus zu deletieren.

Mäuse, die das mütterlich vererbte Allel $PWScr^{m-/p+}$ (welches die Deletion des MBII-85 Genclusters enthält) tragen, können nicht von Wildtypmäusen unterschieden werden. Solche, die das väterlich vererbte $PWScr^{m+/p+}$ Allel tragen, zeigen durchweg ein vermindertes Größenwachstum (Abb. 1) ohne embryonale oder frühe postnatale Letalität. Hierbei handelt es sich um das erste Bei-



spiel eines vielzelligen Organismus mit einer genetischen Deletion einer C/D Box snoRNA, welche zu einem ausgeprägten Phänotyp führt. Targeting der MBI-36 snoRNA führte nicht zu einem offensichtlichen Phänotyp. Die MBI-36 snoRNA ist im zweiten Intron des Serotonin 5HT_{2C} Rezeptorgens lokalisiert. Mäuse mit einer

Deletion von MBI-36 zeigen weder abnormales Splicing noch abnormale Editierung der 5HT2C mRNA. Die genau Untersuchung der MBII-85 und MBI-36 snoRNA targeted Mäuse folgt.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Aufgrund der Tatsache, daß HBII-52 snoRNA bei dem Prader-Willi Syndrom nicht die Hauptrolle spielt (Runte, M., 2005), haben wir unsere Strategie dahingehend geändert nun in Analogie das MBII-85 snoRNA Gencluster zu entfernen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Ludwig A, Rozhdestvensky TS, Kuryshv VY, Schmitz J, Brosius J (2005) An unusual primate locus that attracted two independent Alu insertions and facilitates their transcription. J Mol Biol 350: 200-214. [IF 5,2]

Kondrashov AV, Kieffmann M, Ebnet K, Khanam T, Muddashetty RS, Brosius J (2005) Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly(A)-binding protein (PABP). J Mol Biol 353: 88-103. [IF 5,2]

Khanam T, Rozhdestvensky TS, Bundman M, Galiveti CR, Handel S, Sukonina V, Jordan U, Brosius J, Skryabin BV (2006) Two primate-specific small non-protein-coding RNAs in transgenic mice: Neuronal expression, subcellular localization and binding partners. Nucleic Acids Res, in press. [IF 7,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Kriegs JO, Churakov G, Kieffmann M, Jordan U, Brosius J, Schmitz J. (2006) Retroposed elements as archives for the evolutionary history of placental mammals. PLoS Biol 4: e91. [IF14,7]

Muslimov IA, Iacoangeli A, Brosius J, Tiedge H (2006) Spatial codes in dendritic BC1 RNA. J Cell Biol 175: 427-439. [IF 11,6]

Zemann A, op de Bekke A, Kieffmann M, Brosius J, Schmitz J (2006) Evolution of small nucleolar RNAs in nematodes. Nucleic Acids Res 34: 2676-2685. [IF 7,3]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	0
	Dissertationen	0
	Habilitationen	0
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, NGFN, EU)	307.605 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	2 BAT Vb
Sachmittel 2006	13.500 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulare Neurobiologie

Teilvorhaben Küh3/064/04

Analyse des reziproken Assembly/Disassembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1

J. Kühn

Das Forschungsvorhaben befasst sich mit der Analyse der Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) im peripheren Nervengewebe. Hierzu setzen wir ein Organmodell ein, das auf Trigeminalexplantaten vom Huhn basiert. In der zurückliegenden Förderperiode lag der Schwerpunkt der Untersuchungen auf der Untersuchung der retrograden Virusausbreitung im Trigeminalexplantat nach selektivem Viruseintritt in distale Axone. Zum Monitoring der Virusausbreitung in intakten Kulturen wurden replikationskompetente HSV-1-Mutanten eingesetzt, die extragenisch EGFP (Enhanced Green Fluorescent Protein) unter der Kontrolle des ubiquitären Cytomegalovirus-Immediate Early (CMV-IE)-Promotors bzw. eines HSV-1 Early/Late (E/L)-Promotors exprimieren. Die Auswertung von Infektionsexperimenten in Anwesenheit von Aciclovir zeigte, dass sich eine effiziente Reporterproteinexpression sowohl unter Kontrolle des CMV-IE- als auch des HSV-1-E/L-Promotors in Neuronen erreichen lässt. Nach synchronisiertem Viruseintritt in distale Axone kommt es im Vergleich zu permanenten und primären Zellkulturen zu einem deutlich anderen Infektionsverlauf mit einer langanhaltenden Zunahme der kumulativen Zahl EGFP-positiver Neuronen sowohl unter CMV-IE- (Abb. 1A) als auch HSV-1-E/L-Promotorkontrolle (Abb. 1B). Trotz ausgeprägter Unterschiede in der Zahl positiver Neuronen ist die Kinetik der Reporterproteinexpression in individuellen Explantatkulturen fast identisch (Abb. 1C). Die Überprüfung der Kinetik des retrograden axonalen Transports von HSV-1 im Organmodell mittels Real Time-PCR und Infectious Centre Assay ergab, dass HSV-

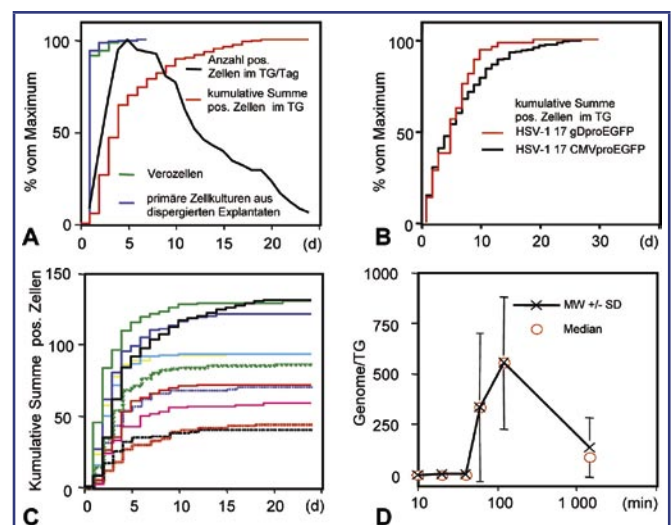


Abbildung 1: Retrograde Ausbreitung von HSV-1 in Trigeminalexplantaten.

A: Kinetik der Reporter-Proteinexpression im TG-Explantat und in Monolayerkulturen (CMV-IE-Promotor); **B:** Vergleich der Reporter-Proteinexpression unter CMV-IE und HSV-1 E/L-Promotorkontrolle; **C:** Expressionskinetik individueller TG-Explantate (CMV-IE-Promotor); **D:** Quantifizierung des retrograden axonalen Transports von HSV-1 mittels Real-Time-PCR.

1 in Übereinstimmung mit Literaturdaten das Ganglion innerhalb weniger Stunden, d.h. über schnellen axonalen Transport erreicht (Abb. 1D). Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Infektionsmodus und der Ort des Viruseintritts den weiteren Verlauf der HSV-1-Infektion in sensorischen Neuronen entscheidend beeinflusst. Nach Viruseintritt in distale Axone kann HSV-1 in einem transkriptionell inaktiven Zustand, vermutlich innerhalb des Neuronsoma, persistieren. Der Übergang in einen transkriptionell aktiven Zustand wird durch trophische Faktoren beeinflusst (Daten nicht gezeigt) und variiert hinsichtlich seines Zeitpunkts stark zwischen individuellen sensorischen Neuronen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Shahin V, Hafezi W, Oberleithner H, Ludwig Y, Windoffer B, Schillers H, Kühn JE (2006) The genome of HSV-1 translocates through the nuclear pore as a condensed rod-like structure. J Cell Sci 119: 23–30. [IF 6,5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Kooperationen

Methodische Kooperationen bestehen mit den Teilprojekten Si2/048/04 (Sinha, Peters, Heilmann), Hei2/042/04 (Heilmann, von Eiff, Becker) und Tha3/005/04 (Thanos).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	-
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2006	17.500 €
Förderdauer	6/2004 - 10/2007 [#]
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie - Klinische Virologie
Fachgebiet	Klinische Virologie

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung nach Einreichung eines DFG-Antrages.

Teilvorhaben Kne3/074/04 - **SCHLUSSBERICHT** Dopaminerge Lernverstärkung

S. Knecht / C. Breitenstein

Ausgangspunkt dieses Projektes war unsere Beobachtung, dass wir durch die Gabe der Dopaminvorstufe Levodopa Lernen signifikant verbessern können. Das Projekt hatte daher zum Ziel, eine Kombination aus massiertem Training und dopaminergen Neuro-modulation zur Klinikreife zu bringen. In den einzelnen Teilprojekten wurde folgenden Fragen nachgegangen:

1) In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 100 gesunden Probanden wurden verschiedene Aufmerksamkeits- oder belohnungsmodulierende Substanzen im Hinblick auf ihr lernförderndes Potential überprüft. Hier zeigte sich, dass eine tonische Erhöhung der dopaminergen Neurotransmission durch Gabe eines Dopaminagonisten (0.1 mg Pergolid) den Lernerfolg im Vergleich zu einer Placebo-Bedingung signifikant verschlechterte (Breitenstein/Korsukewitz et al., 2006). Dies zeigt, dass eine dopaminerge Lernverbesserung in einer erhöhten phasischen Ausschüttung des Dopamins aus den präsynaptischen Vesikeln begründet ist. Dieser präsynaptische dopaminerge Effekt ist Rezeptorunabhängig und kann folglich nicht von Dopaminagonisten simuliert werden. Zur dopaminergen Lernförderung im klinischen Setting gibt es somit derzeit keine Alternative zur Gabe von Levodopa.

2) Zur Differenzierung weiterer beteiligter Mechanismen der dopaminergen Lernförderung, wie Belohnungseffekte oder Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses, wurde in der unter Punkt 1 genannten Studie mit 100 gesunden Probanden auch die lernfördernde Wirkung der aufmerksamkeitsfördernden Substanz Modafinil überprüft. Im Vergleich zur Placebogruppe war kein Lernvorteil unter Modafinil feststellbar. Dies legt nahe, dass die dopaminerge Lernförderung unter Levodopa über das interne Belohnungssystem (phasische Dopaminsignale) vermittelt wird und eine pharmakologische unspezifische Erhöhung der Aufmerksamkeit den gewünschten Effekt nicht erzielt.

3) In einer Pilotstudie mit 6 Alzheimer Patienten wurde der lern- und gedächtnisfördernde Effekt einer einmaligen Gabe von Levodopa (100 mg Levodopa + 25 mg Benserazid) im Vergleich zu Placebo in einem randomisierten doppelblinden crossover Design überprüft. Fünf der sechs Alzheimer Patienten schnitten nach Gabe von Levodopa besser in einem Wortlisten-Lerntest ab als nach Gabe des Placebo. Es liegen somit erste Hinweise für die Wirksamkeit von Levodopa bei der Behandlung kognitiver Defizite im Rahmen der Alzheimer Erkrankung vor. Dieses Pilotprojekt wurde inzwischen in ein Teilprojekt eines BMBF-Verbundprojektes (Sprecher: Prof. Dr. med. Stefan Knecht; Förderkennzeichen: BMBF: 01GW0520) überführt.

4) Zur Klärung der Rolle zellulärer Faktoren wurde ein Tiermodell zum visuell-räumlichen Lernen (radial maze) entwickelt und am Institut für Pharmakologie (Frau Prof. Winterhoff) etabliert. Nach zweiwöchiger täglicher Levodopagabe gepaart mit Verhaltenstraining zeigten die Ratten eine signifikant verbesserte Langzeit-Behaltensleistung im Vergleich zu Placebo-behandelten Versuchstieren. Die direkte Gabe eines Nervenwachstumsfaktors (G-CSF) förderte ebenfalls die unmittelbare und verzögerte Behaltensleistung. In einem Folgeprojekt soll jetzt der Frage nachgegangen werden, ob Levodopa auch die Neurogenese fördert.

5) Mittels molekularer Bildgebung ([¹¹C]raclopride Positronen-Emissionstomographie) konnten wir in einem Gemeinschaftsprojekt mit Frau Dr. Flöel (damals am NIH in Bethesda, USA) zeigen, dass die exogene Gabe von Levodopa beim Menschen nur bei gleichzeitigem Training, und nicht unter Ruhebedingungen, zu einer erhöhten Dopaminausschüttung in aufgabenrelevanten Gehirnstrukturen führt (Flöel et al, 2006). Das Ausmaß der Lernverbesserung nach Levodopagabe war dabei mit dem Dopaminanstieg in lernkritischen Gehirnarealen korreliert. In weiteren

Gemeinschaftsprojekten mit Frau Dr. Flöel konnten wir zeigen, dass die motorische Neugedächtnisbildung auch bei Patienten mit Schlaganfall durch eine einmalige Prämedikation mit Levodopa verbessert werden kann (Flöel et al., 2005d).

6) Auf der Suche nach nicht-pharmakologischen, d.h. endogenen Alternativen der Lernförderung überprüften wir in einer weiteren Studie, ob eine einmalige sportliche Intervention vor einer Lernaufgabe zu einer besseren Gedächtnisleistung führt (Winter/Breitenstein et al., 2006). Dazu nahmen 26 junge gesunde Probanden an einer randomisierten cross-over Studie mit drei verschiedenen Bedingungen (15 min entspannt sitzen, 40 min moderat joggen, 2 x 3 min sprinten bis zur Erschöpfung) teil. Die Lernleistung wurde durch den Erwerb eines Miniatur-Lexikons operationalisiert und direkt nach dem Lernen, eine Woche und acht bis zehn Monate später erfasst. Die Lernkurve war nach der Sprint-Bedingung am steilsten und auch die Behaltensleistung nach einer Woche war am besten in dieser Bedingung. Die Lernleistung korrelierte dabei mit den peripher gemessenen Dopamin-, Adrenalin- und BDNF-Spiegeln. In Folgeprojekten überprüfen wir derzeit die klinische Anwendbarkeit einer sportlichen Intervention zwecks Lernförderung bei Erwachsenen mit einer Aufmerksamkeitsstörung.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Winter B*, Breitenstein C*, Mooren, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, Krueger K, Fromme A, Korsukewitz C, Floel A, Knecht S (2007) High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem*, Epub ahead of print. [IF 4,1] * geteilte Erstautorenschaft.

Breitenstein* C, Korsukewitz* C, Floel A, Kretzschmar T, Diederich K, Knecht S (2006) Tonic dopaminergic stimulation impairs associative learning in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 31: 2552-2564. [IF 5,4] * geteilte Erstautorenschaft

Breitenstein C, Floel A, Korsukewitz C, Wailke S, Bushuven S, Knecht S (2006) A shift of paradigm: From noradrenergic to dopaminergic modulation of learning. *J Neurol Sci* 25: 42-47. [IF 2,0]

Floel A, Garraux G, Xu B, Breitenstein C, Knecht S, Herscovitch, P, Cohen LG. (2006) Levodopa increases memory encoding and dopamine release in the striatum in the elderly. *Neurobiol Aging*, Epub ahead of print. [IF 5,3]

Schomacher M, Baumgaertner A, Winter B, Lohmann H, Dobel C, Wedler K, Abel S, Knecht S, Breitenstein C (2006). Erste Ergebnisse zur Effektivität eines intensiven und hochfrequent repetitiven Benenn- und Konversationstrainings bei Aphasie. *Forum Logopädie* 20: 22-28. [kein IF]

Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster AF, Sommer J, Wolbers T, Knecht S (2005) Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *Neuroimage* 25: 958-968. [IF 5,3]

Floel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic influences on formation of

a motor memory. *Ann Neurol* 58: 121-130. [IF 7,6]

Floel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 65: 472-474. [IF 4,9]

Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Wailke S, Kamping S, Floel A, Zwitterlood P, Ringelstein EB (2004) Levodopa: Faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 56: 20-26. [IF 4,9]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2006

Korsukewitz C, Breitenstein C, Schomacher M, Knecht S (2006) Pharmakologische Zusatzbehandlung in der Aphasiotherapie: Status quo und Perspektiven. *Nervenarzt* 77: 403-415. [IF 0,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Ringelstein EB, Knecht S (2006) Hypertension and the management of stroke risk. *Deutsches Ärzteblatt* 103: 1906-1912. [kein IF]

Ritter MA, Frese A, Dziewas R, Knecht S, Evers S. (2006) Treatment of cremaster synkinesias with botulinum toxin A: a video case report. *Mov Disord* 21: 1787-8. [IF 2,8]

Kooperationen

Prof. Michael Heneka: Neuroneogenese: Nutzung des Laser-Capture-Mikroskops

Prof. Christo Pantev: Kooperation zu neurophysiologischen Korrelaten der dopaminergen Lernverstärkung: Teilprojekt mit Magnetoenzephalographie im Rahmen eines von der Volkswagen Stiftung geförderten Verbundprojektes

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	3
	Dissertationen	11
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		11
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (BMBF, EU, VW-Stiftung)	149.572 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1,5 BAT IIa
Sachmittel 2006	7.928 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Teilvorhaben Ker3/086/04 - **SCHLUSSBERICHT****Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose**

C. Kerkhoff

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste chronische Entzündung des Zentralen Nervensystems (ZNS) in Europa. Im Durchschnitt findet sich ein Patient auf 1000 Einwohner. Die charakteristische Zerstörung der Myelinscheiden in MS-Plaques basiert dabei auf einer chronischen Entzündungsreaktion, in der Entzündung und Entmarkung das wesentliche pathologische Korrelat in den schubhaften Phasen der Erkrankung darstellen. Nach gängigen Konzepten stellt die MS eine T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung dar, bei der vererbte sowie Umweltfaktoren eine große Rolle spielen. Darüber hinaus wird aber auch eine direkte Auslösung der MS durch endogene Retroviren diskutiert.

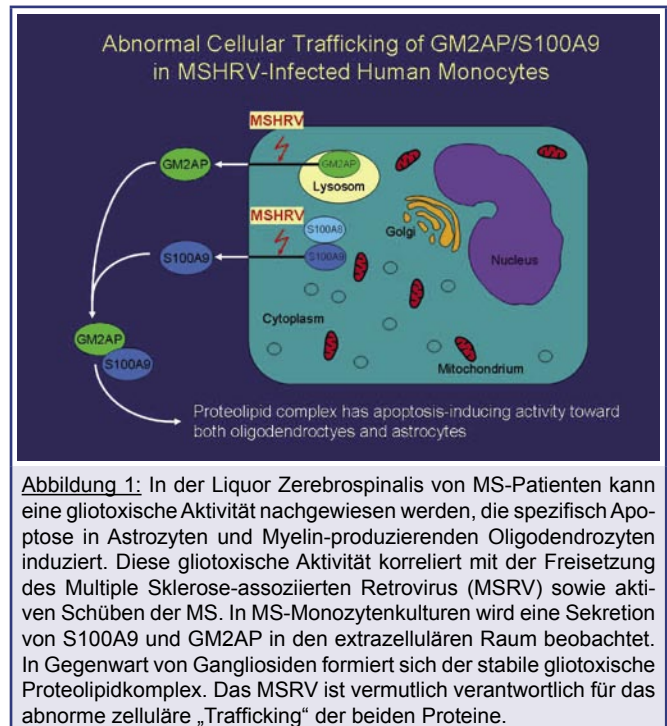
Endogene retrovirale Sequenzen (ERV) sind integrierte Bestandteile des Genoms und stellen etwa 8% der gesamten genomischen DNA des Menschen dar. Aufgrund ihrer Eigenschaften als eine Art Provirus sind zwei Modelle für eine Pathogenese vorstellbar, einerseits die mobile Insertion von ERV in ein Wirtsgen oder nahe diesem und damit dessen Funktionsänderung, andererseits die Expression von endogenen retroviralen Proteinen, welche als Autoantigen oder Superantigen fungieren können. Für beide Modelle gibt es bereits bei der Systemischen Lupus erythematodes (SLE) experimentell belegte Zusammenhänge.

Für die MS wird eine Rolle des MS-assoziierten Retrovirus (MSRV) in der Pathogenese diskutiert. Diese Einschätzung basiert dabei auf dem Nachweis von MSRV in MS-Plaques sowie auf erhöhte MSRV-Proteinspiegel in der Liquor Cerebrospinalis von MS-Patienten während aktiver Schübe. Es wird angenommen, dass MSRV durch bislang unbekannte exogene Faktoren getriggert und über die Formation von Superantigenen eine chronische Entzündungsreaktion im Nervensystem induziert wird, die u.a. zur Zerstörung der Myelinscheiden, dem Charakteristikum der MS, führt.

In den Vorarbeiten zum vorliegenden IZKF-Projekt wurde in der Liquor Cerebrospinalis von MS-Patienten eine gliotoxische Aktivität nachgewiesen, die spezifisch Apoptose in Astrozyten und Myelin-produzierenden Oligodendrozyten induziert. Diese gliotoxische Aktivität korreliert darüber hinaus mit der Freisetzung des MSRV sowie den aktiven Schüben der MS. Der gliotoxische Komplex konnte als ein Proteolipidkomplex aus dem Calcium-bindenden S100-Protein S100A9, dem Koenzym des Gangliosid-Stoffwechsels GM2 Activator Protein (GM2AP) und dem Gangliosid GM2A identifiziert werden.

Die Relevanz des in den Vorarbeiten charakterisierten Proteolipidkomplexes wurde nachgewiesen 1) durch das Auftreten einer multilokularen Disruptur der Blut-Hirnschranke sowie des perivaskulären Zell-tods von Astrozyten nach Injektion des Komplexes in die Hirnventrikel von Lewis-Ratten; 2) durch Korrelation der gliotoxischen Aktivität mit der Freisetzung des MSRV und aktiven Schüben der MS; 3) durch einen Bioassay, in welchem die rekombinanten Komponenten eine konzentrationsabhängige gliotoxische Aktivität hatten. In weitergehenden Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Komponenten des Gliotoxins durch ein abnormes zelluläres Routing von MS-Monozyten/ Makrophagen sezerniert werden (Abb. 1).

Die molekularen Mechanismen, die zu diesem abnormalen zellulären Routing führen, sind unbekannt. Deshalb wurden mittels Gene-Arrays differentiell regulierte Gene in MS- und Kontroll-Monozyten identifiziert. Der MSRV-Status der Proben wurde mittels eines spezifischen ELISA überprüft. Es wurden insgesamt 110 differentiell-regulierte Gene identifiziert, deren n-fold >2.0 oder <0.5



ist. Als Cut-off wurde ein p-Wert von <0.05 definiert. Ein Großteil dieser Kandidaten-Gene konnte anschließend mittels quantitativer PCR verifiziert werden. Derzeit werden diese Kandidaten-Gene bezüglich ihrer diagnostischen Relevanz in einer Serie von Patientenproben analysiert.

Die Aufklärung der molekularen Mechanismen, über welche der gliotoxische Faktor in der Pathogenese der MS involviert ist, ist für das Verständnis des Ablaufs der autodestruktiven Entzündungsreaktion und ihrer möglichen therapeutischen Beeinflussung von größter Bedeutung. Die Identifizierung differentiell-regulierter Gene ist einerseits bedeutsam für die Diagnose der MS und liefert andererseits neue molekulare Targets für eine pharmakologische Intervention. Die Entwicklung von Gliotoxin-spezifischen Antikörpern eröffnet des weiteren neue prognostische Möglichkeiten für Diagnose und Differenzierung von MS-Subtypen. Zur Zeit werden die bislang identifizierten Kandidaten-Gene mittels Überexpressions- und Gene Silencing-Strategien hinsichtlich ihrer molekularen Funktion analysiert.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2004**

Fuellen G, Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) S100A12 gene has been recently lost in rodent evolution. Implications for the proinflammatory axis RAGE/S100A12. OMICS 8: 334-340. [kein IF]

Ghavami S, Kerkhoff C, Los M, Hashemi M, Karami-Tehrani F (2004) Mechanism of apoptosis induced by S100A8/A9 in colon cancer cell lines: The role of ROS and the effect of metal ions. J Leukoc Biol 76:169-175. [IF 4,6]

Kerkhoff C, Nacken W, Czarny M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2005) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. FASEB J 19: 467-469. [IF 7,1]

Nacken W, Mooren FC, Manitz M-P, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C (2005) S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced

calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 37: 124112-124153. [IF 3,9]

Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) The myeloid expressed EF-hand proteins display a diverse pattern of lipid raft association. *FEBS Lett* 572: 289-293. [IF 3,4]

Grote J, König S, Ackermann D, Los M, Sopalla C, Benedyk M, Kerkhoff C (2006) Identification of PARP1/Ku70/Ku80 as transcriptional regulator of S100A9 gene expression. *BMC Molecular Biology* 7: 48. [IF 4,5]

IZKF-relevante Übersichtsartikel seit 2004

Kerkhoff C (2006) Phagocyte-specific S100 proteins are attractive targets to modulate inflammation. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* (Accepted for publication). [kein IF]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Kooperationen

Dr. W. Nacken (Institut für Experimentelle Dermatologie, Münster) ist beteiligt an der Rückkreuzung der S100A9-/- Maus.

PD Dr. D. Kulms (Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten/Ludwig-Boltzmann-Institut, Münster) ist beteiligt an den Untersuchungen zum molekularen Mechanismus der Gliotoxin-induzierten Apoptose.

Prof. Dr. R. Kiefer (Klinik und Poliklinik für Neurologie) ist beteiligt an den Arbeiten zu den Gliazellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	0
	Dissertationen	0
	Habilitationen	0
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene	DFG, KE 820/2-2, 2-4	35.613 €
Drittmittel (p.a.)	DFG, KE 820/4-1	16.723 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2006	16.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Immunologie, Biochemie

Teilvorhaben Hen3/003/06

Die Bedeutung der Locus coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung

M. T. Heneka / H.-C. Pape

Die Alzheimer Erkrankung (AD) ist neuropathologisch durch eine fortschreitende Degeneration von Neuronen vor allem im Neocortex und in limbischen Strukturen, durch die Ablagerung von β -amyloid Peptiden (A β) in sogenannten neuritischen Plaques und die intraneuronale Bildung von Neurofibrillen gekennzeichnet. Darüber hinaus findet sich eine neuroinflammatorische Komponente, die durch eine mikro- und astrogliale Aktivierung und die prolongierte Freisetzung inflammatorischer Botenstoffe charakterisiert ist. Die neuroinflammatorischen Prozesse entstehen nicht nur als Folge erster neurodegenerativer Veränderungen, sondern fördern ihrerseits das Fortschreiten der Neurodegeneration durch eine Stimulierung der APP Prozessierung, der Exzitotoxizität und letztlich des neuronalen Zelltods. Klinische Symptome der AD schliessen fortschreitende mnestiche und kognitive Defizite sowie neuropsychiatrische Veränderungen ein. Bereits im Stadium der milden kognitiven Defizite (MCI), einem Vorstadium der AD, tritt zusätzlich zu den beschriebenen strukturellen Veränderungen eine ausgeprägte Degeneration des Locus Coeruleus (LC) auf. Der LC ist ein Kerngebiet im Bereich des Mesencephalons, das über aszendierende Projektionen den Neokortex und das limbische System noradrenerg innerviert. Da Noradrenalin (NA) neben seiner klassischen Rolle als Neurotransmitter auch antiinflammatorisch (Fig. 1) und neuroprotektiv wirkt, wird im vorliegenden Projekt die Hypothese untersucht, dass diese frühzeitige Noradrenalinunterversorgung bestehende neuropathologische Veränderungen potenziert und dem LC Untergang somit eine Schrittmacherfunktion für die AD zukommt.

Amyloid Precursor Protein (APP)/Presenilin 1 (PS1) transgene Mäuse stellen ein etabliertes Tiermodell der AD dar. Diese Tiere werden mit Dopamin- β -Hydroxylase *knock out* (DBHKO) Mäusen sowie mit Noradrenalintransporter *knock out* (NETKO) Mäusen gekreuzt, um die NA Bildung in einem AD Modell einerseits komplett zu supprimieren (APPPS1/DBHKO) oder eine erhöhte NA Konzentration durch Wiederaufnahmehemmung in den genannten Projektionsarealen des LC zu erreichen (APPPS1/NETKO).

Im ersten Jahr der Förderung konnten alle relevanten Mausmodelle in ausreichender Zahl generiert werden. Erste immunhistochemische Analysen zeigen, dass die A β -Deposition in APPPS1/NETKO Tieren im Vergleich zu gleichaltrigen APP/PS1 Tieren vermindert ist. Außerdem sind inflammatorische Marker wie CD11b und GFAP reduziert. Ein gegenteiliger Effekt soll für die APP/PS1 DBH KO Tiere gezeigt werden.

Weiterhin erfolgt eine Untersuchung menstischer und kognitiver Funktionen, bei der zum einen die Aktivität im *open field*-Test, zum anderen die Lernfähigkeit im *eight-arm-maze*-Test analysiert wird. Die Glukoseutilisierung der Tiergruppen wird durch Positronen-Emissions-Tomographie im microPET bestimmt. Außerdem wird der Einfluss von NA auf die APP-Prozessierung und A β -Deposition in allen Tiergruppen untersucht. Derzeit werden Tiere der APPPS1/DBHKO Gruppe in elektrophysiologischen Untersuchungen auf Veränderungen in der Langzeitpotenzierung im Hippocampus getestet. Anschließend ist geplant diese Untersuchung auch an APPPS1/NETKO Mäusen durchzuführen.

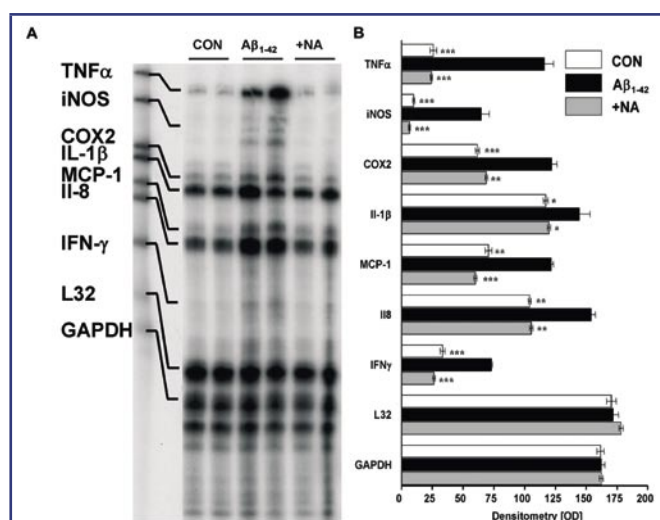


Abbildung 1: Noradrenalin supprimiert Aβ1-42 induzierte Aktivierung primärer muriner Mikroglia

A) Ribonuklease Protektions Assay (RPA) Analyse von Mikroglia unter Kontrollbedingungen (CON) und Stimulation mit Aβ1-42 mit oder ohne Koinkubation von Noradrenalin (NE) für 2 Stunden. Zielgene: Tumor Nekrose Faktor alpha (TNFα), induzierbare Stickoxidsynthase (iNOS), Cyclooxygenase 2 (COX2), Interleukin-1β (IL-1β), Monozyten Chemoattraktantes Protein-1 (MCP-1), Interleukin-8 (IL-8) und Interferon-γ (IFN-γ). L32 und GAPDH wurden als ladungskontrolle verwandt (B) Densitometrische Quantifizierung. Die Daten zeigen einen Mittelwert ±SEM von acht unabhängigen Experimenten. *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, CON, Aβ1-42 vs Aβ1-42.

Zusammenfassend wird die genetische Modulation der NA Level in neocorticalen und limbischen Arealen zur Klärung der Bedeutung der LC Degeneration für die AD beitragen und bei Bestätigung der Hypothese die Möglichkeit einer NA basierten verlaufsmodifizierenden Therapie (z.B. durch pharmakologische NET Inhibition) eröffnen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Wahle T, Thal DR, Sastre M, Rentmeister A, Bogdanovic N, Famulok M, Heneka MT, Walter J (2006) GGA1 is expressed in the human brain and affects the generation of amyloid beta-peptide. *Journal of Neuroscience* 26: 12838-12846. [IF 7,5]

Grommes C, Landreth GE, Sastre M, Beck M, Feinstein DL, Jacobs AH, Schlegel U, Heneka MT (2006) Inhibition of in vivo glioma growth and invasion by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist treatment. *Molecular Pharmacology* 70: 1524-1533. [IF 4,6]

Ambree O, Leimer U, Herring A, Gortz N, Sachser N, Heneka MT, Paulus W, Keyvani K (2006) Reduction of amyloid angiopathy and A beta plaque burden after enriched housing in TgCRND8 mice - Involvement of multiple pathways. *American Journal of Pathology* 169: 544-552. [IF 5,8]

Heneka MT, Ramanathan M, Jacobs AH, Dumitrescu-Ozimek L, Bilkei-Gorzo A, Debeir T, Sastre M, Galldiks N, Zimmer A, Hoehn M, Heiss WD, Klockgether T, Staufenbiel M (2006) Locus Ceruleus degeneration promotes Alzheimer pathogenesis in amyloid precursor protein 23 transgenic mice. *Journal of Neuroscience* 26: 1343-1354. [IF 7,5]

Sastre M, Dewachter I, Rossner S, Bogdanovic N, Rosen E, Borghgraef P, Evert BO, Dumitrescu-Ozimek L, Thal DR, Landreth G, Walter J, Klockgether T, Van Leuven F, Heneka MT (2006) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress beta-secretase gene promoter activity by the activation of PPAR gamma. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 443-448. [IF 10,2]

Hüttmann K, Yilmazer-Hanke D, Seifert G, Schramm J, Pape H-C, Steinhäuser C (2006) Molecular and functional properties of neurons in

the human lateral amygdala. *Mol Cell Neurosci* 31: 210-217. [IF 4,6]

Wernsmann B, Pape H-C, Speckmann E-J, Gorji A (2006) Effect of cortical spreading depression on synaptic transmission of rat hippocampal tissues. *Eur J Neurosci* 23: 1103-1110. [IF 3,9]

Meuth SG, Aller IM, Munsch T, Schuhmacher T, Scheidenbecher T, Meuth P, Kleinschmitz C, Pape H-C, Wiendl H, Wisden W, Budde T (2006) The contribution of TASK-1-containing channels to the function of dorsal lateral geniculate thalamocortical relay neurons. *Mol Pharmacol* 69: 1468-1476. [IF 4,6]

Musset B, Meuth SG, Liu GX, Derst C, Wegner S, Pape H-C, Budde T, Preisig-Müller R, Daut J (2006) Effects of divalent cations and spermine on the K⁺ channel TASK-3 and on the outward current in native thalamic neurons. *J Physiol* 572: 639-657. [IF 4,3]

Muller M, Pape H-C, Speckmann EJ, Gorji A (2006) Effect of eugenol on spreading depression and epileptiform discharges in rat neocortical and hippocampal tissues. *Neuroscience* 140: 743-751. [IF 3,4]

Kanyshkova T, Meuth SG, Meuth P, Munsch T, Ludwig A, Hofmann F, Pape H-C, Budde T (2006) Membrane resting potential of thalamocortical relay neurons is shaped by the interaction among TASK3 and HCN2 channels. *J Neurophysiol* 96: 1517-1529. [IF 3,9]

Sosulina L, Meis S, Seifert G, Steinhäuser C, Pape H-C (2006) Classification of projection neurons and interneurons in the rat lateral amygdala based upon cluster analysis. *Mol Cell Neurosci* 33: 57-67. [IF 4,6]

Kooperationen

Dr. W. Nacken (Institut für Experimentelle Dermatologie, Münster) ist beteiligt an der Rückkreuzung der S100A9^{-/-} Maus.

PD Dr. D. Kulms (Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten/Ludwig-Boltzmann-Institut, Münster) ist beteiligt an den Untersuchungen zum molekularen Mechanismus der Gliotoxin-induzierten Apoptose.

Prof. Dr. R. Kiefer (Klinik und Poliklinik für Neurologie) ist beteiligt an den Arbeiten zu den Gliazellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG)	124.005 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2006	18.500 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k. A.
Beteiligte Institutionen	Klinik für Neurologie, Abt. Molekulare Neurologie; Institut für Physiologie I
Fachgebiet	Neurobiologie

Teilvorhaben You3/016/06

Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die neuronale Genregulation

P. Young

Hereditäre sensible und motorische Neuropathien (HMSN) stellen in der klinischen Neurologie die größte Gruppe erblicher Erkrankungen dar. Zahlreiche HMSN sind gekennzeichnet durch eine primäre Demyelinisierung peripherer Nerven, gefolgt von einer sekundären axonalen Degeneration, welche in ihrem Ausmaß mit dem klinischen Schweregrad der Krankheit korreliert.

Ziel des Projektes ist es daher, die Auswirkungen der primären Demyelinisierung im peripheren Nervensystem auf die Genregulation der betroffenen Neuronen zu untersuchen, um die molekularen Mechanismen der axonalen Degeneration besser zu verstehen. Als Tiermodell der Erkrankung dienen uns zwei Mauslinien mit einer veränderten Gendosis für das periphere Myelinprotein 22 (PMP22), die entsprechende histologische und funktionelle Symptome aufweisen.

Um zu überprüfen, ob die axonale Demyelinisierung mit dem Untergang motorischer Neurone einhergeht, haben wir im Verlauf des Projektes zunächst die Methode des retrograden Fluoreszenz-Labellings korrespondierender Vorderhorn-Neurone des *N. ischiadicus* erfolgreich in Mäusen etabliert.

Durch Anlegen eines Farbstoffkristalls (Di-I) an den proximalen Stumpf des *N. ischiadicus* nach Transsektion des Nerven in vivo und anschließender Entnahme des Rückenmarks am 7. postoperativen Tag konnten wir in seriellen Gefrierschnitten zeigen, dass sich die korrespondierenden Motoneurone des *N. ischiadicus* in der Maus überraschenderweise etwa auf Höhe der Rückenmarksegmente L1-L2 befinden, im Unterschied zur Ratte (L3/L4 - S2). Zusätzlich ergab die fluoreszenzmikroskopische Quantifikation der retrograd markierten Motoneurone in Wildtyp- und PMP22-defizienten Mäusen am postnatalen Tag 60, dass sich die Anzahl der Motoneurone (1194 ± 124 vs. 1184 ± 142) zu diesem Zeitpunkt nicht signifikant unterscheidet. Weitere Analysen an den postnatalen Tagen 4 und 300 sowie an PMP22-überexprimierenden Mäusen werden zur Zeit durchgeführt.

Um die differentielle Genexpression in Vorderhorn-Motoneuronen analysieren zu können, mussten diese zunächst vom umliegenden Gewebe sorgfältig getrennt werden. Wir haben hierzu die Methode der Laser-Mikro-Dissektion (LMD) erfolgreich an Gefrierschnitten des Rückenmarks eingesetzt und konnten hierdurch bereits von insgesamt 15 Tieren zu jeweils 5 vergleichbaren Tiergruppen (Wildtyp, PMP22-defizient, PMP22-Überexpression) ca. 2300 Motoneuronzellen pro Tier isolieren. Diese große Anzahl von insgesamt ca. 35.000 einzeln isolierter Motoneurone stellte sich als erforderlich heraus, um eine ausreichende Menge Zellmaterial pro Tier für die nachfolgende RNA-Gewinnung zu gewährleisten. Die Qualität der aus den gepoolten Motoneuronen pro Tier erhaltenen total-RNA-Proben wurde mittels Agilent-Bioanalyzer-Chips und Bestimmung des RNA-Integritätsmaßes (RIN, RNA integrity number) überprüft. Wir konnten auf diese Weise bereits für jede der 3 Tiergruppen 5 qualitativ und quantitativ geeignete RNA-Proben aus isolierten Motoneuronen gewinnen. Die RNA-Proben wurden in Zusammenarbeit mit dem Team der Integrierten Funktionellen Genomik (IFG) durch RNA-Two-Cycle-Amplifikation für die Genexpressionsanalyse aufgearbeitet und anschließend erfolgreich auf Mouse Genome Chips (Affymetrix 430 array 2.0) mit mehr als 34.000 Transkripten funktionell bekannter Gene hybridisiert. Die

Auslesung der Hybridisierungssignale und eine erste statistische Auswertung lieferte umfangreiches Datenmaterial. Insbesondere haben wir hieraus Kandidatenlisten für eine große Anzahl potentiell differentiell regulierter Gene erhalten. Zur Zeit erfolgt die weitergehende Auswertung nach biologischen Funktionsbereichen der Genprodukte sowie die Verifikation der differentiellen Expression relevanter Kandidatengene mittels Echtzeit-RT-PCR.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2006**

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Atanasoski S, Boller D, De Ventura L, Koegel H, Boentert M, Young P, Werner S, Suter U (2006) Cell cycle inhibitors p21 and p16 are required for the regulation of Schwann cell proliferation. *Glia* 53: 147-157. [IF 4,3]

Dziewas R, Schilling M, Engel P, Boentert M, Hor H, Okegwo A, Luedemann P, Ringelstein EB, Young, P (2006) Treatment of obstructive sleep apnea: Effect on peripheral nerve function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* doi:10.1136/jnnp.2006.102806. [IF 3,1]

Kleffner I, Ringelstein EB, Stupp N, Niederstadt TU, Young P (2006) Neurological picture. Susac's syndrome: Effective combination of immunosuppression and antiplatelet treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1335. [IF 3,1]

Kooperationen

Prof. M. Heneka, Gemeinsame Nutzung des Laser-Mikrodissektions-Mikroskops (Leica).

Prof. S. Thanos, Etablierung des retrograden Fluoreszenz-Labellings von Neuronen in vivo.

Integrierte Funktionelle Genomik (IFG): 2-cycle-Amplifizierung, Hybridisierung, Genexpressionsanalytik (Affymetrix).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 SHK
Sachmittel 2006	24.945 €
Förderdauer	1/2006 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie, Neurobiologie

D. Nachwuchsförderung

Forschungsgruppen | Rotationsstellen | Wissenschaftliche Abschlüsse

1. Forschungsgruppen des IZKF

Nach einer Analyse der ACRC im Jahr 2001 (www.acrc-gu.de/aktuell/00001239.pdf) fehlen im Bereich der späten Postdoc-Förderung (Alter 35-45 Jahre) in Deutschland Fördermöglichkeiten für ambitionierte Wissenschaftler mit hervorragenden Leistungen. Daher gehen die meisten dieser Nachwuchswissenschaftler ins Ausland mit geringer Rückkehrerquote. Das Forschungsgruppen-Konzept des IZKF Münster sieht daher ein Bewerberspektrum für die Gruppenleiterposition in der oben genannten Altersgruppe vor. Forschungsgruppen sind einem Institut oder einer Klinik zugeordnet und arbeiten dort selbständig ohne Rechenschaftspflicht

gegenüber dem Klinikdirektor. Die Gruppenleiter sind im Wesentlichen von Ihren klinischen Verpflichtungen entbunden und können sich so ganz der Forschung widmen. Auf diese Weise erhält die aufnehmende Institution eine aktiv forschende Gruppe und muss im Gegenzug dazu die notwendige Infrastruktur zur Verfügung stellen.

Im Jahr 2006 arbeiteten 4 Forschungsgruppen innerhalb der Schwerpunkte des Zentrums. Sie stellen ihre Ergebnisse aus dem Berichtsjahr im Folgenden dar.

Forschungsgruppe 2 (FG2) - **SCHLUSSBERICHT** Hemisphärenspezialisierung für Sprache

S. Knecht

Im Berichtszeitraum wurden die Ausbildung und Variation der Hemisphären Dominanz bei Kindern und Erwachsenen untersucht. Darüber hinaus wurden methodische Fragen bei der Erstellung von Lateralisationsmaßen in der funktionellen Bildgebung angegangen. Im Einzelnen wurden dabei folgende Themen bearbeitet:

1. Entwicklung der Sprachlateralisation während der Kindheit.

In diesem Projekt wurde mit Hilfe der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie (fTCD) eine neue blutflusssensitive Methode zur Erfassung der Sprachdominanz bei Kindern ab dem Alter von 2,5 Jahren erprobt. Mit der fTCD wurde bei 101 gesunden Kindern die Sprachdominanz erfasst und davon 70 Kinder in einem 1-Jahres-Abstand erneut untersucht. Es wurden die Lateralisationsindizes der Baseline-Untersuchung mit denen der Verlaufuntersuchung verglichen. Dabei zeigte sich in der Gesamtstichprobe eine positiv-gerichtete Veränderung der Lateralisationsindizes, d.h. eine Veränderung in Richtung einer vermehrten Linksdominanz. Die Ergebnisse deuten auf eine zunehmende Sprachlateralisation in Richtung der linken Hirnhälfte. Die Ergebnisse zeigen das Potential der fTCD, entwicklungsplastische Veränderungen im menschlichen Gehirn darzustellen.

2. Strukturelle Korrelate funktioneller Sprachdominanz

In diesem Projekt wurde der Zusammenhang zwischen der morphologischen Asymmetrie von sprachrelevanten Hirnstrukturen und Seite der Sprachdominanz untersucht. Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie wurden mit dem Ansatz der voxel-basierten Morphometrie (VBM) 10 Probanden mit Rechtssprachdominanz („Rechtssprecher“) mit zehn Linkssprecher verglichen. Es zeigte sich, dass das sogenannte Planum temporale, einer Struktur im Temporallappen, keine zur Seite der Sprachdominanz gerichtete Asymmetrie aufwies. Dagegen war die graue Substanz in der Hippokampus-Formation bei den Rechtssprechern ausgeprägter als bei den Linkssprechern. Dies unterstreicht die Bedeutung des Hippokampus bei der Ausbildung der Sprachdominanz.

3. Untersuchung der Robustheit und Reproduzierbarkeit von Lateralisationsmaßen in der funktionellen Magnetresonanztomographie

In der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) werden häufig sogenannte Lateralisationsindizes zur Quantifizierung der Hemisphärenasymmetrie von lateralisierten Hirnfunktionen wie der Sprache eingesetzt. Die Verwendung von derartigen Maßen ist methodisch jedoch nicht unproblematisch. Die Ergebnisse hän-

gen dabei stark von den verwendeten Auswerteparametern in der fMRT ab. In dieser Studie wurden verschiedene Ansätze zur Berechnung des Lateralisationsindex verglichen und dabei die Gütekriterien Robustheit und Reproduzierbarkeit untersucht. Die Stärken und Schwächen sowie die spezifischen Anwendungsfelder der untersuchten Lateralisationsmaße wurden herausgearbeitet.

4. Interhemisphärische Dissoziation von sprachrelevanten Hirnarealen

Sprache wird in einem verzweigten Netzwerk unterschiedlicher Hirnareale verarbeitet. Die intrahemisphärische Aggregation sprachrelevanter Areale ist dabei ein vorrangiges Organisationsprinzip, das eine hohe Effektivität in der Verarbeitung von sprachbezogener neuronaler Aktivität ermöglicht. In der Studie wurde die Variation von diesem Organisationsprinzip untersucht. Durch ein standardisiertes Sprachaktivierungsparadigma konnten in der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) gezeigt werden, dass Sprachareale (Broca- und Wernicke-Areal) interhemisphärisch dissoziieren können. Zusätzliche Untersuchungen zeigten, dass dies eine Variation des Sprachnetzwerkes im Gehirn von Gesunden darstellen kann.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S (2006) Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 15: 1336-43. [IF 5,3]

Duning T, Kloska S, Steinsträter O, Kugel H, Heindel W, Knecht S (2005) Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 64: 548-550. [IF 4,9]

Duning T, Kugel H, Knecht S (2005) Excellent cognitive performance despite massive cerebral white matter changes. *Neuroradiology* 47: 749-752. [IF 1,5]

Floel A, Breitenstein C, Knecht S (2005) Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Bildgebung [Transcranial magnetic stimulation and functional imaging]. *Klin Neuropsych* 36: 165-172. [IF 0,1]

Floel A, Buyx A, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S (2005). Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res* 158: 269-275. [IF 2,9]

Jansen A, Deppe M, Schwindt W, Mohammadi S, Sehlmeier C, Knecht S (2005) Interhemispheric dissociation of language regions in a healthy subject. *Arch Neurol* 63: 1344-1346. [IF 4,9]

Jansen A, Floel A, Menke R, Kanowski M, Knecht S (2005) Dominance for language and spatial processing: limited capacity of a single hemisphere. Neuroreport 16: 1017-1021. [IF 2,0]

Jansen A*, Menke R*, Sommer J, Forster AF, Bruchmann S, Hempelman J, Weber B, Knecht S (2006) The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility. Neuroimage 15: 204-217. [IF 5,3] *geteilte Erstautorenschaft.

Kamping S, Lutkenhoner B, Knecht S (2004) Shifting of cortical somatosensory areas in a man with amelia. Neuroreport 15: 2365-2368 [IF 2,0]

Knecht S, Sommer J, Deppe M, Steinstraeter O. (2005) Scalp position and efficacy of transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 116(8): 1988-1993. [IF 2,6]

Konrad C, Jansen A, Henningsen H., Sommer J, Turski P, Brooks B, Knecht S (2006) Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. Exp Brain Res 172: 361-369. [IF 2,1]

Sommer J, Jansen A, Dräger B, Steinstraeter O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S (2006) Transcranial magnetic stimulation sandwich coil design for a better sham. Clin Neurophysiol 117: 440-446. [IF 2,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	3
	Dissertationen	15
	Habilitationen	2
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		12
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse; siehe TV Kne3/074/04	149.572 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2006	3.546 €
Förderdauer	6/2001 - 5/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Forschungsgruppe 3 (FG3)

Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik

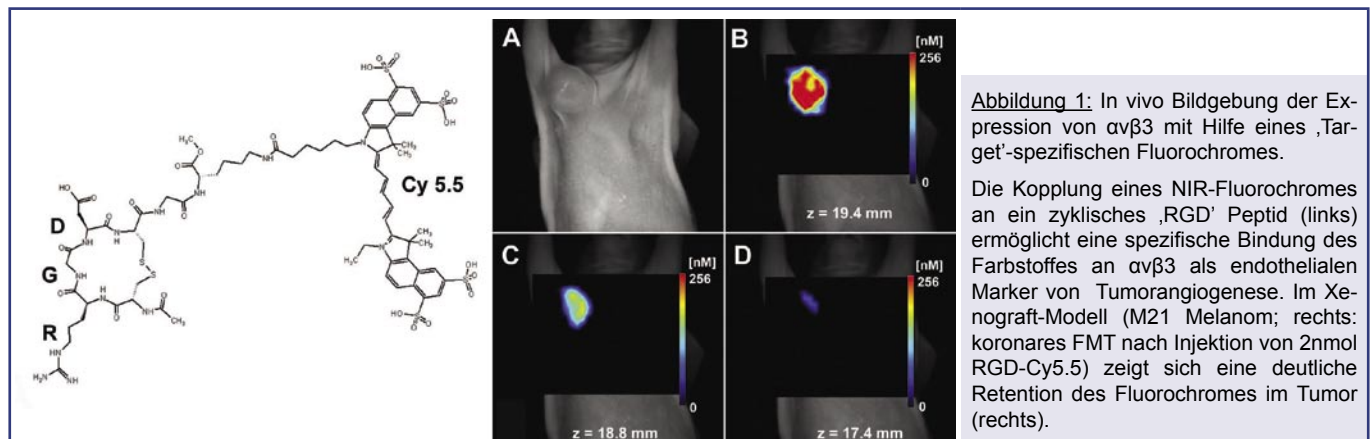
C. Bremer

1) MR-tomographische Untersuchungen zur Angiogenese und anti-angiogener Therapie

In diesem Teilprojekt konnte eine MR tomographische Messmethode etabliert werden, bei der durch die Injektion langzirkulierender, intravasaler Eisenoxide Surrogatparameter der Tumorangiogenese ($\Delta R2^*$ und 'vaskuläre Volumenfraktion') visualisiert und quantifiziert werden können. Durch die Verwendung geeigneter Relaxometriesequenzen kann hierbei die Änderung der $R2$ und $R2^*$ Querrelaxationsparameter gemessen und somit Tumoren mit unterschiedlicher angiogener Aktivität gut unterschieden werden. Diese Technik erlaubt eine frühzeitige Evaluation von Therapieeffekten nach Injektion Tumorendothel-affiner, thrombogener Präparate. Klinisch konnte die Technologie erfolgreich zur Evaluation der Knochenmarksvaskularisation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt werden. Die MRT zeigte dabei eine signifikant höhere vaskuläre Volumenfraktion bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Derzeit erfolgt die Evaluation dieser Messtechnik zur Abschätzung von klinischen Effekten anti-angiogener Therapiestrategien.

2) Zellmarkierung zum MR-tomographischen und optischen 'cell tracking'

Durch Lipofektion lassen sich klinisch zugelassene Eisenpräparate in verschiedenste Tumorzelllinien, Leukozyten und Stammzelllinien (z.B. endotheliale Progenitorzellen) einschleusen und somit für die MRT 'sichtbar' machen. Hierbei kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Zellvitalität (bzw. Zellfunktion) nach Markierung. Mit Hilfe neuer MR-Relaxometriesequenzen, die eine direkte Messung der $T2$ und $T2^*$ Zeiten in vitro und in vivo erlauben, werden derzeit Arbeiten zur Quantifizierung von Fe-markierten Zellen als auch zur Charakterisierung der Eisenverteilung durchgeführt. Die $T2 / T2^*$ Effekte, die durch die Kompartimentalisierung des Fe in Zellen entstehen, lassen eine Unterscheidung zwischen Zellgebundenem und freien Eisen zu. Derzeit wird untersucht, in wie weit ein Homing von Fe-markierten endothelialen Progenitorzellen in Tumoren MR-tomographisch longitudinal verfolgt werden kann. Des Weiteren werden Untersuchungen zur Zellmarkierung mit Fluorochromen (NIR-Farbstoffe) durchgeführt, die potentiell eine sensitivere Zelldetektion sowie eine direkte Korrelation der in vivo



Daten mit fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen ermöglichen.

3) Etablierung optischer Bildgebungsverfahren zur Tumordetektion und -charakterisierung

Optische Verfahren im Nahinfrarot-Bereich weisen eine sehr hohe Sensitivität in für die Detektion von molekularen Tracern in vivo auf. Sowohl die planare Mehrkanal- Reflexionsbildgebung als auch die Fluoreszenz-medierte Tomographie (FMT) als 3-dimensionales, quantitatives optisches Bildgebungsverfahren konnten erfolgreich in der Arbeitsgruppe etabliert werden. Zur Darstellung molekularer Marker der Tumorangiogenese konnte ein zyklisches RGD-Peptid erfolgreich und einen NIR-Fluoreszenzfarbstoff (Cy5.5) gekoppelt werden. Mit diesem Tracer ist eine nicht invasive Bildgebung der Expression von $\alpha v \beta 3$ -Integrinen in Tumor-Xenograft-Modellen möglich (s. Abb.1). Eine Darstellung weiterer Angiogenese – relevanter Targets (z.B. Aminopeptidase N) ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Höltke C, Law M, Wagner S, Breyholz H-J, Kopka K, Bremer C, Schöber O, Schäfers M (2006) Synthesis, in vitro pharmacology and biodistribution studies of new PD 156707 derived ETA receptor radioligands. Bioorg Med Chem 14(6): 1910-1917. [IF 2,3]

Von Wallbrunn A, Hölte C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2006) In vivo imaging of integrin α ph α nbeta(3) expression using fluorescence-mediated tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 28. [IF 3,935]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Albrecht O, Serve H, Tchinda J, Büchner T, Bremer C, Parwaresch R, Berdel WE (2006) Acute Myeloid Leukemia presenting with a Uterus Tumor. Ann Hematol. 85(1): 58-59. [IF 2,2]

Kooperationen

Prof. Dr. M. Schäfers, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin: Gemeinsame Entwicklung Target-spezifischer Kontrastmittel; gegenseitige Nutzung von etablierten Tiermodellen; gemeinsame Nutzung von vorhandenen Bildgebungs-Ressourcen (PET, MRT, NIRF).

Priv. Doz. Dr. G. Theilmeier, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin: Gemeinsame Nutzung von etablierten Tiermodellen; Nutzung von vorhandenen Bildgebungs-Ressourcen (MRT, NIRF, Konfokalmikroskopie).

Prof. Dr. J. Roth, Institut für Experimentelle Dermatologie: Entwicklung von cell tagging Strategien für Entzündungszellen; Fluoreszenzmarkierung MRP affiner Antikörper zur Targetdetektion in vivo.

Prof. Dr. R. Mesters, Med. Klinik A: MR-tomographische Evaluation von anti-angiogenen Tumorthérapien; Cell tracking Studien zur Darstellung des Homings von endothelialen Progenitorzellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf an die RWTH Aachen abgelehnt	
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		7
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (SFB 656, BMBF, EU)	201.423 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2006	25.000 €
Förderdauer	7/2003 - 6/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	8 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Klinische Radiologie - Röntgendiagnostik
Fachgebiet	Tomographie, Bildgebung

Forschungsgruppe 4 (FG4)

Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen

C. Konrad (seit April 2006 Projektleiter)

Kognitive Defizite, insbesondere Beeinträchtigungen des Lernens, sind bei nahezu allen psychiatrischen Erkrankungen bekannt. Ziel der Forschungsgruppe 4 ist es, die neurobiologischen Grundlagen dieser Defizite zu untersuchen. Ein besonderer Fokus liegt auf verschiedenen Prozessen der Gedächtnisbildung bei affektiven Erkrankungen.

So gibt es nur wenig gesicherte Befunde zur Gedächtnisfunktion remittierter depressiver Patienten. In einem Teilprojekt werden funktionelle und morphologische Korrelate des Arbeitsgedächtnisses und deklarativen Gedächtnisses bei remittierten depressiven Patienten untersucht. Zur Erweiterung der Patientenrekrutierung wurde eine Kooperation mit der Westfälischen Klinik Münster (WKM) vereinbart. Zwischenergebnisse wurden auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN) im November 2006 vorgestellt.

Weitere Paradigmen zur Untersuchung von Gedächtnisfunktionen wurden ab April 2006 entwickelt und zunächst in Pilotstudien an gesunden Probanden getestet. Ab November 2006 wurden für

diese neue Studie akut depressive Patienten rekrutiert. In Kooperation mit PD Dr. T. Suslow werden Gedächtnisaufgaben in Zusammenhang mit der Emotionsverarbeitung bei akut depressiven Patienten untersucht.

Eine internationale Kooperation mit der Freien Universität Amsterdam wurde initiiert. Als erste Studentin des niederländischen Neuroscience-Studiengangs fertigte Inga Schepers ihre Masterarbeit in der FG4 an, in der sie ein event-related fMRT-Design zum assoziativen Lernen mittels klassischer Konditionierung im fMRT entwickelte und testete.

Eine Kooperation mit dem Laboratory of Neuro Imaging (LONI, Direktor A. Toga) in der morphometrischen Bildgebung gedächtnisrelevanter Hirnstrukturen (computational anatomy) wurde durch Entsendung eines Wissenschaftlers an die University of California in Los Angeles verstärkt und die FG4 als offizieller Kooperationspartner akkreditiert. Das in der FG4 entwickelte Protokoll zur detaillierten Segmentierung des Hippocampus (siehe Progress Report 2005) wurde mit Hilfe des Laboratory of Neuro Imaging

um die Möglichkeit zur dreidimensionalen Formanalyse des Hippocampus erweitert. Diese Methoden werden derzeit auf die in der FG 4 erhobenen MRT-Daten angewendet. Zwischenergebnisse wurden auf dem Robert-Sommer-Award-Symposium, dem Kongress der International Society for Magnetic Resonance in Medicine, und dem Kongress der DGPPN vorgestellt.

Wesentliche Fortschritte wurden auf technischem Gebiet erzielt, insbesondere auf dem Gebiet der Rechnernetzwerk, automatisierten Datenübertragung, Datenkonvertierung und Datenanalyse. Diese Entwicklungen erleichtern die sehr aufwendigen Datenbearbeitungsprozesse in der Zukunft erheblich.

Eine vor 2006 begonnene Studie zur kortikalen auditorischen Verarbeitung bei schizophrenen Patienten wurde abgeschlossen, erste Ergebnisse auf dem Kongress der DGPPN vorgestellt. Weitere Analysen erfolgen in Kooperation mit der Forschungsgruppe von David Silbersweig in New York. Eine vor 2006 begonnene Studien zu höheren kognitiven Verarbeitungsmustern bei transsexuellen Patienten, die Aufgaben des visuellen Arbeitsgedächtnisses und semantische Abrufleistungen beinhaltet, wird bis zum Erreichen des Rekrutierungszieles fortgesetzt. Manuskripte zu ersten Ergebnissen wurden eingereicht. In Kooperation mit dem Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse des UKM erfolgten im Rahmen eines gemeinsamen DFG-Projektes erste Messungen zur Integration von fMRT und MEG.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Nach dem Ausscheiden von Dr. A. Engelen im November 2005 wurde die Leitung der Forschungsgruppe im April 2006 von Dr. C. Konrad übernommen. Die Zielsetzung der Forschungsgruppe wird beibehalten. Als Erweiterung werden nicht nur die funktionellen, sondern auch die morphologischen Grundlagen gestörter Lern- und Gedächtnisfunktionen psychiatrischer Patienten untersucht (computational anatomy).

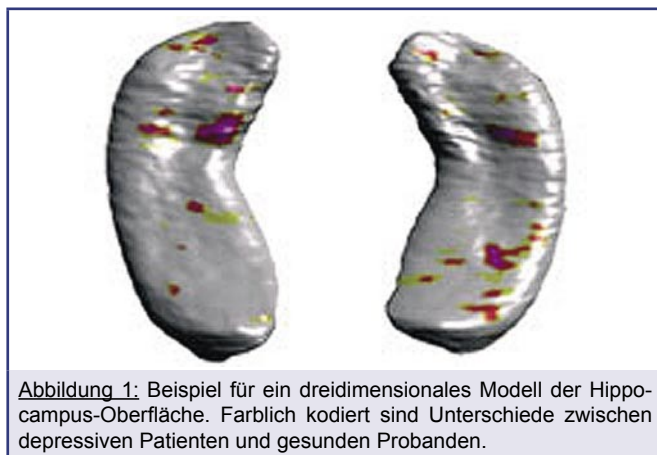


Abbildung 1: Beispiel für ein dreidimensionales Modell der Hippocampus-Oberfläche. Farblich kodiert sind Unterschiede zwischen depressiven Patienten und gesunden Probanden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Baune BT, Suslow T, Engelen A, Arolt V, Berger K (2006). The association between depressive mood and cognitive performance in an elderly general population- the MEMO Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(2): 142-149. [IF 2,6]

Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hoffmann C, Kersting A, Engelen A, Arolt V, Heindel W, Deckert J. (2006) Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9(3): 349-355. [IF 4,0]

Engelen A, Tüscher O, Hermans W, Isenberg N, Eidelberg D, Frith C, Stern E, Silbersweig D (2006). Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J Neural Transm* 113(5): 599-608. [IF 2,6]

Konrad C, Jansen A, Henningsen H, Sommer J, Turski PA, Brooks BR, Knecht S (2006) Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Brain Research* 172(3): 361-369. [IF 2,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Dannlowski U, Kersting A, Arolt V, Lalee-Mentzel J, Dinges U, Suslow T (2006). Unimpaired Automatic Processing of Verbal Information in the Course of Clinical Depression. *Depression and Anxiety* 23: 325-330. [IF 2,0]

Dannlowski U, Kersting A, Dinges U, Lalee-Mentzel J, Arolt V, Suslow T (2006). Subliminal facial affect priming is associated with therapy response in clinical depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256: 215-221. [IF 2,3]

Dannlowski U, Kersting A, Lalee-Mentzel J, Dinges U, Arolt V, Suslow T (2006). Subliminal affective priming in clinical depression and comorbid anxiety: A longitudinal investigation in the course of inpatient psychotherapy. *Psychiatry Research* 143: 63-75. [IF 2,0]

Dannlowski U, Suslow T (2006). Test-retest reliability of subliminal facial affective priming. *Psychological Reports* 98: 153-158. [kein IF]

Kuhlenbäumer G, Konrad C, Krämer S, Kis B, Nabavi D, Dittich R, Ringelstein EB (2006). The collagen 1A2 polymorphism rs42524 which is associated with intracranial aneurysms shows no association with spontaneous cervical artery dissections (sCAD). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 124-125. [IF 3,1]

Protopopescu X, Pan H, Tüscher O, Cloitre M, Goldstein M, Engelen A, Yang Y, Gorman J, LeDoux J, Stern E, Silbersweig D (2006). Increased brainstem volume in panic disorder: a voxel-based morphometric study. *Neuroreport* 17(4): 361-363. [IF 2,0]

Kooperationen

Kooperation mit dem Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse des UKM im DFG-Projekt mit dem Titel "Multiparametric Analysis of the Correlation of Perceptive and Cognitive Neuronal Signals by Integration of Magnetoencephalography (MEG) and 3T-Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)."

Kooperation mit dem IZKF-Projekt Pan3/008/07 des Instituts für Biomagnetismus und Biosignalanalyse des UKM unter dem Titel „Integration magnetenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensorischer Perzeption und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	4
	Dissertationen	9
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, PA392/11-1	13.645 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 BAT IIa/2, 1 BAT IVa (Dipl.-Ing., Erg. aus anderen Mitteln)
Sachmittel 2006	25.000 €
Förderdauer	8/2003 - 7/2008
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	6-7 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Psychiatrie, Psychotherapie

Forschungsgruppe 5 (FG5)

Transkriptionelle Regulation von CREM α und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen

K. Tenbrock

1. Charakterisierung des CREM Promotors in T-Zellen und antigen-präsentierenden Zellen.

CREM α ist transkriptionell aktiviert in T Zellen von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) und führt zu einer Anergie in SLE T Zellen mit der Folge von Morbidität und Mortalität infolge von Infektionen. Um die transkriptionelle Regulation von CREM zu verstehen klonierten wir in 5' Richtung 1200 bp beider möglicher CREM Promotoren in ein Luziferasekonstrukt und generierten daraus Teilkonstrukte von -300bp bis zur Gesamtlänge von 1193bp sowie 3' Deletionskonstrukte. Alle Konstrukte bis auf die 3' Deletionskonstrukte zeigen nach Transfektion in Jurkat-T-Zellen und Raji-B-Zellen eine Basalaktivität, die sich durch Stimulation um das 5-10fache steigern lässt. Kotrasfektionen mit Expressionsplasmiden von c-Fos und c-Jun (AP-1) zeigten ebenfalls eine Erhöhung der Luziferase-Aktivität. Derzeit haben wir erfolgreich die TATA-Box des CREM Promotors mutiert und die AP-1 Bindungsstelle identifiziert.

2. CREM α reguliert die CD86 Promotor Aktivität.

Wir haben erfolgreich eine CRE-site auf dem CD-86 Promoter bei -21bp identifiziert. Ein Knock out der -21 site durch site-directed Mutagenese führt zu einer Verminderung der Luziferase-Aktivität und zu der Unfähigkeit von CREM, die Promotor-Aktivität zu beeinflussen. Wir generierten Dendritische Zellen (DC's) von CREM -/- Mäusen und zeigten eine verstärkte Expression von CD86 im Vergleich zu ihren Wildtyp Geschwistern (Abb. 1). Wir kokultivierten die reifen DC's mit haptenisierten T Zellen von DNFB-sensibilisierten WT Mäusen und konnten eine verstärkte Proliferation der T-Zellen durch -/-DC's nachweisen. In vivo zeigen Mäuse nach Transferexperimente mit haptenisierten -/-DC's eine vermehrte Krankheitsaktivität im Kontaktallergiemo- dell.

3. Charakterisierung von CREM-Zielgenen mittels Promoter-ChIP.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Carsten Müller-Tidow haben wir multiple Zielgene von CREM in U937 Monozyten mittels Chromatin-Immunopräzipitation und Promoter Arrays identifiziert, die akutell noch auf Bestätigung ihre physiologischen Relevanz warten.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Tenbrock K, Juang Y, Leukert N, Roth J, Tsokos GC (2006) The transcriptional repressor CREM alpha interacts with HDAC1 to repress promoter activity. J Immunol 177: 6159-64. [IF 6,4]

Ehrchen J, Steinmüller L, Tenbrock K, Barczyk K, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Roth J (2006) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. Blood. [IF 10,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Kooperationen

1. Funktionelle Charakterisierung des S100A12 Promotors. Projektleiter Dirk Föll und Harutunyan Melkonyan, Institut für Experimentelle Dermatologie (Fö 2/026/04). Die Klonierung des S100A12 Promotors ist durch Herrn Melkonyan erfolgt, ich führe die Chromatin und Reporter-Chromatinimmunopräzipitations-experimente zur Identifizierung funktioneller Transkriptionsfaktoren durch, die den S100A12 Promoter regulieren.

2. „Die Rolle von S100A8/S100A9 in der entzündlichen Aktivierung von Phagozyten“, Projektleiter Wolfgang Nacken, Thomas Vogl und Johannes Roth, Institut für Experimentelle Dermatologie (Na 2/009/04). Im Rahmen dieser Kooperation konnte ich die Technik der Chromatin-Immunopräzipitation einbringen, die ich hier im Labor etabliert habe. Dabei konnte ich nachweisen, dass bei der MRP-k.o.-Maus, die im Rahmen eines Sepsis-Modells länger überlebt als die Wildtyp-Maus, die NF-KB p65 Form vermindert an den TNF-alpha Promoter bindet und es dadurch zu einer reduzierten TNF-alpha Expression kommt.

3. Identifikation von CREM-Zielgenen in antigen-präsentierenden Zellen mittels Promoter-ChIPs (Kooperation mit Arbeitsgruppe Müller-Tidow)

4. Experimentelle Leishmaniasis in CREM Mäusen (Kooperation mit Arbeitsgruppen Ehrchen und Sunderkötter).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, TE 339/4-2	54.404 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2006	25.000 €
Förderdauer	7/2003 - 6/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Molekularbiologie

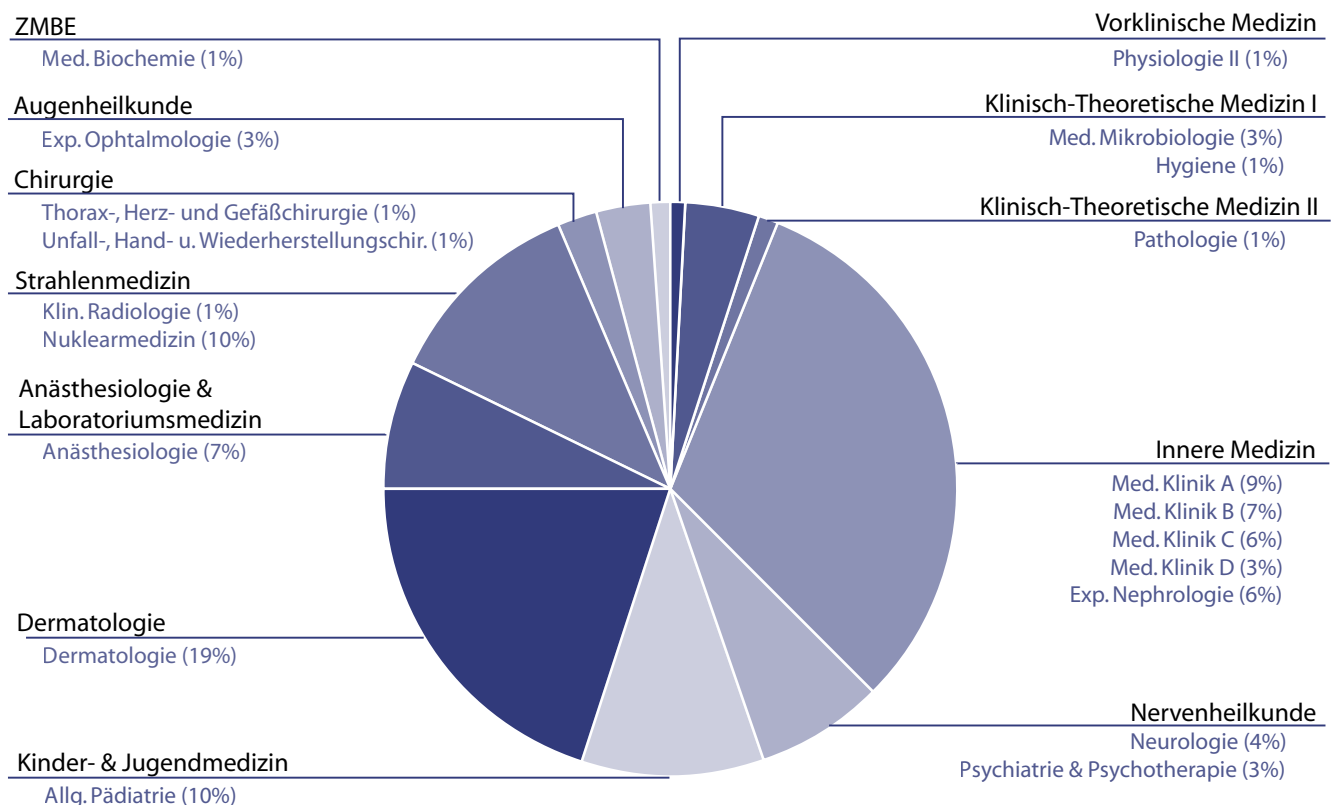
2. Rotationsprogramm - Freistellung vom Klinikdienst im Berichtsjahr

Das Rotationsprogramm für junge Mediziner bildet neben den IZKF-Forschungsgruppen eine wichtige Säule des IZKF-Nachwuchsförderungsprogramms. Es ermöglicht den in der Klinik engagierten Wissenschaftlern für eine bestimmte Zeit von ihren klinischen Verpflichtungen freigestellt zu werden und sich ganz der Grundlagenorientierten wissenschaftlichen Arbeit im Rahmen der geförderten Forschungsvorhaben zu widmen. Die Freistellung des Wissenschaftlers ist durch einen kurzen Abschlußbericht dem Vorstand gegenüber zu belegen. Meist wird diese Möglichkeit der Freistellung von jungen Projektleitern (Assistenten) genutzt, um

die wissenschaftliche Arbeit in dem jeweiligen Forschungsprojekt voranzubringen. Einige der Rotanden nutzen die Forschungsergebnisse für ihre Habilitation.

Seit 1996 konnten insgesamt 69 Wissenschaftler aus 20 Kliniken und Instituten dieses Programm nutzen (maßgeblich ist die Drucklegung dieses Berichts). Das entspricht 38% aller IZKF-geförderten Institutionen in der Medizinischen Fakultät. Die Auslastung des Rotationsprogramms seit Beginn der Fördermaßnahme ist in der folgenden Graphik dargestellt.

Auslastung Rotationsprogramm 1996-2006



IZKF-Rotationsstellenprogramm 2005

Rotation-Nr.	Name	Thema	Institut / Klinik, Forschungsvorhaben	Freistellung von	Freistellung bis
Rot59	Schulze-Bahr	Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung	Innere Medizin C (Kardiologie/Angiologie), Schu1/001/04	07.05	06.06
Rot60	Friedrich	Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen Escherichia coli und intestinalen Epithelzellen	Hygiene, Ka2/061/04	09.05	08.06
Rot61	Warnecke	Beeinflussung assoziativen Lernens und motorischer Fähigkeiten durch G-CSF und EPO	Neurologie, Kne3/074/04	10.05	09.06
Rot62	Koschmieder	Expansion hämatopoietischer Stammzellen in INCA1-Knockout Mäusen und Expression von INCA1 in BCR-ABL positiven Mäusen	Innere Medizin A (Hämatologie/Onkologie), Mül2/096/04	11.05	10.06
Rot63	Stange	Neue Strategien zur Therapie implantatassoziiierter Infektionen in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates	Unfall-, Hand- u. Wiederherstellungschirurgie / Ra2/109/04	01.06	12.06
Rot64	Niemeier	Die Rolle von ‚C/EBP-homologous protein‘ (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten	Innere Medizin D, Pa2/108/04	01.06	12.06

Rotation-Nr.	Name	Thema	Institut / Klinik, Forschungsvorhaben	Freistellung von	Freistellung bis
Rot65	Larmann	Die Rolle der Leukozyten-Rekrutierung für das TMLed-abhängige ventrikuläre Remodeling im Modell der Nachlast-induzierten LV-Hypertrophie	Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin, The1/068/04	02.06	01.07
Rot66	Swintek	Zelltrafficking in der Maus in hochauflösendem Kleintier-PET und Phänotypisierung kardiovaskulärer Mausmodelle mit Micro-PET und 2D Echo	Exp. Nuklearmedizin, ZPG4	07.06	12.06
Rot67	Haberland	Mesenchymale Stammzellen zur Therapie des Morbus Wilson	Transplantationshepatologie, Stipendium	07.06	12.06
Rot68	Dannowski	Bericht liegt noch nicht vor.	Psychiatrie u. Psychotherapie, FG4	10.06	09.07
Rot69	Liersch	Bericht liegt noch nicht vor.	Innere Medizin A (Hämatologie/Onkologie), Kess2/023/04	11.06	10.07
Rot70	Basoglu	Bericht liegt noch nicht vor.	Hautklinik, Ste2/027/06	01.07	12.07

2. Diplomarbeiten, Dissertationen und Habilitationen des Jahres (laufende und abgeschlossene)

Diplomarbeiten				
IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Ge2/017/06	Rojo, Pulido	Identifizierung und Charakterisierung endothelialer SNAREs	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2006
Ge2/017/06	Hausrat, Torben	Annexin A2 bei Adhäsions- und Migrationsprozessen	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2006
You3/016/06	Robert, Stella	Funktion von β -Catenin in Schwann'schen Zellen: Molekulare Analyse assoziierter Signalwege nach Geninhibition	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2006
FG2 u. Kne3/074/04	Feldhues, Christiane	Der Erwerb eines Vokabulars mittels statistischer Lernprinzipien ohne Rückmeldung: Eine semantische Priming-Studie	WWU Münster, FB Psychologie	2006
FG2 u. Kne3/074/04	Klauke, Benedict	MEG-Untersuchung zum semantischen Priming-Effekt eines neu erworbenen Vokabulars	WWU Münster, FB Psychologie	2006
FG2 u. Kne3/074/04	Sehlmeyer, Christina	Entwicklung eines Gedächtnisparadigmas zur Bestimmung stimulusabhängiger Lateralisationsparameter: Eine funktionelle MRT-Untersuchung	WWU Münster, FB Psychologie	2006
FG4	Huberty, Andrea	Spezifischer Anteil des Gesamt-Projektes Sprachaufgaben und Geschlecht	WWU Münster, FB Psychologie	2006
FG4	Pivore, Liene	Spezifischer Anteil des Gesamt-Projektes Sprachaufgaben und Geschlecht	WWU Münster, FB Psychologie	2006
FG4	Mittelhaus-Radke, Dörthe	Akustische Verarbeitung bei schizophrenen Patienten	WWU Münster, FB Psychologie	2006
FG4	Schepers, Inga	fMRI pilot studies on aversive conditioning and extinction in humans. Topography of grey matter atrophy correlated with cognitive performance in symptomatic and asymptomatic Huntington patients: a voxel based morphometric MRI study.	VU Amsterdam, Master of Neuroscience	2006
ZPG1	Büllesbach, Jan	Proteomic analysis of the setal gland product from Lumbricus terrestris	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2006
ZPG1	Marzalek, Rafael	Binding partners of neuropeptides FF and AF in spinal cord and CSF	Universität. Krakow, Neurobiochemistry	in progress

Dissertationen

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Schwerpunkt 1: Gefäßwand und Myokard					
Schu1/001/04	Yeganeh, Borsu	Klinische Charakterisierung des „Sick sinus-Syndromes	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ko1/031/04	Keul, Petra	Biologische Evaluierung einer neuen Klasse von nicht-peptidischen, kleinemolekularen Caspase Inhibitoren für die molekulare Bildgebung durch Positronen Emissions Tomographie (PET)	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Ku1/040/04	Sabrane, Karim	Bedeutung des Gefäßendothels bei der Blutdruck- und Blutvolumen-Regulation durch das atriale natriuretische Peptid (ANP)	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Kaczmarek, Dominik	Rolle der TMLed für das zytosolische Calcium-Signaling	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Mersmann, Jan	Die Lektindomäne des Thrombomodulin moduliert das Reperfusionssyndrom nach Myokardischämie	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Frenzel, Tim	Entwicklung von Methoden zur <i>in vivo</i> -Darstellung von Leukozyten-Trafficking im kardiovaskulären System	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Larmann, Jan	Intercellular adhesion molecule-1 inhibition attenuates neurologic and hepatic damage after resuscitation in mice	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
The1/068/04	Gillmann, Hans-Jörg	Inflammatorische Komponenten bei der Entwicklung der myokardialen Hypertrophie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ki1/099/04	Zwiener, Melanie	Echokardiographische Evaluation von Plakoglobin-defizienten Mäusen	2006	TÄH Hannover, Tiermedizinische Fakultät	ja
Ki1/099/04	Wolf, Susanne	Bedeutung von Training für die Entwicklung einer ARVC in Plakoglobin-defizienten Mäusen	in progress	TÄH Hannover, Tiermedizinische Fakultät	ja
Ki1/099/04	Athai, Timur	Elektrophysiologische Veränderungen bei Patienten mit ARVC	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Bo1/101/04	Gründker, Nicole	Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit herzspezifischer Überexpression der Protein-phosphatase 5	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Schwerpunkt 2: Entzündung und Transplantation					
Vest2/006/04	Petri, Björn	In vivo Untersuchungen zur Funktion von CD99 und anderen endothelialen Antigenen	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Hei2/042/04	Fehrmann, Carsten	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Ka2/061/04	Schreppel, Esther	Molekularbiologische und phänotypische Charakterisierung von Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i>	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Re2/033/04	Götsch, Julia	Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Formylpeptidrezeptoren	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Si2/048/04	Künzel, Rebecca	Adhäsion-Expression bei <i>S. aureus</i> -Stämmen verschiedener Genomtypen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Si2/048/04 + Si2/039/06	Werbick, Cornelia	Modulation der Invasivität von klinischen MRSA-Stämmen durch pls	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Si2/048/04 + Si2/039/06	Ridder-Schaphorn, Sabine	Dynamik der <i>S. aureus</i> -Besiedelung der oberen Atemwege bei jungen CF-Patienten	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Si2/048/04 + Si2/039/06	Wagner, Britta	Zelltod-Induktion bei Mesothelzellen nach Invasion durch <i>S. aureus in vitro</i>	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Si2/048/04 + Si2/039/06	Wörmann, Cathrin	Proinflammatorische Wirkung verschiedener Isoformen von <i>S. aureus</i> Protein A <i>in vitro</i>	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Ka2/061/04	Schreppel, Esther	Molekularbiologische und phänotypische Charakterisierung von Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i>	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Köck, Robin	Genotypische und phänotypische Charakterisierung des Ureaseclusters in enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> (EHEC)	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Demin, Marina	Vorkommen und Charakterisierung von Modulinen des Zellzyklus in Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i>	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Horstmann, Annette Birgit	Identifizierung und Charakterisierung von pathogenitätsrelevanten genomischen Bereichen in humanpathogenen enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> O157	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Kuhl, Maarten	Plasmid kodierte Determinanten als molekularbiologische Marker bei Sorbitol fermentierenden EHEC O157:H-	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Strobelt, Stefan	Molekularbiologische Charakterisierung von Markergenen der Virulenz in <i>Escherichia coli</i>	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Becker, Georg	Identifizierung und Charakterisierung einer mosaikartigen genomischen Insel in enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> O157	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Löser, Sandra	Untersuchung zum Vorkommen von Eisenaufnahmesystemen als unspezifische Pathogenitätsfaktoren in Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i>	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Kretschmer, Juliane	Vorkommen und Häufigkeit von Serinproteasen in Shiga Toxin- produzierenden <i>Escherichia coli</i>	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Mül2/096/04	Sauer, Tim	Funktion von Cyclin A1-Interaktionspartnern in der Leukämie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Mül2/096/04	Henrichs, Marcel-Phillip	Rolle von Zyklin D1 und hAES1 in der molekularen Pathogenese der Akuten Myeloischen Leukämie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ste2/103/04	Moormann, Corinna	Molekulare Charakterisierung von Protease-aktivierten Rezeptoren und TRPV1 Ionenkanälen auf humanen Mastzellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Ra2/109/04	Schoemberg, Tobias	Biomechanische Analyse des Einflusses Gentamicin beschichteter Implantate auf Osteomyelitis infizierte Tibiae im Rattenmodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ra2/109/04	Forkel, Philipp	Einfluss Gentamicin-beschichteter Implantate nach Nailexchange auf die Osteomyelitis – eine histologische und immunhistochemische Analyse im Ratteninfektmodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ra2/109/04	Pallinger, Anja	Mikrobiologische Analysen des Einflusses Gentamicin beschichteter Implantate nach Nailexchange auf die Osteomyelitis im Ratteninfektmodell	in progress	TÄH Hannover, Fakultät für Veterinärmedizin	nein
Ra2/109/04	Goldmann, Fania	Mikrobiologische und immunhistologische Evaluation der Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in der Therapie einer Osteomyelitis am Ratteninfektmodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ra2/109/04	Günther, Daniel	Biomechanische und histomorphometrische Evaluation der Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in der Therapie einer Osteomyelitis am Ratteninfektmodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Fö2/005/06	Kaiser, Thomas	Fäkales S100A12: Evaluation als Entzündungs-marker	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ge2/017/06	Ludwig, Carsten	The annexin A2/S100A10 complex: Novel roles in membrane-actin dynamics	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Ge2/017/06	Aareskjold, Elin	Factors controlling regulated secretion in human endothelial cells	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Kuc2/018/06	Syrieyx, Oliver	Bedeutung des CCR6 Rezeptors für die intestinale Immunantwort	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Schae2/026/06	Moreth, Kristin	Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Ste2/027/06	Bocheva, Goergette	Neurogene Mechanismen bei der Rosazea	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ser2/038/06	Choudhary, Chunaram	Oncogenic Flt3: Signaling properties and molecular mechanisms	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie u. Pharmazie	ja
Schwerpunkt 3: Neuromedizin					
Tha3/005/04	Höhl, Leonie	Die Revaskulierung peripherer Nervenimplantate am Nervus opticus	2006	WWU Münster, Zahnmedizinische Fakultät	nein
Tha3/005/04	Schröer, Uwe	Transkriptomische Analyse der postnatalen Entwicklung der Rattenretina in Bezug auf den kritischen Zeitpunkt der Augenöffnung	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Tha3/005/04	Liedtke, Thomas	Proteomische und genomische Analyse der axonalen Regeneration in der Retina	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Tha3/005/04	Wolowski, Annette	Fehlregeneration des Nervus facialis – ein vernachlässigtes Krankheitsbild	2006	WWU Münster, Zahnmedizinische Fakultät	nein
Tha3/005/04	Goffer, Irad	Morphologische Untersuchungen der retinalen Ganglienzellveränderungen in einem tierischen Glaukommodell	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Wailke, Stefanie	Amphetamin verbessert den Spracherwerb unabhängig von seinen kardiovaskulären Wirkungen	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Preuth, Nicole	Lernstörungen im Alter	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Bökenfeld, Robin	Dopaminerge Lernverstärkung im cross-over Design	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Kne3/074/04	Kretzschmar, Timo	Verbesserter Spracherwerb durch den Dopaminagonisten Pergolid?	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Kne3/074/04	Bushuven, Stefan	Lernverstärkung durch Levodopa	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Skopp, Oliver	Dopaminerge Verstärkung visuell-räumlichen Lernens im Ratten-Tiermodell	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät (rer.medic)	ja
Kne3/074/04	Diederich, Kai	Förderung visuell-räumlichen Lernens durch Nervenwachstumsfaktoren im Tiermodell	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät (rer.medic)	ja
Kne3/074/04	Bruchmann, Sabine	Dopaminerge Verstärkung visuell-räumlichen Lernens beim Menschen	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät (rer.medic)	nein
Kne3/074/04	Menke, Ricarda	Spracherholung nach Schlaganfall: Funktionelle MRT Untersuchungen klinisch relevanter Plastizitätsprozesse	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät (rer.medic)	ja

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Kne3/074/04	Winter, Bernward	Intrinsisch-dopaminerge Modulation des Sprachlernens	in progress	WWU Münster, FB Psychologie	ja
Kne3/074/04	Giesecking, Isabelle	Die Rolle des Wernicke-Areals beim Spracherwerb von Erwachsenen: Eine transkranielle Magnetstimulationsstudie	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Hen3/003/06	Hammer-schmidt, Thea	Genetische Defizienz des zentralen noradrenergen Systems in murinen Modellen der Alzheimer Erkrankung	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie und Pharmazie	Ja
You3/016/06	Nattkämper, Heiner	Differentielle neuronale Genregulation in Modellen demyelinisierender Neuropathien	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	

Schwerpunkt Nachwuchsförderung
(Nachwuchs-/Forschungsgruppen, Rotationsstellen, Rückkehrstellen)

Nachwuchs-/Forschungsgruppen

FG2	Kamping, Sandra	Statistisches Lernen: Gemeinsame und separate Gehirnmodule für den Erwerb grammatikalischer und visueller Regeln	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Küppers, Phillip	Inhibition der Erregbarkeit des Motorkortex mittels TMS	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Lohmann, Hubertus	Sprachentwicklung, Aufmerksamkeit und Habituation: Blutflusskorrelate neuropsychologischer Funktionen gemessen mit der funktionellen transkraniellen Doppler Sonographie	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Liuzzi, Gianpiero	Verbindung von Sprache und Motorik - Evidenz für klinische Therapieentwicklungsmöglichkeiten?	in progress	WWU Münster, FB Psychologie	nein
FG2	Schomacher, Marion	Entwicklung eines hochfrequenten Trainingsprogramms zur Behandlung von Benennstörungen bei Aphasikern	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Sommer, Jens	Experimentelle Parameter der TMS: Pulsstärke und kortikaler Abstand	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
FG2	Summ, Oliver	Repetitive und Einzelpuls TMS bei Bild-Wort Verifikation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Van Randen-borgh, Jutta	Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung syntaktischer und semantischer Anomalien: Eine funktionelle transkranielle Dopplersonographie-Studie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	de Vries, Meinou	Entwicklung einer artifiziellen Grammatik zur Untersuchung von Lernprozessen	in progress	WWU Münster, FB Psychologie	nein
FG3	Kuhlpeter, Rebecca	Strategien zur Quantifizierung Eisen-makierter Zellen mittels MRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG3	Eisenblätter, Michel	Zellmarkierungsstrategien mit Membran-affinen Cyaninfarbstoffen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG3	Kellert, Julia	Quantifizierung der SPIO - induzierten Änderung der R2* Geweberelaxationsrate mit Hilfe der MRT Relaxometrie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG3	Häger, Florian	Darstellung der $\alpha\beta$ -Expression von atherosklerotischen Plaques im ApoE-/- Modell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Bezai, Pirus	Untersuchung der kognitiven Verarbeitung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie im Geschlechtsvergleich	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Lipina, Katherina	Untersuchungen von der Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Patienten mit Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
FG4	Pletziger, Eva	Untersuchung der kognitiven Verarbeitung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Transsexualität	2007	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Schöning, Sonja	Untersuchungen von der Verarbeitung von Langzeit-Gedächtnisfunktionen bei psychiatrisch erkrankten Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie	in progress	WWU Münster, FB Psychologie	ja
FG4	Ukas, Tim	Morphologie des Hippocampus bei Patienten mit remittierter Depression	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Fuchs, Anneke	(vorläufiger Arbeitstitel) Morphologie des Hippocampus bei akuten Depressionen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Röttger, Christian	(vorläufiger Arbeitstitel) Affektive Einflüsse auf das Arbeitsgedächtnis in der fMRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Wiedemeyer, Christian	(vorläufiger Arbeitstitel) Independent Component Analysis in der fMRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Wortmann, Viola	(vorläufiger Arbeitstitel) Morphologie des Hippocampus bei akuten Depressionen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG5	Benedyk, Konrad	Transkriptionelle Regulation des CREM-Promoters in Immunzellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Schwerpunkt Zentrale Projektgruppen (Servicegruppen)					
ZPG1	Grote, Jens	Kopplung von Oberflächenplasmonresonanz und Massenspektrometrie in der Biomarkeranalyse	2007	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie u. Pharmazie	ja
ZPG1	El Hassan, Mogahid	Nocardia proteomics	in progress	Universität Khartoum, Mikrobiologie	nein
ZPG4a	Degen, Hubertus	Post-Repolarisationsrefraktärität ohne Leitungsverzögerung - eine mögliche Erklärung der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Amiodaron?	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4a	Feierabend, Michael	Kardiovaskuläre Phänotypisierung der Refsum-Maus mittels Doppler-Echokardiographie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4a	Hüls, Marion	Etablierung und Evaluation einer elektrophysiologischen Untersuchung in vivo - Auswirkungen von genetischen Veränderungen auf AV-Knoten-Leitung und Arrhythmien	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4a	Orwat, Stefan	Normwerte der echokardiographischen Untersuchungen bei der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4a	Ottenhof, Alexander	Elektrophysiologische Auswirkung der Delta-KPQ-SCN5A-Mutation in transgenen Mäusen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4a	Veltrup, Ilka	Kardiale Auswirkungen der Proteinphosphatasen in vivo	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4a	Vogel, Mathis	Analyse der P-Welle und atrialen Repolarisation im EKG der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4b	Galla, Frederick	Messung der Nierenperfusion der Maus mittel 18F-PET	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4b	Grewe, Christoph	Nicht-invasive Quantifizierung der myokardialen Perfusion der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4b	Hoffmeier, Anne-Nadine	Infarktgrößenbestimmung in der Maus mittels PET	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

Habilitationen

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Venia legendi	Universität, Fachbereich	Förderung als
Tha3/005/04	Pavlidis, Mitrofanis	Interaktive Morphologie und Funktion der retinalen Ganglienzellen	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	Rot
D21	Weiss, Uli	Genetische Aberrationen in der humanen Pankreatitis	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	Rot
H3	Schnekenburger, Jürgen	Signaltransduktion in epithelialen Pankreaszellen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
RÜ6 01KX 9820 ?	Rössig, Claudia	Adoptive zelluläre Tumorummuntherapie mit genetisch modifizierten T-Zellen	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
FG2	Kloska, Stephan	Etablierung eines multimodalen CT-Schlaganfall-konzeptes	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG2	Jansen, Andreas	Determinanten der Hemisphärendominanz	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG4	Engelien, Almut	Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie und Magnetoenzephalographie an psychiatrischen Patienten: Neurobiologie der Störungen von Wahrnehmung und Kognition	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Fö2/026/04	Föll, Dirk	Die Bedeutung des pro-inflammatorischen Proteins S100A12 als Entzündungsmarker	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Ka2/061/04	Friedrich, Alexander W.	Untersuchungen zur Variabilität der Shiga Toxine von darmpathogenen Escherichia coli	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Ka2/061/04	Mellmann, Alexander	Phylogenetische Analysen ausgewählter Krankheitserreger anhand von Sequenzpolymorphismen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
Ste2/103/04 + Ste2/027/06	Roosterman, Dirk	Molekulare Mechanismen der Neuropeptid-Rezeptorregulation und -inaktivierung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG5	Tenbrock, Klaus	Regulation des Immunsystems durch CREM	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
RÜ2 01KX 9820 D + Schae2/004/04	Echtermeyer, Frank G.	Syndecan-4 vermittelte Signaltransduktion während der Zelldifferenzierung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Tha3/005/04	Stupp, Tobias	Wechselwirkungen lentogener Faktoren mit neuralem Gewebe begünstigen die axonale Regenerationsfähigkeit am Beispiel retinaler Ganglienzellen	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	Rot
Ko1/031/04	Kopka, Klaus	Development of radioligands for the molecular imaging of receptors and proteases in vivo	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Lo2/065/04	Loser, Karin	Bedeutung von dendritischen Zellen und T-Zellen für die Regulation kutaner Immunität	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL

E. Zentrale Projektgruppen - Service für die Forschung

Neben der direkten Forschungsförderung besteht ein wichtiges Ziel des IZKF Münster in der Bereitstellung von Technologien und der Förderung von Servicegruppen auf dem höchsten technologischen Standard. Der Service wird vorzugsweise für die Mitglieder des IZKF, aber auch für die gesamte Medizinische Fakultät und externe Nutzer gegen eine geringe Nutzergebühr angeboten.

Nach der regelmäßig durchgeführten Evaluation der Gruppen hinsichtlich Kosten/Nutzen/Relation zur Begutachtung des Zentrums im Januar 2004 werden seit Juni des Jahres drei Zentrale Projektgruppen aus den Mitteln des IZKF Münster gefördert.

Zentrale Projektgruppe 1 (ZPG1) Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)

S. Ludwig

Die IFG stellt den Wissenschaftlern, als Dienstleistungseinheit und Technologieplattform, modernste Methoden der Proteomik, Genomik und Bioinformatik zur Verfügung. Die Technologien, die in diesen Bereichen angewandt werden, stellen aufgrund ihrer Komplexität, Anforderungen, die ein Wissenschaftler bzw. klinischer Forscher üblicherweise nicht abdecken kann. Hier bietet die IFG durch den Service von Spezialisten, gemeinsame Forschungsprojekte und ein gezieltes Ausbildungs- und Schulungsprogramm, die Möglichkeit, auf dem neuesten Stand der Technik zu arbeiten. Zum Serviceangebot gehören unten aufgeführte Leistungen. Komplexere Fragestellungen (*kursiv dargestellt*) können mit interessierten Wissenschaftlern in Kooperationen bearbeitet werden.

Genomik:

- Genexpressionsanalytik: Affymetrix GeneChip System 3000, ABI RT-PCR
- RNA-Qualitätskontrolle mittels Agilent Bioanalyzer 2100 Lab-on-a-Chip Technologie
- *Promotor-Analytik via Biochip*
- Kunden- und Systembetreuung im Bereich Custom Made Biochips, (Affymetrix MWG 417 Arrayer, 418 Scanner, Genepix Pro 4000B)
- Laser-Capture Mikrodisektion (P.A.L.M)
- Robotik für ELISA und PCR-Experimente

Proteomik:

- biomolekulare Massenspektrometrie – Molekulargewichtsbestimmungen, *Modifikationsanalytik, de novo Sequenzierung, Profilierungen*
- Identifizierung vorgetrennter (z.B. gelelektrophoretisch) Proteine („peptide mapping“)
- 2D-PAGE mit spezifischer und unspezifischer Färbung
- 2D-DIGE-Expressionsanalytik *mit erweiterter statistischer Auswertung*
- Chiptechnologie für die Qualitätskontrolle von Proteingemischen
- Isoelektrische Fokussierung in der flüssigen Phase mit Fraktionierung für die Subproteomanalytik
- *Betreuung und Durchführung* von Affinitätsexperimenten (Biacore)
- Analyse kommerzieller Proteinarrays

Bioinformatik:

- Qualitätskontrolle und Grundausswertung von Microarrays / GeneChips, Erstellung von Kandidatenlisten regulierter Gene und Anfertigung eines ausführlichen Auswertungsprotokolls
- Weitergehende Auswertungen von Expressionsdaten, z.B. funktionelle Charakterisierung mit GeneOntology-Bezeichnungen, gene profiling (template best match), Klassifikation
- Bereitstellung von Hard- und Software zur Selbstausswertung (Genedata Expressionist, GenMAPP, Stratagene PathwayAssist)



Abbildung 1:
Spotpicker für die proteomische Analyse.

- Statistische Beratung zu experimentellem Design, statistischer Auswertung und „Data submission“
- Protein-Wechselwirkungen, Interaktionen biologischer Objekte nach Literatur-Extraktion
- Neue und bekannte Transkriptionsfaktorbindungsstellen in Promotoren

Neuerungen im Berichtsjahr

Folgende neue Methoden und Software/Hardware wurden im Jahr 2006 neu in der IFG implementiert:

Proteomik:

- Entwicklung einer Methode zur routinemäßigen massenspektrometrischen Untersuchung von Protein-ATP-Komplexen (mit der AG S. Klumpp, Münster)
- Durchsatzsteigerung in der isoelektrischen Fraktionierung in der flüssigen Phase für die Subproteomanalytik
- Analyse kommerzieller Mikroarrays/Proteinchips mittels Fluoreszenzscanner

Genomik:

- Qualitätskontrolle der Affymetrix Genechips mit Genedata RefinerArray
- Erweiterung der Messmöglichkeit im Bereich Custom Made Biochips: Inbetriebnahme des Fluoreszenz-Scanners GenePix 4000B sowie der Mess- und Auswertesoftware GenePix Pro 6, Molecular Devices
- Genexpressionsprofiling aus mikrodisezierten Geweben

Bioinformatik:

- Update von Software-Versionen und Lizenzen: (RefinerArray 3.1, Expressionist Pro 3.1, Stratagene PathwayArchitect 1.1.0)
- Upgrade der Server-Hardware-Infrastruktur

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

König S, Mehlich AM, Bülesbach J, Michiels N (2006) Allohormones in *Lumbricus terrestris*? Mass spectrometry of the setal gland product indicates possible role of ubiquitin. *Invert Reprod Dev* 49: 103-111 [IF 0,6]

Brockelbank J, Peters V, Rehm B (2006) Recombinant *E coli* strain produces a ZZ domain displaying biopolyester granules suitable for immunoglobulin G purification. *Appl Environ Microbiol* 72:7394-7397. [kein IF]

Grote J, König S, Ackermann D, Sopalla C, Benedik M, Los M, Kerkhoff C (2006) Identification of poly(ADP-ribose) polymerase-1 and Ku70/Ku80 as transcriptional regulator of S100A9 gene expression. *BMC Mol Biol* 7:48 (In press) [IF 4,5]

König S, Luger T, Scholzen TE (2006) Monitoring neuropeptide-specific proteases: Processing of the proopiomelanocortin peptides adrenocorticotropin and α -melanocyte-stimulating hormone in skin. *Exp Derm* 15: 751-761 [IF 2,1]

Zeller M, Vogl T, Roth J, König S (2006) Phosphorylation site analysis of MRP14 purified from granulocytes. *Biomacromol Mass Spectrom*. 1, 2 (In press) [neues Journal, noch kein IF]

Eisenacher M, deBraaf J, König S (2006) Mass analysis peptide sequence prediction (MAPSP). *Bioinformatics* 22: 1002-1003 [IF 6,0]

Hasselblatt M, Paulus W (2006) Astrocytic gene expression profiling upon hypoxia. *Neuroreport* 17: 51-54 [IF 2,0]

Liedtke T, Naskar R, Eisenacher M, Thanos S (2006) Transformation of adult retina from the regenerative to the axonogenesis state activates specific genes in various subsets of neurons and glial cells. *Glia* 55: 189-201. [IF 4,9]

Viemann D, Goebeler M, Schmid S, Nordhues U, Klimmek K, Sorg C, Roth J (2006) TNF induces distinct gene expression programs in microvascular and macrovascular human endothelial cells. *J Leukoc Biol* 80: 174-185. [IF 4,6]

Tickenbrock L, Schwable J, Strey A, Sargin B, Hehn S, Baas M, Choudhary C, Gerke V, Berdel WE, Muller-Tidow C, Serve H (2006) Wnt signaling regulates transendothelial migration of monocytes. *J Leukoc Biol* 79: 1306-1313 [IF 4,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Keine Angaben.

Kundenstamm

Die angegebene Liste wurde auf verantwortliche Leiter beschränkt.

a) IZKF Münster

- Mü1/021/04 [Müller FU, Grote-Wessels S]
- Schu1/031/07 [Schulze-Bahr E]
- Na2/009/04 [Nacken W]
- Ro2/012/06 [Roth J]
- Fö2/026/04 [Föll D, Viemann D]
- Mü2/096/04 [Müller-Tidow C]
- Pa2/108/04 [Pavenstädt H]
- Fö2/005/06 [Wittkowski H]
- Ge2/017/06 [Gerke V]
- Stei2/027/06 [Steinhoff M, Rattenholl A]
- Lu2/032/06 [Ludwig S]
- Tha3/005/04 [Thanos S]
- Ker3/086/04 [Kerkhoff C]
- You3/106/06 [Young P]

b) Fakultät

- Experimentelle Nephrologie [Schlatter E, Edemir B]
- Frauenklinik [Stute P]
- Forensische Molekulargenetik, Rechtsmedizin [Loddenkötter B]
- Hautklinik [Ehrchen J, Gorzelanny C, Scholzen T]

- Institut für Klinische Chemie [Bartowiak K]
- Institut für Neuropathologie [Hasselblatt M, Herring A, Jiebmann A, Schmitz N]
- Institut für Medizinische Mikrobiologie [Seggewiss J]
- Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie [Hohoff C]
- Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde [Lanvers-Kaminsky C]
- Klinik und Poliklinik für Neurologie [Franke H, Lohmann C, Nattkemper H, Schilling M, Strecker J]
- Medizinische Klinik A [Disselhoff C, Hömme C, Knoop M]
- Medizinische Klinik D [Gabriels G]

c) Externe Institute

- Abt. für Nephropathologie, Universität Köln [Fries J]
- Experimentelle Radiotherapie, Tübingen [Handrick R]
- Forschungszentrum, Jülich [Hoffmann Y]
- Institut für Biochemie, Münster [Klempnauer, Rempel A.]
- Institut für Biologie, Lehrstuhl für Genomforschung, Universität Bielefeld [Stracke R]
- Institut für Biotechnologie der Pflanzen, Münster [Lenders M]
- Institut für Dermatologie, Mainz [von Stebut E]
- Institut für Genomforschung, Bielefeld [Kalinowski J]
- Institut für Klinische Mikrobiologie, Erlangen [Groer G]
- Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Erlangen [Hahn A]
- Institut für Mikrobiologie, Münster [Ewering, Fetzner S, Kroll J, Meinhardt F, Pötter M, Steinbüchel A, Uthoff S]
- Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie, Kiel [Behm N, Griggo S, Wein S]
- Klinik für Dermatologie und Venerologie, Köln [Meral JA]
- Klinik für Dermatologie und Venerologie, Rostock [Kunz M]
- Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Physiotherapie, Würzburg [Grünblatt E]
- Leibnitz Institut für Arterioskleroseforschung (LIFA), Münster [Baitsch D, Böking T, Lorkowski S, Sietmann A, Vischer P]
- Max Planck Institut für Züchtungsforschung, Köln [Davis S, Grande A, Molnar G, Pinto JJR, Schmitz G, Schnittger A, Verelst W, Voisin D, Zachgo S]
- Medizinische Klinik Universität Würzburg, Würzburg [Pelzer T]
- Orthopädische Rheumatologie, Erlangen-Nürnberg [Grimmer C]
- Zentrum für Molekulare Neurobiologie, Hamburg [Ogrodowczyk C]

d) Industrie

- Friesland Foods, Deventer, NL
- GE Healthcare Europa GmbH, Meerbusch
- Eco GmbH, Köln
- Krankenanstalten Bermannsheil, Bochum
- SIRS Lab GmbH, Jena
- Ogham Diagnostics GmbH, Recklinghausen

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	14
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	12
	Externe Institute	20
	Industrie	6
IZKF Publikationen 2006		10
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Keine	0 €
Workshops et al. 2006	3 rd Conference on Single Cell Analysis	
Industriekooperationen		80.000 €

IZKF Förderung

Personal	3 BAT IIa, 1 BAT IIa/2, 1 BAT IVb, 2 BAT Vb, 1 BAT VIb/2 (Sekretariat)
Sachmittel 2006	10.000 €
Förderdauer	6/2001 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	IZKF Münster, Zentrale Mittel
Fachgebiet	Funktionelle Genomik

Methodenentwicklung Teilvorhaben Z2

Entwicklung eines genomischen Oligonukleotid-Arrays für die funktionelle Systembiologie

C. Müller-Tidow / H. Serve

Nach Abschluss der DNA-Sequenzierung im Rahmen des humanen Genomprojekts wird zunehmend deutlich, dass die Kenntnis der Sequenz alleine noch keine weitreichenden Informationen über die Mechanismen der Gen-Expression z.B. im Rahmen der Reaktion des Organismus auf äußere Signale bzw. Krankheiten ermöglicht. Durch die Einführung von Microarrays, die die simultane Analyse der Expression von tausenden Transkripten ermöglichen, wurde erstmals eine Darstellung des gesamtzellulären mRNA-Bestandes ermöglicht. Die Analyse der mRNA-Expression stellt allerdings nur einen Ist-Zustand dar, der die Dynamik des Geschehens nicht ausreichend abbilden kann. Daher ist insbesondere in der krankheitsbezogenen systembiologischen Forschung eine weitere Ebene der Analyse notwendig, die die verschiedenen Funktionen des Genoms erfasst.

In diesem Zusammenhang wurden vor wenigen Jahren erstmals genomische Arrays vorgestellt, deren Sonden nicht auf die Bindung von Transkripten sondern von genomischen Sequenzen hin ausgerichtet sind. Diese genomischen Arrays verfügen über die Möglichkeit vielfältig eingesetzt zu werden. Hier sind zum einen zu nennen die hoch auflösende Array CGH (Comparative Genomische Hybridisierung), die es ermöglicht, auch kleinere Chromosomenstückverluste bzw. -gewinne adäquat zu quantifizieren. Weiterhin können diese Arrays eingesetzt werden, um die DNA-genomische DNA Methylierung von Genen/Promotoren zu analysieren. Darüber hinaus können diese Arrays eingesetzt werden um genomweit die Bindung spezifischer Transkriptionsfaktoren an ihre Ziele festzuhalten. Dies ist besonders wichtig, da mRNA-Microarray Experimente gezeigt haben, dass die Analyse der Zielgene durch RNA-Expressionsstudien oft nur schwer möglich ist. Durch die Möglichkeit der in vivo Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP) ist es tatsächlich in der lebenden Zelle möglich, genomweit die Lokalisation einzelner Transkriptionsfaktoren zu bestimmen. Diese Möglichkeit ist für viele Forschungsgebiete, insbesondere in der Onkologie, der inflammatorischen Forschung sowie der kardiovaskulären Forschung von hoher Bedeutung. Viele Signalübertragungsvorgänge führen im letzten Schritt durch posttranslationale Modifikationen von Transkriptionsfaktoren zu einer Änderung der genomischen Bindungsaffinität der Transkriptionsfaktoren bzw. zu einem neuen Zielgenspektrum. Dieses lässt sich durch solche Chip-on-Chip Experimente adäquat abbilden und analysieren. Insbesondere durch die Kombination mit RNA-Expressionsarrays ergibt sich so ein systembiologischer Ansatz, der erstmals genomweite Analysen der Auswirkung von Signalübertragungsvorgängen ermöglicht.

Neben der direkten Bindung von Transkriptionsfaktoren in vivo und deren Analyse lassen sich auch verschiedene andere Prozesse wie z.B. aberrante DNA-Methylierung z.B. bei Tumorerkrankungen, sowie die Struktur des Chromatins wie z.B. durch bestimmte posttranslationale Histonmodifikationen ausgelöst darstellen. Damit bilden genomische Arrays einen vielfältig nutzbaren Ansatz, um systembiologische Forschung in verschiedensten Forschungsgebieten zu

betreiben.

Ziel des Projektes ist es, einen Oligonukleotid-Array zu entwickeln, der allen Arbeitsgruppen des IZKFs und der medizinischen Fakultät in Münster zur Verfügung steht.

Technische Spezifikationen des Oligonukleotidarrays

Nach umfangreichen Voruntersuchungen zu Qualität von Oligonukleotiden, Kontrollen etc., wurden insgesamt 30.178 genomische Oligonukleotide ausgewählt sowie ca. 1000 Kontrollen (positive und negative). Die Abbildung 1 zeigt die Verteilung der genomischen Oligonukleotide über das gesamte Genom sowie als Ausschnitt über Chromosom 1.

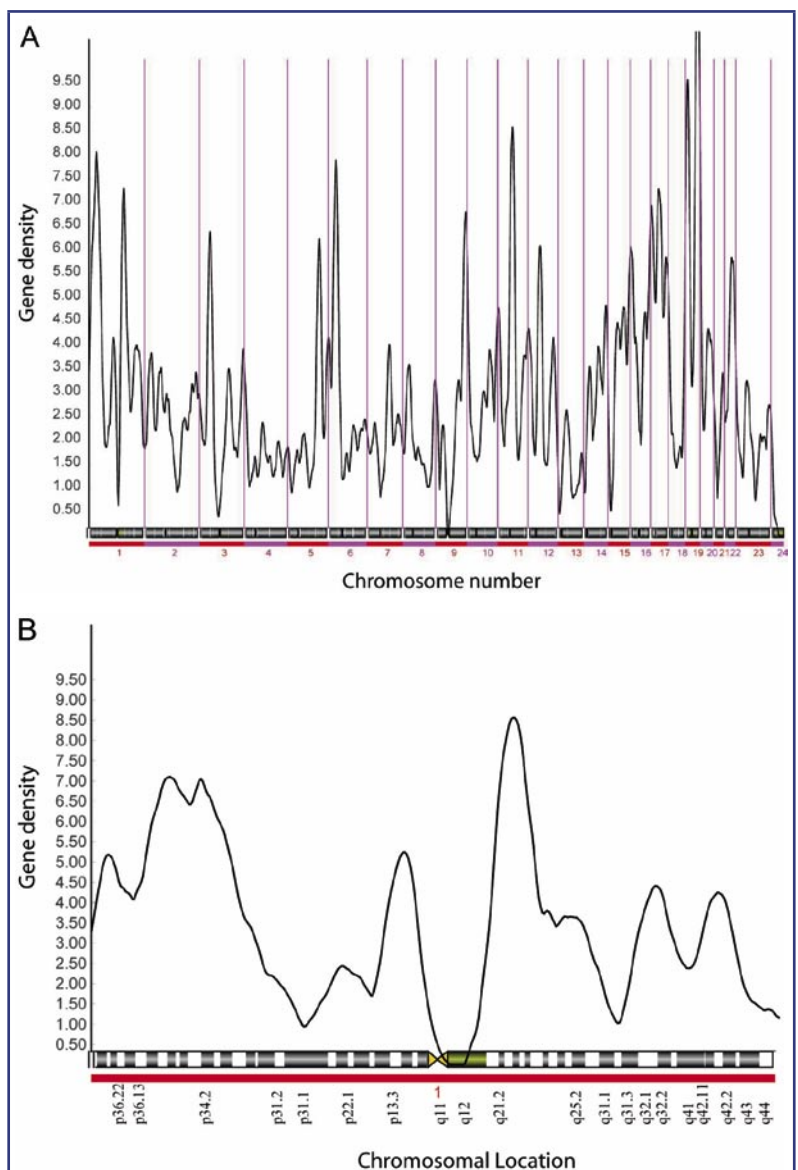


Abbildung 1: Chromosomale Verteilung der genomischen Sonden.

(A) Bei insgesamt mehr als 30.000 Oligonukleotiden, die als 50-mer über das humane Genom verteilt sind, sind alle Gen-tragenden chromosomalen Abschnitte stark vertreten. Typischerweise sind für jeden Promotor drei Sonden in einem Abstand von ca. 500 bp. Vorhanden.

(B) Das detaillierte Beispiel von Chromosom 1 zeigt, dass außerhalb der Gen-armen perizentrischen Region, es über das gesamte Chromosom verteilte Sonden gibt.

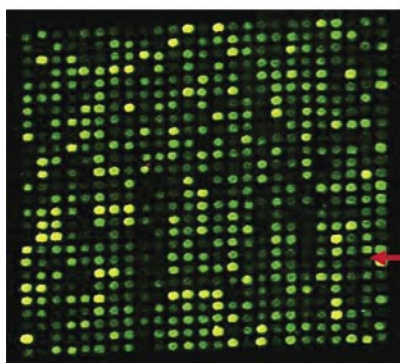


Abbildung 2: Beispielarray

Das Spotten der Arrays erfolgt durch das Netzwerk Genomik an der Universität Bielefeld (Frau PD Dr. A. Becker). Dieser mit einer Chromatin-IP gegen azetylierte Histone hybridisierte Array zeigt die Anordnung in 12 x 4 Blöcken, die jeweils aus 25 x 26 Spots bestehen, so dass insgesamt 31200 Spots vorhanden sind. Dieser Beispielarray zeigt die sehr hohe Qualität, die durch Oligonukleotide erzielt werden kann.

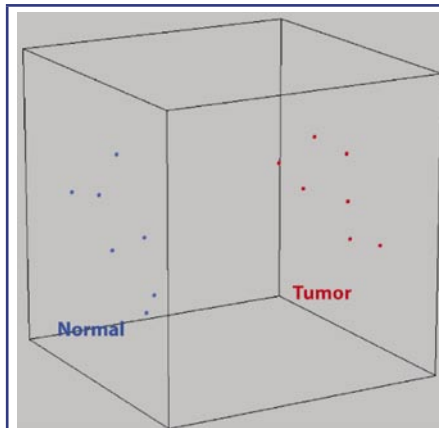


Abbildung 3: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

In diesem Experiment wurde DNA von einem Bronchialkarzinom und von korrespondierendem Lungengewebe mittels MeDIP analysiert. Die Multidimensionale Skalierung erfolgte aufgrund einer Class Comparison differentiell methylierter Gene (False Discovery Rate 0,1).

Die siebenmal analysierte DNA (jeweils Tumor und Normalgewebe) korrelierte innerhalb von Tumor und Normalgewebe sehr gut miteinander.

Etablierung der Methode und Qualitätskontrolle

Zur Etablierung der Methode haben wir zunächst die Hybridisierungsbedingungen optimiert und sind jetzt in der Lage, konsistent qualitativ sehr hochwertige Hybridisierungen zu erzielen. Einen Array und einen Ausschnitt des Arrays zeigt Abbildung 2:

Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Um die Reproduzierbarkeit zu analysieren, führten wir Methylierungsanalysen an einer Tumorprobe eines nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms sowie von korrespondierendem Lungengewebe des gleichen Patienten durch. Dabei führten wir 3 x die Immunpräzipitation für anti-methyliertes-Cytosin durch, 3 x die Amplifikation der DNA und 3 x die Hybridisierung. Dabei zeigte sich, dass in einer Multidimensionalen Skalierung (siehe Abb. 3) eine gute Übereinstimmung der verschiedenen Arrays Tumor versus Normalgewebe gefunden werden kann, was auf eine sehr gute Reproduzierbarkeit hinweist.

Testung der Applikationen

Der Oligonukleotidarray soll Anwendung finden für ChIP-Chip Untersuchungen für Transkriptionsfaktoren und Histonmodifikationen, Globale Methylierungsanalysen (MeDIP-Chip) sowie für Array-basierte CGH Analysen.

Gemeinsam mit der IFG, Herrn Dr. Sieberns und Frau Stegmann, etablieren wir gerade die Durchführung in der „Routine“ und planen, die Implementierung Mitte Februar 2007 abgeschlossen zu haben. Bis dahin führen wir bereits für mehrere Projekte, darunter für Herrn Dr. K. Tenbrock Hybridisierungen und Analysen durch. Bezüglich der Bioinformatik arbeiten wir eng mit Prof. Dr. M. Dugas (Institut für Biomathematik) zusammen.

Insgesamt erfolgt die Etablierung des Systems und des Ablaufs zügig und erfolgreich. Wir werden die Möglichkeiten und das Potenzial der Methode nach Abschluß der Etablierung in einem kleinen Flyer darlegen, der dann an die IZKF-Mitglieder und die Arbeitsgruppen in der Fakultät verteilt werden wird.

IZKF Förderung

Personal	- (Ergänzung durch IFG)
Sachmittel 2006	100.000 € (Oligonukleotide)
Erneuerung eines Scanners in der IFG	40.000 €
Laufzeit	7/2006 - 12/2007
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik A

Zentrale Projektgruppe 2 (ZPG2)

Transgene Tiere

J. Brosius

The main aim of this project is to provide researchers with transgenic animal models, using the newest technology in creating transgenic and knock-out (KO) mice. We are providing the full-range service (bioinformatic analysis, cloning, ES cell electroporation and screening, using PCR and Southern approaches, blastocysts and pronuclei injections, etc.), and generation of transgenic animals from the very beginning stages till production of mutated animals. Last year we have established several 129SV x C57Bl6 hybrid ES cell lines and tested their possibilities for germ line transmission after the blastocysts injection. We have produced 23 different mouse transgenic lines using regular pronuclei injection technique, and worked on 6 different KO and "chromosome engineered" mouse lines. Four of them were successfully finished. The work on two of them will be continued in 2007. We have performed embryo transfer for 18 mouse lines as well.

Neuerungen im Berichtsjahr

We have established several 129SV x C57Bl6 hybrid ES cell lines.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Khanam T, Rozhdestvensky TS, Bundman M, Galiveti CR, Handel S, Sukonina V, Jordan U, Brosius J, Skryabin BV (2006) Two primate-specific small non-protein-coding RNAs in transgenic mice: Neuronal expression, subcellular localization and binding partners. *Nucleic Acids Res.* [IF 7,6]

Dworniczak B, Skryabin B, Tchinda J, Heuck S, Seesing FJ, Metzger D, Chambon P, Horst J, P P (2007) Inducible Cre/loxP recombination in the mouse proximal tubule. *Nephron Experimental Nephrology*, in press. [IF 1,4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Kriegs JO, Churakov G, Kieffmann M, Jordan U, Brosius J, Schmitz J (2006) Retroposed elements as archives for the evolutionary history of placental mammals. *PLoS Biol* 4:e91. [IF 14,7]

Muslimov IA, Iacoangeli A, Brosius J, Tiedge H (2006) Spatial codes in dendritic BC1 RNA. *J Cell Biol.* [IF 11,0]

Zemann A, op de Bekke A, Kieffmann M, Brosius J, Schmitz J. (2006) Evolution of small nucleolar RNAs in nematodes. *Nucleic Acids Res* 34: 2676-2685. [IF 7,6]

Kundenstamm

1. List of the transgenic mice 2006

- EU RIBOREG 503022, BMBF 01KW9966 (Khanam/Brosius): p β actin EGFP Control; 5'BC1 EGFP
- EU RIBOREG 503022, BMBF 01KW9966 (Raabe/Brosius): BCU6; EV; 315 II, 315 I, BC1U6E1
- EU RIBOREG 503022, BMBF 01KW9966 (Sadasiwuni/Brosius): pBS BC-1ms2 tap 3 Rev; BC1MS2; BC200MS2; pBS BC-actin NLS MS2tap; BC1MS2b4, BC1MS2a1
- EU RIBOREG 503022, BMBF 01KW9966 (Kieffmann/Brosius): pBC1Mini-a; pBC1Mini-MT
- (Koschmieder) : Jak2, PTRE-2
- (Müller-Tidow): CyclinA BAC
- (Nikolaev/Kuhn): pB-MHC-GCA
- (Lewin/Schmitz): α MHC ATF4-HA-poly A
- (Stümpel/Schmitz): α MHC AP 2 α B
- (Loser/Beissert) K14-Ox40

2. List of the KO/chimaeric mice or targeted ES cell lines 2006

- IZKF Bro3/054/04 (Skryabin/Brosius): We have successfully generated a mouse line with the deletion (chromosome engineering) of the MBII-85 snoRNA gene cluster.

- IZKF Bro3/054/04 (Skryabin/Brosius): We have successfully generated a mouse line with the deletion of the MBI-36 snoRNA gene.
- IZKF Mül/02/096/04 (Zhang/Müller-Tidow): We have successfully generated knock-in of the cyclin A gene, and produced several 100% chimaeric mice
- (Föll): We have successfully generated knockout of the RAGE gene, and produced several high % chimaeric mice.
- (Föll): We have received the targeting construct for the CD163 gene and are working on targeting of this gene in ES cells.
- (Pavenstädt): We are currently working on the targeting construct for knockout of the KIBRA gene.

3. List of embryo transferred mice produced 2006

- MPI für molekulare Biomedizin, Münster (Warnke/Vestweber): 129 SV ESAM; PKAM 1c
- Institute of Physiology, University of Würzburg: (Kuhn): Tie2Cre x Floxed GC-A(EC GC-A KA)
(Kuhn): AMHC-Cre x Floxed GC-A(EC GC-A KA)
(Kuhn): SM22Cre x Floxed GC-A(SMC GC-A KO)
(Kuhn): GC-A+/+Kolonie(GC-A+/+male x GC-A+/+female)
(Kuhn): MerCreMer kolonie (tamox-induced cardiomyocyte-restricted GC-A KO)
(Kuhn): GC-C/-kolonie(GC-C/-male x GC-C/- females)
(Kuhn): GC-A/-kolonie(GC-A/-male x GC-A/-female)
(Renne): Faktor 11/-; Faktor 12 Homo -/- (C57bl6); Faktor 12 (129SV)
(Schuh): nNos; GKI tg; Spred Het; Tre-EVH2
(Ritter): NFAT reporter
(Weber): TRESK-1 KO

4. List of the mouse lines used for sperm cryopreservation by ZPG-2 in 2006

- UKM:
(Plenz) SMTA9
- Institute of Physiology, University of Würzburg
(Renne): Faktor 11/-; Faktor 12 Homo -/- (C57bl6)
(Renne): Faktor 12 (129SV)
(Schuh): nNos; GKI tg; Spred Het; Tre-EVH2
(Ritter): NFAT reporter
(Weber): TRESK-1 KO

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	6
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	3
	Externe Institute	2
	Industrie	-
IZKF Publikationen 2006		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		Keine
Workshops et al. 2006		Keine
Industriekooperationen		Keine

IZKF Förderung

Personal	2 BAT Vb
Sachmittel 2006	15.000 €
Förderdauer	6/1996 - 12/2007
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulargenetik

Zentrale Projektgruppe 4a (ZPG4a)

Kleintierdiagnostik - Funktionelle Phänotypisierung in vivo

Funktionelle Tests und Elektrophysiologie:
Spezielle Ultraschalldiagnostik:

P. Kirchhof
J. Stypmann

Die ZPG 4a des IZKF Münster stellt zentral den Mitglieder des IZKF und der Fakultät sowie externen Kooperationspartnern auf international kompetitivem Niveau Untersuchungstechniken zur funktionellen Charakterisierung von Kleintieren zur Verfügung. Ein Schwerpunkt dieses wachsenden Bereichs im IZKF liegt auf der Untersuchung von genetisch veränderten Modellen, aber auch physiologische und pathologische Belastungen, z.B. Ausdauertraining, chronische Myokardinfarkt oder Reperusionsmodelle bei myokardialer Verletzung, stehen zur Verfügung. Traditionell bestehen enge Verbindungen zum Schwerpunkt „kardiovaskuläre Transduktion“ des IZKF, und viele Untersuchungstechniken wurden für das Mausherz vom Embryo bis zum Alttier, teilweise weltweit erstmalig, entwickelt und angeboten. Es besteht eine enge inhaltliche Vernetzung mit Projekten im SFB 656 (MoBiL).

Neuerungen im Berichtsjahr

Die Methoden stehen unverändert wie im letzten Bericht dargelegt zur Verfügung. Im vergangenen Jahr konnte z.B. weltweit erstmalig die Größe und Funktion der rechten Herzkammer der Maus mittels Ultraschall-Techniken gemessen, mit MRT validiert und publiziert werden (Kooperation mit dem Projekt Ki/099/04). Die Techniken werden, vor allem für die Expertise bei der kardiovaskulären funktionellen Untersuchung und für die elektrophysiologischen Techniken, neben der Beteiligung an den IZKF-Projekten zunehmend auch von international renommierten externen Partnern angefragt. Eine größere externe Arbeit mit wesentlicher Beteiligung der ZPG4a ist eingereicht, eine weitere Untersuchung, die gemeinsam mit internationalen und lokalen Partnern durchgeführt wurde und Grundlage für ein neues Forschungsprojekt im IZKF ist (Kirchhefer / Fabritz, gefördert ab 1.1.2007), ist ebenfalls zur Publikation eingereicht.

Die ZPG4a wurde im Berichtsjahr in mehrere Verbundforschungsanträgen integriert. Vor allem ist die Beantragung eines Exzellenzclusters im Rahmen der „Exzellenzinitiative“ durch die Medizinische Fakultät der WWU zu nennen (CEDAD), in dem die Plattform „phenotyping of small mammals“ wesentlich durch die Projektleiter der ZPG4a mit den im IZKF und im SFB 656 vorhandenen Geräten ausgefüllt wird. Der Einsatz der neuen, höher auflösenden Ultraschall-Plattform (VEVO 770) erlaubt eine höhere Genauigkeit bei der räumlichen und zeitlichen Auflösung. Über Kontakte im SFB 656 werden gemeinsam mit Mitarbeitern aus der mathematischen Fakultät Algorithmen zur dreidimensionalen Organrekonstruktion auf der VEVO-Plattform und zur Verbesserung der automatischen Erkennung von Unregelmäßigkeiten im EKG entwickelt. Es wurde methodische Grundlagenarbeit geleistet, lokale Ultraschall-basierte Methoden zur Applikation von Pharmaka, Genvektoren und Zellen bei der Maus zu etablieren. Unter anderem scheint dieser methodische Ansatz eine selektive gezielte Applikation von Genvektoren mit Expression im z.B. Maus-Vorhof oder in der Vorderwand des linken Ventrikels bei der Entwicklung von murinen HOCM-Modellen zu ermöglichen.

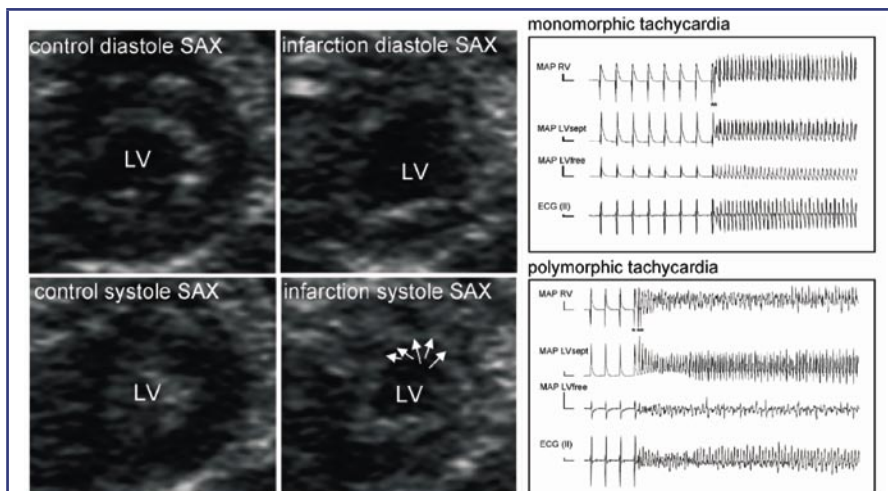


Abbildung 1: Nachweis eines anterioren Myokardinfarktes bei der Maus mittels Kleintier-Echokardiographie (linkes panel, die weißen Pfeile zeigen die Zone der regionalen antero-septalen Kontraktionsstörung) sowie Nachweis von monomorphen und polymorphen Kammer-tachykardien nach Myokardinfarkt (rechtes Panel). Die Abbildung stammt aus Kuhlmann M, Kirchhof P et al, J Exp Med, 2006. Durch die Erweiterung der Ultraschall-Plattform sind inzwischen noch hochauflösendere Bilder möglich.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Kuhlmann, MT, Kirchhof P, Klocke R, Hasib L, Stypmann J, Fabritz L, Stelljes M, Tian W, Zwiener M, Mueller M, Kienast J, Breithardt G, Nikol S (2006) G-CSF/SCF reduces inducible arrhythmias in the infarcted heart potentially via increased connexin43 expression and arteriogenesis. J Exp Med 203: 87-97. [IF 14,6]

Petermann I, Mayer C, Stypmann J, Biniossek ML, Tobin DJ, Engelen MA, Dandekar T, Grune T, Schild L, Peters C, Reinheckel T (2006) Lysosomal, cytoskeletal, and metabolic alterations in cardiomyopathy of cathepsin L knockout mice. FASEB 20: 1266-1278. [IF 6,8]

Stypmann J, Janssen PML, Prestle J, Engelen MA, Kögler H, Lüllman-Rauch R, Eckardt L, von Figura K, Landgrebe Jobst, Saftig P (2006) LAMP-2 deficient mice show depressed cardiac contractile function without significant changes in calcium handling. Basic Research in Cardiology 101: 281-291. [IF 3,0]

Stypmann J, Engelen MA, Epping C, van Rijen HVM, Milberg P, Bruch C, Breithardt G, Tiemann K, Eckardt L (2006) Age and gender related reference values for transthoracic Doppler-echocardiography in the anesthetized CD1 mouse. International J Cardiovasc Imaging 22: 353-362. [IF 0,8]

Wagner S, Dybkova N, Rasenack E, Jacobshagen C, Fabritz L, Kirchhof P, Maier SK, Zhang T, Hasenfuss G, Brown J, Bers DM, Maier LS (2006) Ca/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na channels. J Clin Invest 116: 3127-3138. [IF 15,0]

Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schafers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B (2006) Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. Circulation 114: 1799-1806. [IF 12,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Bruch C, Stypmann J, Grude M, Gradaus R, Breithardt G, Wichter T (2006) Left bundle branch block in chronic heart failure – impact on diastolic function, filling pressures and B-type natriuretic peptide levels. J Am Soc Echocardiography 19: 95-101. [IF 1,4]

Bruch C, Reinecke H, Stypmann J, Rothenburger M, Schmid C, Breithardt G, Wichter T, Gradaus R (2006) N-terminal pro-brain natriuretic peptide, kidney disease and outcome in patients with chronic heart

failure. J Heart Lung Transplant 25: 1135-1141. [IF 2,9]

Eckardt L, Breithardt G, Kirchhof P (2006) Approach to wide complex tachycardias in patients without structural heart disease. Heart 92: 704-711. [IF 3,3]

Gailus-Durner V, Fuchs H, Becker L, Bolle I, Brielmeier M, Calzada-Wack J, Elvert R, Ehrhardt N, Dalke C, Franz TJ, Grundner-Culemann E, Hammelbacher S, Holter SM, Holzwimmer G, Horsch M, Javaheri A, Kalaydjiev SV, Klempt M, Kling Kirchhof P, Breithardt G, Eckardt L (2006) Primary prevention of sudden cardiac death. Heart 92: 1873-1878. [IF 3,3]

Klotz S, Wenzelburger F, Stypmann J, Welp H, Drees G, Schmid C, Scheld HH (2006) Reversible pulmonary hypertension in heart transplant candidates: To transplant or not to transplant. Ann Thorac Surg 82: 1770-1773. [IF 2,9]

Klotz S, Stypmann J, Welp H, Schmid C, Drees G, Rukosujew A, Scheld HH (2006) Does continuous flow left ventricular assist device technology have a positive impact on outcome pretransplant and post-transplant? Ann Thorac Surg 82: 1774-1778. [IF 2,9]

Knackstedt C, Franke A, Mischke K, Zarse M, Gramley F, Schimpf T, Plisiene J, Muehlenbruch G, Spuentrup E, Ernst S, Willems S, Kirchhof P, Schauerte P (2006) Semi-automated 3-dimensional intracardiac echocardiography: Development and initial clinical experience of a new system to guide ablation procedures. Heart Rhythm 3: 1453-1459. [IF 3,3]

Leute A, Kirchhof P, Breithardt G, Goette A, Lewalter T, Meinertz T, Oeff M, Ravens U, Steinbeck G, Weiss T (2006) Das Kompetenznetz Vorhofflimmern – Verbesserungen in Patientenversorgung und Forschung. Med Klin 101: 662-666. [IF 0,4]

Mönnig G, Eckardt L, Wedekind H, Haverkamp W, Gerss J, Milberg P, Wasmer K, Kirchhof P, Assmann G, Breithardt G, Schulze-Bahr E (2006) Electrocardiographic risk stratification in families with congenital long QT syndrome. Eur Heart J 27: 2074-2080. [IF 7,2]

Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schafers M, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck Lipinski K, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B (2006) High-density lipoproteins and their constituent, sphingosine-1-phosphate, directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor. Circulation 114: 1403-1409. [IF 12,6]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- Müller / Schmitz (Mü1/021/04)
- Kopka / Schäfers (Ko1/031/04)
- Boknik / Gergs / Neumann (Bo1/101/04)
- Müller-Tidow (Mül2/096/04)
- Kirchhof / Wichter (Ki/099/04)
- Pavenstädt (Bek) (Pa2/108/04)
- Theilmeier / Herzog (The1/068/04)
- Müller / Schmitz (Mü1/004/07)
- Kirchhefer / Fabritz (Kih1/020/07)

b) Fakultät

- Nikol / Klocke, Medizinische Klinik C, UKM
- Schöler, MPI für Molekulare Biomedizin, Münster
- SFB 656 „MoBi“

c) Externe Institute

- Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
- Nationales Genomforschungsnetz: German Mouse Clinic, gsf, München
- Institut für Inhalationsbiologie, gsf, München
- Institut für biologische Informationsverarbeitung, Forschungszentrum Jülich
- Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie I, Universität Würzburg
- Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Göttingen
- Anatomisches Institut, Universität Kiel
- Department of Physiology and Cell Biology, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA
- Department of Medical Physiology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands
- Department of Physiology, University of Maastricht, The Netherlands
- Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Charité Universitätsmedizin, Standort Berlin-Buch / MDC
- Charité Universitätsmedizin, Center for Cardiovascular Research, Berlin-Mitte

d) Industrie

- Cardiovascular Therapeutics Inc.

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	9
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	3
	Externe Institute	13
	Industrie	1
IZKF Publikationen 2006		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	s. Ki1/099/04	-
Workshops et al. 2006		keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb, 1 Wiss. HK
Sachmittel 2006	4.000 € (jeweils)
Förderdauer	6/2004 - 12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie u. Angiologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Kardiologie

Zentrale Projektgruppe 4b (ZPG4b)

Hochauflösende Positronen-Emission-Tomographie zur molekularen Bildgebung von Kleintieren

M. Schäfers

In der zentralen Projektgruppe 4b werden Kleintiere (Mäuse, Ratten) mittels eines hochauflösenden (räuml. Auflösung < 1 mm) dedizierten Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) untersucht. Die Untersuchungen werden in wissenschaftlicher Kooperation mit Mitgliedern des IZKF, der Fakultät und der Universität, auch darüber hinaus durchgeführt. Durch den Einsatz dieser in vivo Messtechnik wird sowohl eine sehr sensitive als auch – durch den Einsatz target-spezifischer Tracer – eine hoch selektive und spezifische molekulare Bildgebung ermöglicht.

In 2006 wurden mit verschiedenen IZKF-Partnern etwa 800 Mäuse und Ratten am Kleintier-PET untersucht. Bei den untersuchten Tieren handelte es sich vornehmlich um Tiermodelle aus dem Bereich der kardiovaskulären Forschung, der Entzündungsforschung, der neurologischen und der onkologischen Forschung. Bei dem größten Teil der Untersuchungen wurde der Glukose-Stoffwechsel mittels ^{18}F -FDG quantifiziert. Andere eingesetzte Tracer waren u.a. Fluorid (^{18}F), das zur Darstellung des Knochenstoffwechsels sowie erstmals weltweit auch zur quantitativen Nierenfunktionsdiagnostik in der Ratte eingesetzt wurde (s. Abb. 1), ^{11}C -HED zur Darstellung der sympathischen Innervation und ^{13}N - NH_3 zur myokardialen Perfusionsmessung. Die Ergebnisse der Untersuchungen werden vornehmlich durch die Arbeitsgruppen der Kooperationspartner publiziert. An Publikationen überwiegend methodisch ausgerichteter Projekte wird derzeit in unserer Projektgruppe gearbeitet.

Neuerungen im Berichtsjahr

Die enge Kooperation mit dem SFB 656 – Molekulare kardiovaskuläre Bildgebung (MoBiL) ermöglicht auch weiterhin eine ständige Erweiterung des diagnostischen Potentials der Kleintier-PET. Dies bezieht sich auf die wegweisende und komplexe Entwicklung neuer Radiotracer zur Bildgebung von entzündlichen Prozessen. Zudem werden technische Neuentwicklungen wie die Arbeit an der Koregistrierung von PET und hochauflösendem Ultraschall in Zusammenarbeit mit einem DFG-Förderprojekt vorangetrieben.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schäfers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P, Wichter T, Levkau B (2006) Age- and training-dependent development of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in heterozygous plakoglobin-deficient mice. *Circulation* 114: 1799-1806. [IF 11,6]

Kopka K, Faust A, Keul P, Wagner S, Breyholz HJ, Hölte C, Schober O, Schäfers M, Levkau B (2006) 5-pyrrolidinylsulfonyl isatins as a potential tool for the molecular imaging of caspases in apoptosis. *J Med Chem* 49: 6704-6715. [IF 4,9]

Stegger L, Hoffmeier AN, Schäfers KP, Hermann S, Schober O, Schäfers MA, Theilmeier G (2006) Accurate non-invasive measurement of infarct size in mice with high resolution positron emission tomography. *J Nucl Med* 47: 1837-1844. [IF 4,7]

Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schäfers M, Herrgott I, Mersmann J, Larman J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck Lipinski K, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B (2006) High-density lipoproteins and their constituent sphingosine-1-phosphate directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury in vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation* 114: 1403-1409. [IF 11,6]

von Wallbrunn A, Hölte C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2006) In vivo imaging of integrin $\alpha\text{v}\beta3$ expression using fluorescence-mediated tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, epub ahead of print. [IF 3,9]

Wagner S, Breyholz HJ, Faust A, Hölte C, Levkau B, Schober O,

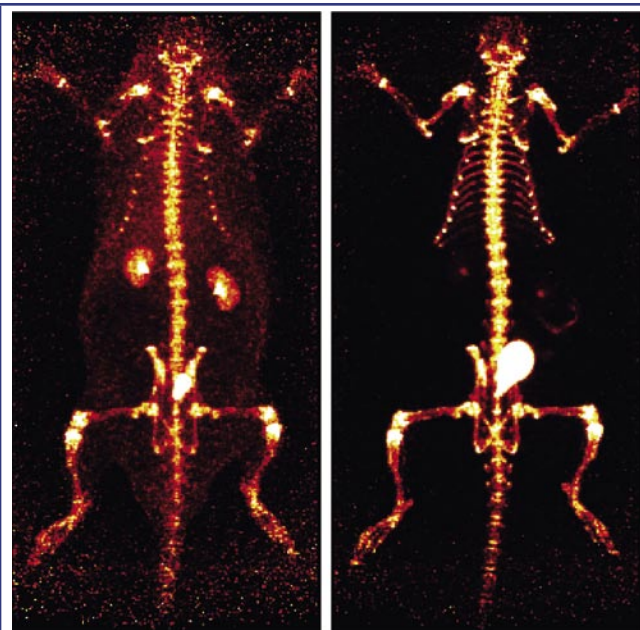


Abbildung 1: Quantitative Beurteilung der Nierenfunktion mittels hochauflösendem Ganzkörper-PET nach i.v. Injektion von Fluorid (Ratte, 10 und 60 min. p.i., 15 MBq ^{18}F), Kooperation Arbeitsgruppe Schlatter/Gabriels/Reuter

Schäfers M, Kopka K (2006) Molecular imaging of matrix metalloproteinases in vivo using small molecule inhibitors for SPECT and PET. *Current Medicinal Chemistry* 13: 2819-2838. [IF 4,9]

Wagner S, Law MP, Riemann B, Pike VW, Breyholz HJ, Hölte C, Faust A, Renner C, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2006) Synthesis of a F-18-labelled high affinity. Beta1-adrenoceptor PET radioligand based on ICI 89, 406. *J Label Compd Radiopharm* 49: 177-195. [IF 0,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2006

Franzius C, Hotfilder M, Poremba C, Hermann S, Schäfers K, Gabbert HE, Jürgens H, Schober O, Schäfers M, Vormoor J (2006) Successful high resolution animal positron emission tomography of human Ewing tumors and their metastases in a murine xenograft model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33: 1432-1441.

Hölte C, Law MP, Wagner S, Breyholz HJ, Kopka K, Bremer C, Levkau B, Schober O, Schäfers M (2006) Synthesis, in vitro pharmacology and biodistribution studies of new PD 156707-derived ETa receptor radioligands. *Bioorg Med Chem* 14: 1910-1917.

Lang N, Dawood M, Büther F, Schober O, Schäfers M, Schäfers KP (2006) Organ movement reduction in PET-CT using dual-gated listmode acquisition. *Z Med Phys* 16: 93-100.

Paul M, Schäfers M, Grude M, Reinke F, Jürgens KU, Fischbach R, Schober O, Breithardt G, Wichter T (2006) Idiopathic left ventricular aneurysm and sudden cardiac death in young adults. *Europace* 8: 607-612.

Paul M, Schäfers M, Kies P, Acil T, Schäfers K, Breithardt G, Schober O, Wichter T (2006) Impact of sympathetic innervation on recurrent life-threatening arrhythmias in the follow-up of patients with idiopathic ventricular fibrillation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33: 866-870.

Schäfers KP, Lang N, Stegger L, Schober O, Schäfers M (2006) Gated listmode acquisition with the QuadHIDAC animal PET to image mouse hearts. *Z Med Phys* 16: 60-66.

Kundenstamm

a) IZKF Münster (Auswahl)

- C. Bremer, FG 3, IZKF
- K. Kopka, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, UKM

- C. Müller-Tidow, Medizinische Klinik und Poliklinik A, UKM
- M. Stelljes, Medizinische Klinik und Poliklinik A, UKM
- J. Stypmann, P. Kirchhof, ZPG4a, IZKF
- M. Raschke, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, UKM
- T. Kessler, R. M. Mesters, Medizinische Klinik und Poliklinik A, UKM

b) Fakultät (Auswahl)

- M. Heneka, Experimentelle Neurologie, UKM
- M. Hotfilder, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie/Onkologie, UKM
- S. Nikol, Medizinische Klinik und Poliklinik C, UKM
- R. Reilmann, Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKM
- E. Schlatter, G. Gabriëls, Medizinische Klinik und Poliklinik D, UKM
- S. Seeliger, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie, UKM
- T. Vohwinkel, Klinik und Poliklinik für Chirurgie, UKM

c) Externe Institute

- J. Sindermann, Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, WWU
- B. Levkau, Institut f. Pathophysiologie, Universität Duisburg-Essen
- T. Pelster, Kardiologie, Universität Würzburg
- P. Jakob, Physik V, Universität Würzburg
- J. Schrader, Herz- u. Kreislaufphysiologie, Universität Düsseldorf

c) Industrie

- Siemens Molecular Imaging, Erlangen

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	7
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	7
	Externe Institute	5
	Industrie	1
IZKF Publikationen 2006		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Workshops et al. 2005		keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb
Sachmittel 2006	23.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin
Fachgebiet	Molekulare Bildgebung, Nuklearmedizin

IZKF-Gerätepool

Der IZKF-Gerätepool ist ein Auszug aus der gesamten Geräteliste des IZKF Münster. Er enthält Informationen über größere Geräte, die aus Investitionsmitteln des Zentrums beschafft wurden und in den Arbeitsgruppen untergebracht sind. Die Geräte sollten für alle Wissenschaftler zur Nutzung nach Absprache zur Verfügung stehen. Bitte setzen Sie sich daher bei Bedarf mit dem entsprechenden Ansprechpartner in Verbindung. Bei Problemen hilft die IZKF-Geschäftsstelle gerne weiter.

Großgeräte			
Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
GeneChip Instrumentation System (Affymetrix)	ZPG 1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	IZKF SthL-98-8
Tecan Gemini 150 Roboter (automat. Probenverarbeitung für PCR und ELISA)	ZPG 1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-209-2002
Datenbankserver inkl. LIMS-Server Software, Lizenz und Software (Affymetrix Core Lab)	ZPG 1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-172-2000
Echokardiographie, EKG-Telemetrie-System und Video-Langzeitüberwachung (HP Sonos 5500)	ZPG 4a	Dr. J. Stypmann Stypmann@uni-muenster.de	LA-084-1998
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	Pathologie	Fr. Prof. Dr. G. Koehler koehlera@uni-muenster.de	BU-007-1996
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	ZPG 1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	IZKF SthL-01-24
Dopplersystem (Untersuchung der Stromstärke in Gefäßen bei Patienten in vivo)	Innere Medizin D	PD Dr. M. Hausberg Hausber@uni-muenster.de	BU-015-1998
Proteomics Spot-Cutter (BioRad)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-174-2001
MassPrepStation und Spotter (Micromass)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-00-10
Esquire 3000, Elektrospray-Ionenfallen-Massenspektrometer (Bruker)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-00-9
Kapillar-HPLC-Anlage HP 1100 (Agilent)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-154-1999

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Ultimate vollintegriertes Nano-HPLC-System (ULT-BA-NAN) mit FAMOS Autoinjektor	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-173-2001
Ettan DIGE System (Amersham); 2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-237-2004
Maldi micro mMX Massenspektrometer (Waters) (Ersatz für LA-0153-1999 und LA-0155-1999)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-0251-2005
VEVO 770 Imaging Systems (Visual Sonics)	ZPG 1, IFG	Dr. J. Stypmann Stypmann@uni-muenster.de	LA-0254-2005

Biochemie / Molekularbiologie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
ABI Prism 310 Genetic Analyzer mit ALF-Express (Perkin Elmer)	Med. Mikrobiologie	Dr. K. Becker Kbecker@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-7
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Pathologie	Fr. Prof. Dr. G. Koehler koehlera@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-6a
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Humange-netik	PD Dr. B. Dworniczak Dwornic@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-6b
ABI-Prism 7900 HT (real-time PCR System)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-210-2002
Gel-Dokumentationssystem (RS)	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	Prof. Dr. E. Schlatter eberhard.schlatter@uni-muenster.de	BU-003-1996
Gel-Dokumentationssystem (Biometra)	Hautklinik	Prof. Dr. M. Steinhoff Msteinho@uni-muenster.de	LA-213-2003
Gel-Print Workstation (MWG Biotech)	Physiologie	L. Albermann Alberml@uni-muenster.de	LA-086-1998
Centro Universelles Mikroplatten-Luminometer	Exp. Dermatologie	PD Dr. C. Kerkhoff Kerkhoc@uni-muenster.de	LA-212-2003
Fluorometer (Messung von Ca ²⁺ -Signalen, Konformations- u. Interaktionsstudien bei Proteinen)	ZMBE, Hautklinik	Dr. T. Vogl Vogl@uni-muenster.de	BU-022-1998
STORM™860 & Image QuANT™ (Auswertesystem für Gele und Blots, Phosphoimaging, Chemifluoreszenz, direkte Fluoreszenz)	Pharmakologie u. Toxikologie	Dr. P. Bokník Boknik@uni-muenster.de	BU-017-1998
Phosphoimager (Fujix MacBAS 1000 BioImaging Analyzer)	Zellbiologie (ZMBE)	Prof. Dr. S. Ludwig LudwigS@uni-muenster.de	IZKF SthL-94-1
FX Molecular Imager (BioRad)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-175-2000
Genequant II RNA/DNA (Pharmacia Biotech)	KMT Zentrum	Prof. Dr. J. Kienast Kienast@uni-muenster.de	BU-011-1997
Hybridisierungsöfen (Stratagene)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Groß mgross@uni-muenster.de	LA-065-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Physiologie II / Neurophysiologie	Fr. Nass nass@uni-muenster.de	LA-192-2001
Mastercycler® (Eppendorf)	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	Fr. R. Schröter Ritas@uni-muenster.de	LA-099-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Physiologie II	Prof. Dr. H. Oberleithner Oberlei@uni-muenster.de	LA-177-2001
PCR Mastercycler® (Eppendorf)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Groß mgross@uni-muenster.de	LA-067-1998
PCR Mastercycler® (Eppendorf)	Neuropathologie	Fr. Dr. K. Keyvani Keyvani@uni-muenster.de	LA-061-1998
T-Gradient Thermocycler 96 (Whatman-Biometra)	Innere Medizin D	Dr. D. Lang langd@uni-muenster.de	LA-181-2001
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	Exp. Dermatologie	Prof. Dr. J. Roth rothj@uni-muenster.de	LA-097-1998
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-086-1998

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Pulsfeldelektrophoresegerät (Omnilab)	Exp. Pathologie (ZMBE)	Dr. B. Skryabin Skryabi@uni-muenster.de	LA-191-2001
Protean IEF System (BioRad)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-205-2002
BIACORE 1000 System (Interaktionsanalysen zwischen Biomolekülen u. Zellen)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	BU-16-1998
Bioanalyzer-System (Agilent Tech.) für RNA-Präps	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-209-2002
Nucleofector (Amatax GmbH) zum DNA Transfer in Nukleus per Elektroporation	Physiologie II	Prof. Dr. H. Oberleithner Oberlei@uni-muenster.de	LA-196-2002
Nucleofector (Amatax GmbH)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-212-2003

Zellbiologie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
FACScan (Becton Dickinson)	Exp. u. Klin. Hämostaseologie	Fr. Prof. Dr. B. Kehrel Kehrel@uni-muenster.de	BU-008-1997
Zellzähleinrichtung für Blutzellen (Baker 9020)	Exp. u. Klin. Hämostaseologie	Fr. Prof. Dr. B. Kehrel Kehrel@uni-muenster.de	BU-002-1996
Flexercell-Strain-Unit System (Zur Herstellung eines programmierten Vakuums in Zellkulturgefäßen)	Physiol. Chemie u. Pathobiochemie	Prof. Dr. P. Bruckner pibi@uni-muenster.de	BU-001-1996
Anlage zur Messung intrazellulärer Ca- und H-Ionen-Konzentrationen	Pharmakologie u. Toxikologie	Prof. Dr. W. Schmitz Schmitw@uni-muenster.de	LA-179-2001
CASY Cell Counter and Analyzer	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. Koenig Koenigs@uni-muenster.de	LA-229-2003

Mikroskopie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Bildanalyse (Zeiss)	Pathologie	Fr. Prof. Dr. G. Koehler koehlera@uni-muenster.de	LA-070-1998
Mikroinjektionssystem AIS (Cell Biology Trading)	Med. Biochemie (ZMBE)	Fr. Dr. U. Rescher Rescher@uni-muenster.de	BU-018-1998
Inverses Konfokales Laserscan-Mikroskop (Leica) inkl. Imaging System	Innere Medizin D	Prof. Dr. R. Schaefer Schaefer@uni-muenster.de	LA-113-1998
Laser-Scan-Mikroskop (Leica) mit Mikroinjektions-einrichtung	Med. Physik u. Biophysik	Prof. Dr. R. Peters Petersr@uni-muenster.de	IZKF-SthL-95-5
Konfokales Fluoreszenzmikroskop mit Bildverarbeitung	Innere Medizin B	Dr. J. Schneckeburger Schneckeburger@uni-muenster.de	LA-057-1998
Inverses Fluoreszenzmikroskop (Leica)	Exp. Ophthalmologie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos Solon@uni-muenster.de	LA-135-1999
Stereo-Fluoreszenzmikroskop für in vivo-Mikroskopie (Leica)	Exp. Ophthalmologie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos Solon@uni-muenster.de	LA-185-2001
Inverses Labor-System-Mikroskop (Leica)	Pharmakologie u. Toxikologie	Prof. Dr. F. U. Müller Mullerf@uni-muenster.de	LA-078-1998
Fluoreszenzmikroskop (Improvision)	Innere Medizin C	Dr. K. Kopka kopka@uni-muenster.de	LA-113-1998
Stereomikroskop zur Analyse von Spectro-Chip-Oberflächen	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-123-1999
Ultramikrotom Ultracut R (Leica)	Klin. Virologie	Fr. E. Schneider Tel. 0251-7793153	BU-019-1998
Ultramikrotom MTX (Reichert)	Infektiologie (ZMBE)	Fr. L. Greune Lilo@uni-muenster.de	BU-023-1998

F. Geschäftsbericht des IZKF Münster

IZKF Scientific Office | Der Vorstand

Forschungsfinanzierung

Das IZKF Münster verfügt über einen konstanten Forschungsetat aus dem Zuschuss für Forschung und Lehre des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung (MWF) des Landes Nordrhein-Westfalen. In einem mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät im Januar 2004 abgestimmten Strategiepapier für das Zentrum wurde der Rahmenplan für die Aufteilung der Ressourcen wie folgt festgelegt: 60% für Projektförderung, 20% für Nachwuchsförderung (Forschungsgruppen, Rotationsstellen), 15% für Zentrale Projektgruppen (Personal und Investitionen) und 5% für Zentrale Mittel (Geschäftsstelle, Reisemittel, Reparaturen etc.). Diese Verteilung wird in Absprache mit der Fakultät den zukünftigen Entwicklungen und Erfordernissen angepasst.

Die Gesamtkosten des IZKF Münster beliefen sich im Jahr 2006 auf insgesamt 4.830.700 €. Davon wurden 91.000 € als Anteil des

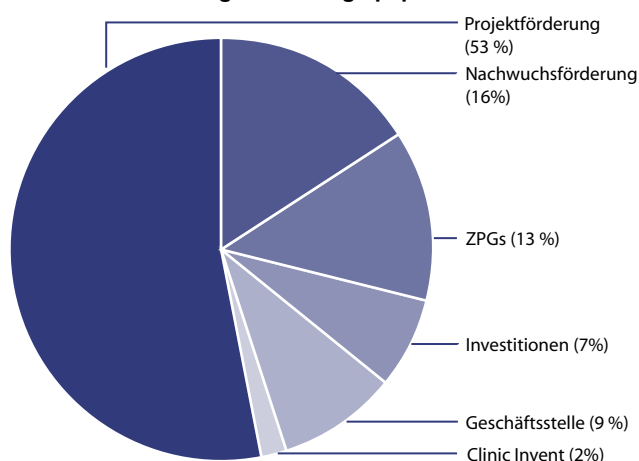
IZKF zum Unterhalt und weiteren Aufbau der Patent- und Verwertungsagentur Clinic Invent (Vgl. Technologietransfer) aufgewendet. Die Forschungsgruppe ‚Systembiologie‘ konnte zum 01. Januar 2006 nicht besetzt werden. Daher fällt der Prozentsatz der Nachwuchsförderung an der Gesamtfinanzierung geringer aus.

In den Kosten der Geschäftsstelle sind die zentralen Ausgaben für Reparaturen und Instandhaltung, Reisekosten der Wissenschaftler, sowie die zentralen Kosten für die Methodenentwicklung im Teilvorhaben Z2 enthalten.

Für das immer noch laufende HBFG-Verfahren für ein Massenspektrometer und weitere geplante Investitionen sowie die Einrichtung von zwei neuen Forschungsgruppen wurde eine Rückstellung von 657.970 € in das Haushaltsjahr 2007 vorgenommen.

Kosten nach Programmen (in TEUR)		
Projektförderung	Personal WM	1.337,7
	Personal NWM	639,9
	Verbrauch	575,0
Nachwuchsförderung	Forschungsgruppen	418,5
	Rotation	356,2
ZPGs	Personal	583,7
	Verbrauch	40,6
Investitionen		327,6
Geschäftsstelle / ZM		460,5
Clinic Invent		91,0
Gesamt		4.830,7

Aufteilung der Ressourcen
gem. Strategiepapier



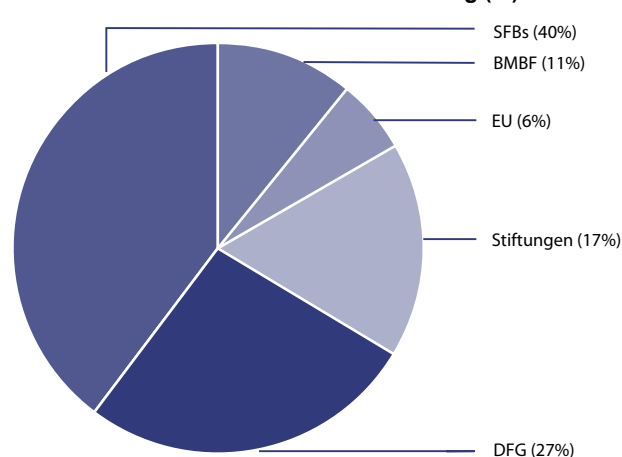
Einwerbung qualifizierter Drittmittel

Als Leistungsnachweis für qualitativ hochwertige Forschung wird unter anderem die Einwerbung qualifizierter Drittmittel gewertet. Hierzu zählen die durch Peer-Review-Verfahren vergebenen Forschungsmittel aus DFG-, BMBF- und EU-Anträgen, aber auch Programme aus der Landesförderung und ausgewiesene Stiftungen. Zur Steigerung der Drittmiteleinnahmen der Medizinischen Fakultät und damit zur Gewährleistung der Finanzierbarkeit von

biomedizinischer Forschung an der Fakultät erwartet das IZKF die Umsetzung innovativer Forschungsideen in externe Förderung. Die Ergebnisse aus den einzelnen Forschungsvorhaben sind hier als Gesamtergebnis für das Zentrum dargestellt. Für die vollständigen Angaben zu den einzelnen Projekten sind die Projektleiter verantwortlich.

Einwerbung qualifizierter Drittmittel 2006 (in TEUR)	
DFG	1.397,5
SFBs	2.078,9
BMBF	574,6
EU	310,6
Land NRW	0
Stiftungen	869,1
Sonstige	0
Gesamt	5.230,7

Anteil an der Gesamteinwerbung (%)



Einwerbung qualifizierter Drittmittel durch IZKF-Projektleiter

Aufgelistet sind hier die ausgebuchten Mittel im Jahr 2006. Preisgelder, einmalige Förderungen und Heisenberg-Stipendien wurden nicht berücksichtigt.

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2006
Schwerpunkt 1: Gefäßwand und Myokard					
Schu1/001/04	U. Kirchhefer, E. Schulze-Bahr, M. Neumann	Mutationen von kardialen Ca ²⁺ -regulatorischen Proteinen als Ursache für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien	DFG, Ki 653/13-1	06.2005-07.2008	46.648 €
Schu1/001/04	E. Schulze-Bahr, P. Kies, G. Breithardt	Kardiale Innervation bei genetischen Arrhythmie-modellen in Mensch und Maus	DFG, SFB 656, TP C1	07.2005-06.2009	85.859 €
Schu1/001/04	E. Schulze-Bahr	Angeborene QT- und Brugada-Syndrome: Genetische Heterogenität, Diagnosevalidierung, und Krankheitsexpressivität und idiopathischem Kammerflimmern	DFG, Schu 1082/3-1 und 3-2	01.2004-12.2007	35.640 €
Ko1/036/04	M. Schäfers, B. Levkau, O. Schober	Kombinierte molekular-funktionelle Bildgebung der endothelialen Dysfunktion in vivo	SFB 656, Projekt A1	07.2005-06.2009	77.398 €
Ko1/036/04	S. Wagner, K. Kopka, G. Haufe	Entwicklung von radioaktiven MMP-Inhibitoren zur Bildgebung der MMP-Aktivität in vivo	SFB 656, Projekt A2	07.2005-06.2009	95.441 €
Ko1/036/04	K. Kopka, B. Levkau, M. Schäfers	Molekulare Bildgebung der Apoptose in vivo: Einsatz von SPECT- und PET-kompatiblen klein-molekularen Caspaseinhibitoren	SFB 656, Projekt A3	07.2005-06.2009	44.605 €
The1/068/04	G. Theilmeier	Phänotypisierung operativer Tiermodelle an der Maus	SFB 656, Projekt Z2	07.2005-06.2008	51.999 €
The1/068/04	G. Theilmeier, T. Frenzel	APC zur Behandlung des post-CPR SIRS an der Maus	Else Kröner-Fresenius-Stiftung	04.2006-03.2008	14.425 €
Mü1/021/04	F.U. Müller, W. Schmitz	Bedeutung cAMP-abhängiger Transkriptionsfaktoren bei der Herzinsuffizienz	DFG, MU1376/10-1 u. MU 1376/10-2	01.2004-12.2005, verl. bis 12.2006	64.778 €
Ki1/099/04	M. Law, P. Kirchhof, M. Biermann	Autonome Innervation des Herzens	SFB 656, Projekt A5	07.2005-06.2009	86.962 €
Ki1/099/04	P. Kirchhof	Atrial fibrillation in a transgenic model	BMBF, AFNET 2, Projekt C1	06.2005-05.2008	37.059 €
Ki1/099/04	P. Kirchhof, G. Breithardt	The Flec-SL trial	BMBF, AFNET 2, Projekt B11	06.2004-05.2008	38.206 €
Ki1/099/04	P. Kirchhof	Addendum to the Flec-SL trial (s. B11)	DFG-BMBF, programme "clinical trials"	01.2004-12.2008	0 €
Bo1/101/04	P. Boknik, W. Schmitz, Zimmermann	Physiologische und pathophysiologische Bedeutung von kardialen Adenosinrezeptoren für Herzrhythmus und Kontraktion – mögliche therapeutische Implikationen	BfArM	10.2006-09.2009	3.606
Bo1/101/04	P. Boknik, J. Neumann	Bedeutung der Proteinphosphatase 2A für die Kontraktilität und Herzinsuffizienz	DFG, BO1263/9-1	07.2006-06.2008	0 €
Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung					
Vest2/006/04	D. Vestweber	Rolle von Lektinen bei der Wanderung von dendritischen Zellen und Lymphozyten	SFB 293, Projekt A1	07.1996-12.2005	60.619 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Regulation von VE-cadherin vermittelten interendothelialen Kontakten	SFB 629, Projekt B1	07.2003-06.2007	71.451 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Das endotheliale tight junction Molekül ESAM und die Kontrolle endothelialer Kontakte	SFB492, Projekt A10	01.2006-12.2008	60.284 €
Kess2/023/04	T. Kessler	Postnatale Vasculogenese bei bösartigen Neubildungen	Dt. Krebshilfe, Projekt 10-2167	03.2005-02.2007	85.509 €
Kess2/023/04	R. Mesters	Antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren	DFG, ME950/3-2	10.2004-09.2006	33.500 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2006
Hei2/042/04	C. Heilmann	Charakterisierung der Bedeutung der Autolysin/ Adhäsine Aaa und Atl bei der <i>Staphylococcus aureus</i> Kolonisation von eukaryonten Gewebe	DFG, HE 3546/2-1	10.2005-09.2007	25.198 €
Hei2/042/04	C. Heilmann, G. Peters, B. E. Kehrel	<i>Staphylococcus aureus</i> Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Bakterien, Thrombozyten und Endothel	SFB 293 A6, DFG	07.1996-12.2008	110.082 €
Hei2/042/04	G. Peters, K. Becker, C. von Eiff	Untersuchungen zur Virulenz- und Reistenz-Genexpression in Biofilm-bildenden und persistierenden Staphylokokken zur Entwicklung eines diagnostischen Mikroarrays	PTJ-Bio / 0313134, BMBF	07.2004-06.2006	72.889 €
Hei2/042/04, Si2/048/04	B. Kahl, C. von Eiff, B. Sinha	Populationsdynamik von <i>S. aureus</i> : Profil und Funktion von Adhäsinen sporadischer und prävalenter (epidemiologisch erfolgreicher) <i>S. aureus</i> -Klone	DFG, KA2249/1-1 u. KA2249/1-2	08.2004-08.2006	54.753 €
Hei2/042/04	C. von Eiff, G. Peters, K. Becker	Analyse der Mikroevolution von <i>Staphylococcus aureus</i> bei hospitalisierten Patienten	PTJ-Bio/ 0313801B BMBF	07.2006-06.2009	32.044 €
Hei2/042/04	C. von Eiff	Genetik und Regulation des <i>Staphylococcus aureus</i> Small Colony Variant-Phänotyps	DFG, EI 247/7-1	07.2006-06.2009	21.830 €
Ka2/061/04	H. Karch	Identifizierung und Charakterisierung endothelschädigender Shiga Toxin-unabhängiger Virulenzfaktoren von enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i>	DFG, SPP 1130, Ka 717/4-2	03.2005-02.2007	57.282 €
Ka2/061/04	H. Karch	Network of Excellence EuroPathoGenomics, Project	EU LSHB-CT-2005-512061	05.2005-04.2009	26.255 €
Ka2/061/04	H. Karch	Die Bedeutung der Serinproteasen von enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> für die Entwicklung einer hämorrhagischen Kolitis	DFG, SFB293, TP A18	01.2006-12.2008	84.026 €
Ka2/061/04	H. Karch	Identifizierung und Charakterisierung der Adhäsine von enterohämorrhagischen <i>E. coli</i> O157	DFG, GR1409	10.2006-04.2011	2.023 €
Lo2/065/04	S. Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung der tumoreigenen IL-10 Produktion für die Immun-evasion und Ausbreitung von UV-induzierten Tumoren	DFG, BE1580/7-1	01.2005-12.2006	105.000 €
Lo2/065/04	S. Beissert	Bedeutung von dendritischen Zellen bei der Entwicklung von Entzündungen und Autoimmunität	DFG, SFB293, B8	01.2006-12.2008	100.765 €
Mül2/096/04, Ser2/038/06	C. Müller-Tidow, H. Serve	Die Bedeutung von Histonmodifikationen und DNA-Methylierung für die Differenzierungsblockade durch Fusionsproteine in der AML	R03/19f, Carreras-Stiftung	09.2003-08.2006	60.138 €
Mül2/096/04, Ser2/038/06	H. Serve, C. Müller-Tidow	Molekulare Mechanismen der myelo-monozytären Differenzierung und der Monozytenfunktion: Rolle des Wnt-Signalweges	SF293, Projekt A15	01.2006-12.2008	74.471 €
Mül2/096/04, Ser2/038/06	C. Müller-Tidow, H. Serve	The role of receptor tyrosine kinases in the metastatic process of early stage non-small cell lung cancer	DFG, Mu1328/4-2	05.2005-04.2008	87.934 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Expression und pathogenetische Bedeutung des Zellzyklusregulators Zyklin A1 in soliden Tumoren	10-2155-Mü3, Dt. Krebshilfe	03.2004-02.2007	49.323 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow, B. Steffen	Die Bedeutung von Histonmodifikationen für die Pathogenese und Therapie der Fusionsprotein-assoziierten AML	Carreras-Stiftung, DJCLS R 06/39f	10.2006-09.2008	42.635 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow, H. Serve	Chromatin modifications and the transcriptome in acute myeloid leukemia	NGFN-2, WP3-SP3, Acute Leukemias, BMBF	07.2004-06.2007	108.004 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Metastasierung beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom: Von der Identifizierung relevanter Gene zu Funktion und Prognosevorhersage	2001.086.2, Wilhelm Sander-Stiftung	01.2005-12.2006	142.009 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Cyclin A1 collaborating oncogenes in the pathogenesis of AML	106698 Teilpr. 6, Verbundprojekt, Dt. Krebshilfe	05.2005-04.2008	114.726 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2006
Pa2/108/04	H. Pavenstädt	Bedeutung des CCR10 Rezeptors für Podozytenfunktionen	DFG, Pa 483/13-1	09.2004-08.2006	35.322 €
Fö2/005/06	D. Föll	The role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand S100A12 (EN-RAGE) in chronic inflammatory bowel disease (IBD)	Broad Medical Research Program, IBD-0076	01.2004-06.2006	0 €
Fö2/005/06	D. Föll	Die Bedeutung des granulozytären Proteins S100A12 in Entzündungen: Sekretion, Rezeptorbindung und pro-inflammatorische Effekte.	DFG, FO 354/2-2	01.2006-12.2007	64.763 €
Ge2/017/06	U. Rescher, V. Gerke	Regulation of the chemoattractant receptors of the formyl peptide receptor family	DFG, RE 2611/1-1	12.2005-11.2007	32.889 €
Ge2/017/06	V. Gerke	Ca(2+)-abhängige Regulation von Membran/Zytoskelett-Interaktionen	DFG, GE 514/5-1	06.2004-05.2006	38.735 €
Ge2/017/06	V. Gerke	Die Bedeutung des endothelialen Zytoskeletts bei der Transmigration von Leukozyten	SFB 293, Projekt A3	01.2003-12.2008	74.275 €
Ge2/017/06	V. Gerke	Funktionelle Analyse von Vertebraten- und Drosophila Annexinen	SFB 629, Projekt A1	07.2003-06.2007	108.951 €
Ge2/017/06	V. Gerke	Internalisierung von Proteinen der extrazellulären Matrix zur Regulation ihrer extrazellulären Konzentration und biologischen Aktivität	SFB 492, Projekt A7	01.2003-12.2008	0 €
Lud2/032/06	S. Ludwig	Molekulare Mechanismen der Genexpression im Endothel	SFB 293, Projekt A17	01.2006-12.2008	96.061 €
Lud2/032/06	S. Ludwig	Entwicklung und in vitro/in vivo Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von ASA/Furosemid und der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen	BMWT/AIF	ab 11.2006	0 €
Ro2/012/06	D. Föll J. Roth	Die Bedeutung des granulozytären Proteins S100A12 in Entzündungen: Sekretion, Rezeptorbindung und pro-inflammatorische Effekte	DFG, FO 354/2-2, siehe Projekt Föll	01.2006-12.2007	64.763 €
Schae2/026/06	L. Schaefer, R. M. Schaefer	Pathogenetische Bedeutung der kleinen, leucinreichen Proteoglycane Decorin und Biglycan bei der diabetischen Nephropathie	SFB 492, Projekt B10	01.2003-12.2008	75.458 €
Schae2/026/06	P. Bruckner	Suprastructure of the extracellular matrix: macromolecular alloys and networks	SFB 492, Projekt A2	01.2006-12.2008	102.333 €
Schae2/026/06	P. Bruckner	Adhesive interactions between Staphylococcus aureus and suprastructures of the extracellular matrix: Determinants of invasive infections	SFB 492, Projekt B9	01.2006-12.2008	87.406 €
Ser2/038/06	H. Serve	Evaluation der Rolle von Flt3-Mutationen in der Initiation, Progression und Maintenance der AML	DFG, Se 600/3-1	01.2005 - 07.2007	65.989 €
Ser2/038/06	C. Brandts	Der Phosphatidylinositol-3-Kinase / AKT-Signalweg bei der akuten myeloischen Leukämie: Mechanismen der Aktivierung und Funktion in der leukämischen Transformation	DFG, BR1945/2-1, 2-2	10.2003 - 03.2007	21.091 €
Ser2/038/06	H. Serve, W. Berdel	European Leukemia Net, Teilprojekt Treatment Research, New Targets, New Drugs	EU RP6, Eur. Leukemia Net, WP16	01.2004 - 12.2009	14.341 €
Ser2/038/06	C. Brandts H. Serve	Identifikation transformierender Onkogene bei der akuten myeloischen Leukämie	R05/13, Carerras-Stiftung	08.2005 - 07.2008	50.802 €
Ser2/038/06	H. Serve	The role of Cbl in Flt3 signal transduction and in leukemic transformation (project No. 7 within: Oncogene Networks in the Pathogenesis of AML)	106697 Teilpr. 7, Verbundprojekt Dt. Krebshilfe	05.2005 - 06.2008	59.516 €
Ser2/038/06	J. Schwäble, H. Serve	Untersuchung der Rolle von RGS-2 in der Transformation und Differenzierung myeloischer Zellen	10-2258-Schw-1, Dt. Krebshilfe	06.2005-08.2007	63.099 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2006
Si2/039/06	B. Haslinger-Löffler, B. Sinha	Der Einfluss von Staphylokokkeninfektionen auf das peritoneale Fibrinolyse-System – Untersuchungen zur Prävention von peritonealen Adhäsionen	Else-Kröner-Fresenius-Stiftung	05.2004-12.2006	46.280 €
Si2/039/06	B. Sinha, G. Peters, P. Bruckner	Adhäsive Interaktionen zwischen Staphylococcus aureus und Matrix-Suprastruktur als Determinanten invasiver Infektionen	SFB492, Projekt B9	01.2006-12.2008	87.406 €
Si2/039/06	B. Kahl, C. v. Eiff, B. Sinha	Populationsdynamik von Staphylococcus aureus: Profil und Funktion von Adhäsinen sporadischer und prävalenter (epidemiologisch erfolgreicher) S. aureus-Klone	DFG, Ka 2249/1-1	09.2004-11.2006	54.753 €
Si2/039/06	B. Kahl, C. v. Eiff, B. Sinha	Populationsdynamik von Staphylococcus aureus: Besteht ein Zusammenhang zwischen genomischer Flexibilität und epidemiologischer Fitness?	DFG, Ka 2249/1-3	12.2006-11.2009	0 €
Ste2/027/06	M. Steinhoff	Role of Proteinase-activated receptors (PARs) in tumor-endothelial interactions during the progression of malignant melanoma	DFG, STE 1014/3-1	09.2005-08.2007	115.642 €
Ste2/027/06	M. Steinhoff	Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten	SFB 293, Projekt A14	01.2006-12.2008	72.978 €
Ste2/027/06	M. Steinhoff	Extrazelluläre Matrix: Biogenese, Assemblierung und zelluläre Wechselwirkungen	SFB 492, Projekt B13	01.2006-12.2008	79.808 €
Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems					
Tha3/005/04	S. Thanos	Molekulare Charakterisierung der zellulären Resistenz von retinalen Ganglienzellen beim Glaukom	DFG, Th386/16-1	12.2004-11.2006	17.622 €
Tha3/005/04	S. Thanos	Charakterisierung der Extrazellulärmatrix der Retina beim Glaukom	Förderpreis der DOG 2005	01.2006-12.2006	14.732 €
Bro3/054/04	J. Brosius, B. Skryabin	Novel role of non-coding RNAs in differentiation and disease	EU / RIBOREG (503022)	02.2004-10.2007	63.685 €
Bro3/054/04	J. Brosius, B. Skryabin	Ein systematischer Ansatz zur Erforschung der Rolle von nicht-messenger RNAs beim Säuger: Verknüpfung von RNomics und Proteomics	0313358A, NGFN-2; PT Jülich; Teilprojekt 1	11.2004-10.2007	123.966 €
Bro3/054/04	J. Schmitz, J. Brosius	Molekulare Evolution und SINE Transpositionen in Rodentia	SCHM1469/2-1 u. 2-2	01.2005-12.2006	119.954 €
Kne3/074/04	S. Knecht	Kompetenznetz Vorhofflimmern; B8: Vorhofflimmern und Risiko neurologischer Erkrankungen	BMBF, AFNET, 01GI0204, TP B8	01.2004-12.2006	23.636 €
Kne3/074/04	S. Knecht	Language and Brain	EU, RTN:LAB 512141	01.2005-12.2007	76.344 €
Kne3/074/04	S. Knecht, C. Pantev, C. Breitenstein, A. Flöel, W. Schäbitz	Dopaminerge Förderung von Lernen, Gedächtnis und der Erholung nach einer Hirnschädigung	BMBF, Verbundprojekt Kognitionsforschung, 01GW0520	10.2005-09.2008	0 €
Kne3/074/04	S. Knecht, C. Breitenstein, C. Pantev	Dopaminergic potentiation of language learning: Which brain structures and mechanisms are involved?	VW-Stiftung, Az. I/80 708	04.2004-03.2007	49.592 €
Ker3/086/04	C. Kerkhoff	Analyse der molekularen Mechanismen der Expression des myelo-spezifischen Gens S100A9	DFG, KE820/4-1	06.2004-05.2006	16.723 €
Ker3/086/04	C. Kerkhoff	Rolle der myelo-spezifischen S100-Proteine S100A8 und S100A9 in der Aktivierung der NADPH-Oxidase in Phagozyten und Epithelzellen	DFG, KE820/2-2	01.2005-12.2006	35.613 €
Hen3/003/06	M. T. Heneka	Peroxisom Proliferator aktivierter Rezeptor gamma vermittelte Modulation neuroinflammatorischer und neurodegenerativer Mechanismen in der Alzheimer Erkrankung	DFG, He 3350/6-1	01.2006-12.2008	50.351 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2006
Hen3/003/06	M. T. Heneka	Evaluation PPAR γ – vermittelter antineoplastischer Effekte in <i>in vitro</i> und <i>in vivo</i> Modellen cerebraler Gliome	Sander-Stiftung, Az. 2006.001.01	10.2006-09.2008	13.799 €
Hen3/003/06	H.-C. Pape	Neurophysiological correlates of contextual fear memory in amygdalo-hippocampal circuits	DFG, Pa 336/15-1	01.2006-12.2008	59.855
Forschungsgruppen					
FG3	C. Bremer	Molecular Imaging	EU, FRP 6, LSHG-CT-2003-503259	01.2004-12.2008	49.073 €
FG3	M. Schäfers, C. Bremer	Diagnostic Molecular Imaging Network	EU, 6th FRP, Network of Excellence	04.2005-03.2010	78.889 €
FG3	C. Bremer, B. Tombach	Eisenoxid - unterstützte parametrische und molekulare MRT zur nicht invasiven Tumorcharakterisierung	BMBF, Nano4Life Förderkennzeichen: 13N8896	09.2005-08.2008	80.095 €
FG3	C. Bremer, M. Schäfers	Target-spezifische optische Kontrastmittel	SFB 656, Projekt A4	07.2005-06.2009	97.337 €
FG3	C. Bremer	In vivo molekulare Bildgebung von Target-spezifischen Nanopartikeln	BMBF LUNA, FKZ: 13N8983	08.2006-07.2009	58.686 €
FG3	C. Bremer	Novel molecular diagnostic tools for the prevention and diagnosis of pancreatic cancer	LSHB-CT-2006-018771	09.2006-07.2009	0 €
FG4	Pantev, Engelen, Konrad	Multiparametric Analysis of the Correlation of Perceptive and Cognitive Neuronal Signals by Integration of Magnetoencephalography (MEG) and 3T-Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	DFG, PA 392/11-1	09.2006-08.2008	13.645 €
FG5	K. Tenbrock	Regulation von CREM in Immunzellen	DFG, TE 339/4-2	08.2005-08.2007	54.405 €
ZPG4a	J. Stypmann, K. Tiemann, L. Fabritz-Kirchhof	Experimenteller Ultraschall von der Perfusion zum targeted Imaging	SFB 656, Projekt C3	07.2005-06.2009	95.627 €

Forschungs-Output / Veröffentlichungen, Wissenschaftliche Abschlüsse, Berufungen

Dargestellt ist hier eine tabellarische Zusammenfassung der Leistungen des Zentrums. Einzelne Daten können den nach Parameter sortierten Tabellen in den entsprechenden Kapiteln entnommen werden.

Die Daten aus abgeschlossenen Projekten werden zu jedem Progress Report aktualisiert. Daher sind Zahlen aus unterschiedlichen Berichtsjahren nicht vergleichbar.

N.D.: Not determined;

^a BMBF-Förderung 06/1996 bis 05/2004

^b es werden ausschließlich Originalpublikationen mit Nennung der IZKF-Förderung gewertet.

Parameter	Art	1996-2004 ^a	6/04-12/05	2006
Veröffentlichungen	Originalartikel in ISI-registrierten Journalen ^b	350	110	69
	Mittlerer Impact Factor	5,436	5,501	5,459
	Publikationen mit Impact Factor > 3,0	72 %	74 %	76 %
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	36	5	11
	Dissertationen	299	26	18
	Medizinische Fakultät	167	16	10
	Math.-Nat. Fakultät	98	4	5
	Zahnmedizin	3	4	2
	Externe Fakultäten / Universitäten	27	2	1
	Habilitationen	55	10	5
Berufungen	C3 / W2-Rufe an externe Universitäten	22	2	3
	C4 / W3-Rufe an externe Universitäten	20	2	4

Technologieverwertung, Patente/Lizenzen

Im Jahr 2006 wurden insgesamt 20 Beratungsgespräche mit den Wissenschaftlern teils vor Ort oder per Telefon von Clinic Invent durchgeführt. Zur weiteren kontinuierlichen Erschließung des Patenteptenzials wurden außerdem insgesamt 58 Projektanträge aus dem IZKF Münster durch Clinic Invent gesichtet. Hierdurch kann sich Clinic Invent eine gute Übersicht über die zu betreuenden künftigen wissenschaftlichen Projekte verschaffen und zugleich Beratung bei weiteren Forschungsanträgen geben. Bei einigen Projekten mit patentrelevanten Inhalten wurden die jeweiligen Wissenschaftler telefonisch kontaktiert, um die Geheimhaltung der Projekte zu sichern.

Hieraus resultierend wurden 4 Patentanmeldungen und 17 laufende Verwertungsprojekte bearbeitet sowie insgesamt 4 Lizenzverträge abgeschlossen. Zurzeit stehen zwei F&E-Verträge sowie drei Lizenzverträge unmittelbar vor Unterzeichnung.

Im Rahmen der Intensivbetreuung bietet Clinic Invent den Wissenschaftlern eine schnelle, unbürokratische Überprüfung von geplanten Veröffentlichungen oder interessanten Forschungsergebnissen auf patent- und marktrelevante Inhalte in Form eines sogenannten Publication Screen an. Diese Dienstleistung wird von den Wissenschaftlern immer häufiger in Anspruch genommen. So ist die Anzahl der Publication Screens von 7 im Jahr 2004 auf 19 im Jahr 2006 gestiegen.

Um den regelmäßigen Kontakt zu den Wissenschaftlern aufrechtzuerhalten, erschienen im Jahr 2006 zwei weitere Ausgaben des Newsletters von Clinic Invent. Die „PatentNews“ enthalten aktuelle Informationen und praktische Tipps zum Patentschutz von Erfindungen aus dem Bereich der Biomedizin und Medizintechnik und richten sich an alle aktiv forschenden Wissenschaftler. Der



Newsletter wurde an insgesamt 630 Wissenschaftler elektronisch versandt und ins Internet auf die Homepage von Clinic Invent gestellt. Seit der Freischaltung im Juli 2004 verzeichnete die Homepage von Clinic Invent mehr als 3021 Hits. Durch den freien Zugriff auf die hier publizierten, immer aktuellen Technologieangebote können interessierte Firmen selbst nach neuen Technologien recherchieren und weitere erfindungsrelevante Informationen nach Rückfragen bei den Patentmanagern erhalten. Daraus resultierten mehrere Anfragen aus der Industrie und Rechercheaufträge von freien Erfindern. Die stets notwendige Aktualisierung und Pflege der Homepage wird vom IZKF Münster übernommen.

Im Jahr 2006 wurden folgende Einrichtungen und Verwertungsprojekte von Clinic Invent betreut:

- Universitätsklinikum Münster
- IZKF Münster
- „BIOMAT.“ Aachen bis zum 31.12.2006
- Fachhochschule Münster, Institut für Medizintechnik
- Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig
- Institut für Seelische Gesundheit in Mannheim
- Freie Erfinder als Verwertungsprojekte
- Recherche auf Auftragsbasis

Personal, Struktur, Organisation

Die Organe des Zentrums sind laut Satzung der Vorstand, der externe Wissenschaftliche Beirat, die Mitgliederversammlung und der Forschungsrat.

Der **Vorstand** des IZKF Münster wird aus den Reihen der Projektleiter der IZKF-geförderten Forschungsvorhaben für eine Amtsperiode von drei Jahren gewählt. Er führt die Geschäfte des Zentrums und ist an die Empfehlungen des Wissenschaftlichen Beirates gebunden.

Der **Wissenschaftliche Beirat** des IZKF setzt sich aus 12 im Gutachterwesen erfahrenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zusammen, von denen 6 durch das Landesministerium NRW und 6 durch das Rektorat benannt werden. Dieses Fachgremium bewertet die Projektanträge des IZKF und gibt eindeutige Förderempfehlungen oder Ablehnungen heraus. Die Voten der Gutachter unterliegen der Vertraulichkeit.

Die **Mitgliederversammlung** besteht aus den Mitgliedern des Zentrums (Projektleiter und wissenschaftliche Mitarbeiter der geförderten Forschungsvorhaben, Forschungsgruppen und Zentralen Projektgruppen). Sie stellt das Mitbestimmungsgremium für die wissenschaftlichen Belange des Zentrums dar. Hier werden auch die Schwerpunktskoordinatoren bestellt, die den Vorstand in inhaltlichen wissenschaftlichen Fragestellungen unterstützen.

Dem **Forschungsrat** gehören 12 Mitglieder der Professoren der Medizinischen Fakultät an, von denen 9 durch den Fachbereichsrat für drei Jahre gewählt werden. Drei weitere Mitglieder bestimmt der Vorstand aus seiner Mitte. Der Forschungsrat ist für die interne Vorbegutachtung der Projektvorschläge zuständig und gibt zu jedem Vorschlag eine Förderempfehlung auf der Basis einer klassifizierenden Bewertung ab.

Vorstand des IZKF Münster (seit Januar 2006)

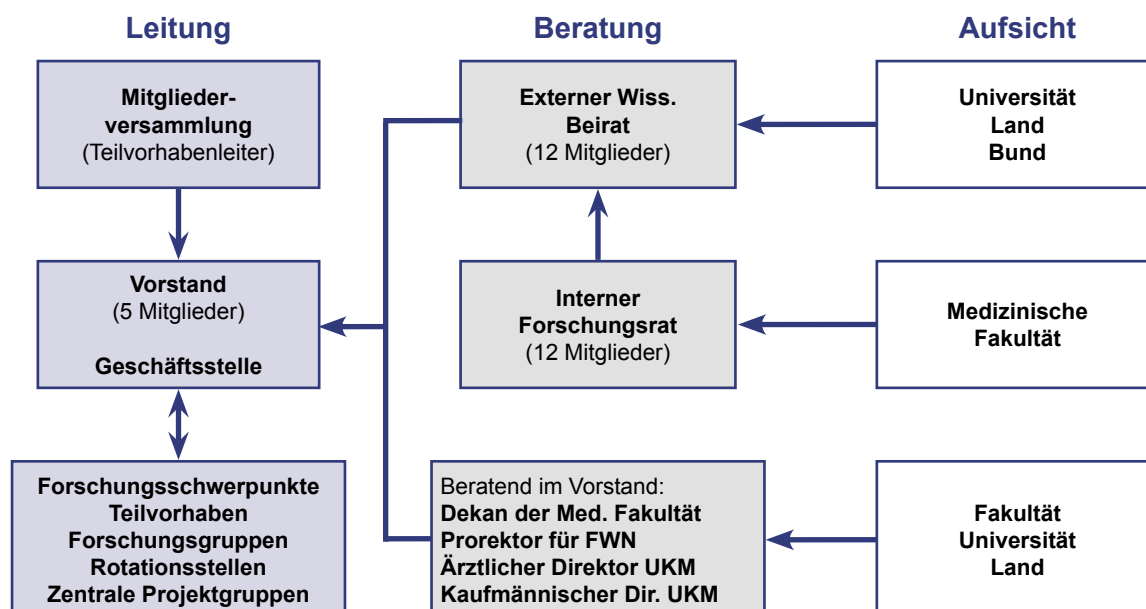
Vorsitzender	Prof. Dr. G. Peters	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. T.A. Luger	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. P. Bruckner	Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie
	Prof. Dr. F.U. Müller	Institut für Pharmakologie und Toxikologie
	Prof. Dr. H.-C. Pape	Institut für Physiologie I
Beratend im Vorstand	Prof. Dr. V. Arolt	Dekan der Medizinischen Fakultät (seit 10/2006)
	Prof. Dr. W. Schmitz	Prorektor für Forschung u. Wiss. Nachwuchs, WWU Münster (seit 10/2006)
	Prof. Dr. N. Roeder	Ärztlicher Direktor des UKM (seit 09/2006)
	Dr. Ch. Hoppenheit	Kaufmännischer Direktor des UKM (seit 06/2006)

Wissenschaftlicher Beirat des IZKF Münster (seit Februar 2005)

Vorsitzender	Prof. Dr. M. Dierich	Institut für Hygiene, Medizinische Universität Innsbruck, AUS
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. R. E. Schmidt	Abt. Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. C. R. Bartram	Dekan der Medizinischen Fakultät, Universität Heidelberg
	Prof. Dr. M. Böhm	Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie u. internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
	Prof. Dr. T. Braun	MPI für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim, W.G. Kerckhoff - Institut, Abt. für Entwicklung und Umbau des Herzens
	Prof. Dr. R. Busse	Institut für Physiologie I, Kardiovaskuläre Physiologie, Universität Frankfurt
	Prof. Dr. A. Ganser	Medizinische Klinik, Abt. Hämatologie, Hämostaseologie u. Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover
	Prof. Dr. M. Paul	Hauptamtlicher Dekan der Charité Berlin, Campus Charité Mitte (CCM)
	Prof. Dr. A. Radbruch	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
	Prof. Dr. D. Ruiter	Hauptamtlicher Dekan der Medizinischen Fakultät, Radboud University Nijmegen, NL
	Prof. Dr. O.D. Wiestler	Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand, DKFZ Heidelberg
	Prof. Dr. C. Weiller	Ärztlicher Direktor, Neurologische Universitätsklinik Freiburg

Forschungsrat des IZKF Münster

Vom Vorstand bestellt	Prof. Dr. G. Peters	Vorsitzender des IZKF, Institut für Medizinische Mikrobiologie
	Prof. Dr. T.A. Luger	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten, Allg. Dermatologie/Venerologie
	Prof. Dr. F. U. Müller	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Von der Med. Fakultät bestellt (FBR-Sitzung 21.11.2006)	Prof. Dr. G. Breithardt	Medizinische Klinik u. Poliklinik C
	Prof. Dr. V. Gerke	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
	Prof. Dr. W. L. Heindel	Institut für Klinische Radiologie – Röntgendiagnostik
	Prof. Dr. J. Kienast	Medizinische Klinik u. Poliklinik A, KMT-Zentrum
	Prof. Dr. H.-C. Pape	Institut für Physiologie I
	Prof. Dr. E. B. Ringelstein	Klinik u. Poliklinik für Neurologie
	Prof. Dr. H. Serve	Medizinische Klinik u. Poliklinik A
Stellvertreter	Prof. Dr. L. Kiesel	Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
	Prof. Dr. W. L. Heindel	Institut für Klinische Radiologie – Röntgendiagnostik
	Prof. Dr. M. A. Schmidt	Institut für Infektiologie (ZMBE)
	Prof. Dr. D. Vestweber	Max Planck-Institut für Molekulare Biomedizin (kooptiertes Mitglied d. Fakultät)

Organigramm des IZKF Münster

Mitglieder des IZKF (Januar - Dezember 2006)

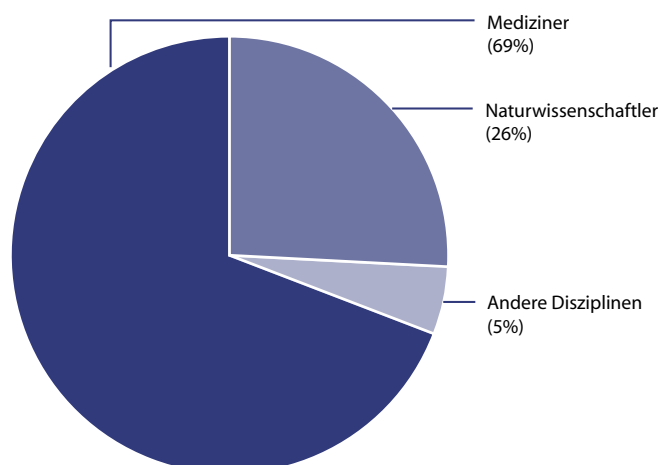
Anhlan, Dr. biol. hom. Darisuren
 Apelt, Jenny
 August, Dr. rer. nat. Benjamin
 Babelova, Andrea
 Bäumer, Nicole
 Bauwens, Andreas
 Bayer, Dr. rer. nat. Michael
 Becker, Priv.-Doz. Dr. med. Karsten
 Beissert, Univ.-Prof. Dr. med. Stefan
 Benedyk, Konrad
 Bixel, Dr. rer. nat. Gabriele
 Bode, Dr. rer. nat. Günther
 Boknik, Dr. rer. nat. Peter
 Brandts, Dr. med. Christian
 Breitenstein, Dr. rer. soc. Caterina
 Bremer, Prof. Dr. med. Christoph
 Broermann, Andre
 Brosius, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Jürgen
 Bruckner, Univ.-Prof. Dr. phil. Peter
 Charalambous, Petar
 Dannowski, Udo
 Diederich, Kai
 Dieks, Kati
 Duck, Christina
 Eisenacher, Dr. rer. medic. Martin
 Etzrodt, Dr. agr. Dörte
 Faust, Dr. rer. nat. Andreas
 Fehrmann, Carsten
 Fehrmann, Dr. rer. nat. Frauke
 Föll, Dr. med. Dirk
 Fortmüller, Dr. med. vet. Lisa
 Friedrich, Dr. med. Alexander W.
 Fuchs, Dr. med. Thomas
 Gerke, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Volker
 Gregor, Nora
 Gründker, Nicole
 Grundmeier, Dr. rer. nat. Matthias
 Haberland, Dr. rer. nat. Jörg
 Hafezi, Dr. rer. nat. Wali
 Hammerschmidt, Thea

Haslinger-Löffler, Dr. med. Bettina
 Heilmann, Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Christine
 Heneka, Univ.-Prof. Dr. med. Michael
 Herzog, Dr. rer. nat. Christine
 Jansen, Dr. rer. medic. Andreas
 Karch, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Helge
 Kerkhoff, PD Dr. rer. nat. Claus
 Kessler, Dr. med. Torsten
 Keul, Petra
 Kies, Dr. med. Peter
 Kirchhof, PD Dr. med. Paulus
 Knecht, Prof. Dr. med. Stefan
 König, PD Dr. rer. nat. Simone
 Konrad, Dr. med. Carsten
 Kopka, Dr. rer. nat. Klaus
 Koschmieder, Dr. med. Steffen
 Kucharzik, Univ.-Prof. Dr. med. Torsten
 Kühn, Univ.-Prof. Dr. med. Joachim
 Laakmann, Sandra
 Larmann, Dr. med. Jan
 Lewin, Dr. rer. nat. Geertje
 Löffler, Dr. med. Bettina
 Lohmann, Dr. rer. nat. Christina
 Loser, Dr. rer. nat. Karin
 Ludwig, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan
 Luger, Univ.-Prof. Dr. med. Thomas A.
 Lügering, Dr. med. Andreas
 Markoff, Dr. (BG) Arseni
 Matuszewski, Dr. med. Lars
 Menke, Ricarda
 Mesters, Univ.-Prof. Dr. med. Rolf
 Moreth, Kristin
 Müller, Univ.-Prof. Dr. med. Frank U.
 Müller-Tidow, PD Dr. med. Carsten
 Nacken, Dr. rer. nat. Wolfgang
 Niemeier, Dr. med. Jan S.
 Orth, Dorothea
 Pape, Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian
 Pavenstädt, Prof. Dr. med. Hermann
 Peters, Prof. Dr. med. Georg

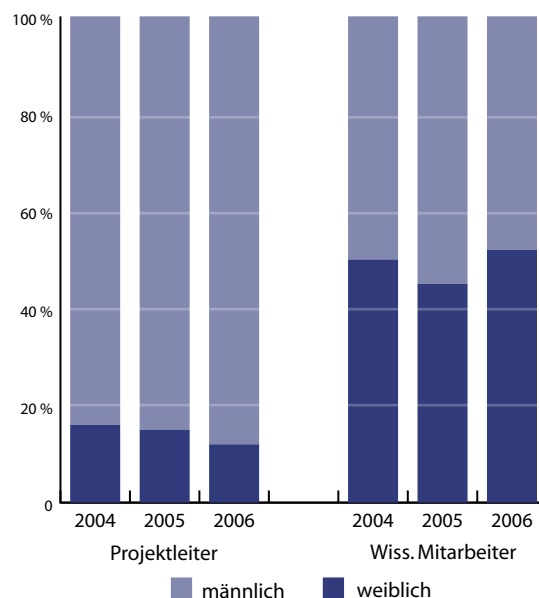
Raschke, Univ.-Prof. Dr. med. Michael
 Rattenholl, Anke
 Roth, Univ.-Prof. Dr. med. Johannes
 Schaefer, Univ.-Prof. Dr. med. Roland M.
 Schaefer, Prof. Dr. med. Liliana
 Schäfers, Univ.-Prof. Dr. med. Michael
 Schliemann, Dr. Christoph
 Schmitz, Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm
 Schöning, Sonja
 Schulze-Bahr, Priv.-Doz. Dr. med. Eric
 Schweppe, Christian-Henning
 Serve, Univ.-Prof. Dr. med. Hubert
 Sieberns, Dr. rer. nat. Kurt
 Sinha, Prof. Dr. Dr. med. Bhanu
 Skryabin, Dr. med. Dr. rer. nat. Boris
 Sopalla, Dr. rer. nat. Claudia
 Stange, Dr. med. Richard
 Steinhoff, Univ.-Prof. Dr. med. Dr. Martin
 Stypmann, Dr. med. Jörg
 Swintek, Dr. med. Andrea
 Teichert, Dipl. Inform. Björn
 Tenbrock, Dr. med. Klaus
 Thanos, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Solon
 Theilmeier, Priv.-Doz. Dr. med. Gregor
 Tholema, Dr. rer. nat. Nancy
 Van Aken, Prof. Dr. med. Hugo
 Vargova, Karina
 Vestweber, Prof. Dr. rer. nat. Dietmar
 Viemann, Dr. med. Dorothee
 von Eiff, Prof. Dr. med. Christof
 von Wallbrunn, Dr. rer. nat. Angelika
 Warnecke, Dr. med. Tobias
 Westphal, Dr. rer. nat. Sabine
 Wichter, Prof. Dr. med. Thomas
 Witte, Patricia
 Wittkowski, Dr. med. Helmut
 Wolf, Susanne
 Young, Priv.-Doz. Dr. med. Peter
 Zhang, Dr. med. Wenlan

Insgesamt waren 119 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mitglieder des IZKF Münster im Jahr 2006. Davon 57 Projektleiter/-innen und 62 wissenschaftliche Mitarbeiter/-innen.

Fachrichtung der IZKF-Projektleiter



Frauenanteil im IZKF



Satzung des IZKF Münster

ORDNUNG des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

§ 1 Name, Sitz, Aufgabe

- (1) Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) ist ein institutionalisierter Forschungsverbund in der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität.
- (2) Aufgabe des IZKF ist es, die klinische Forschung in der Medizinischen Fakultät in struktureller und materieller Hinsicht zu stärken. Es entwickelt Strukturen für klinische Forschung durch Vernetzung von Grundlagenforschung und klinischen Fächern und fördert die medizinisch-wissenschaftliche Nachwuchsbildung.
- (3) Im Rahmen des IZKF werden im Sinne der wissenschaftlichen Profilbildung Schwerpunkte gesetzt, die sich in einzelne Teilprojekte aufgliedern. Zur Verzahnung der Schwerpunkte und für alle Forscher der Fakultät zugänglich können zeitlich befristete sogenannte zentrale Projektgruppen für fach- und projektübergreifenden Methoden-Service eingerichtet werden. Die Schwerpunktthemen sowie die allgemeinen Zielsetzungen sollen regelmäßig evaluiert und den neuesten Entwicklungen angepasst werden.
- (4) Zur Förderung des medizinisch-wissenschaftlichen Nachwuchses werden Nachwuchsgruppen unter Berücksichtigung des Musters der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie Rotationsstellen und Stipendien eingerichtet.

§ 2 Mitglieder

- (1) Mitglieder des IZKF sind:
 - Professoren und wissenschaftliche Mitarbeiter, die Leiter von Teilprojekten und Sprecher von Nachwuchsgruppen bzw. Zentralen Projektgruppen sind, sowie jene Teilprojektleiter, deren Projekte durch externe Mittel weiter gefördert werden,
 - die vom IZKF finanzierten Wissenschaftler für die Zeit ihrer Förderung,
 - die Sprecher von Sonderforschungsbereichen und Forschergruppen der Deutschen Forschungsgemeinschaft
 - sowie auf Antrag eines Teilprojektleiters Wissenschaftler, deren Kooperation für das Teilprojekt unerlässlich ist.
- (2) Die Mitgliedschaft endet mit dem Ausscheiden aus der Westfälischen Wilhelms-Universität. Darüber hinaus endet sie durch Austritt, der schriftlich beim Vorstandsvorsitzenden zu begründen ist. Über den Antrag beschließt der Vorstand unter besonderer Berücksichtigung der Sicherung der laufenden Forschungsvorhaben. Auf Antrag eines Mitglieds kann die Mitgliederversammlung auch ein Mitglied ausschließen, wenn dieses die Arbeit des IZKF schwerwiegend beeinträchtigt oder seinen Verpflichtungen im IZKF nicht nachkommt.
- (3) Bei Beendigung der Mitgliedschaft verbleiben die Projektmittel und die daraus beschafften Materialien, Bücher, Geräte und Einrichtungsgegenstände beim IZKF. Aus Institutionen eingebrachte Personalmittel, ebenso wie Investitionen verbleiben in der jeweiligen Institution. Der Zugang zu den miterarbeiteten Materialien soll im Einvernehmen mit der Arbeitsgruppe weiterhin möglich sein.

§ 3 Organe

Organe des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung sind:

1. der Vorstand
2. der Wissenschaftliche Beirat
3. die Mitgliederversammlung
4. der Forschungsrat.

§ 4 Vorstand

- (1) Der Vorstand besteht aus dem Vorsitzenden, seinem Stellver-

treter und drei weiteren Mitgliedern gemäß § 2 Abs. 1.

- (2) Die oder der Vorsitzende, ihre oder seine Stellvertreterin bzw. ihr oder sein Stellvertreter sowie die drei anderen Vorstandsmitglieder gem. Abs. (1) werden von der Mitgliederversammlung aus den Mitgliedern gem. § 2 Abs. (1) für eine Amtszeit von drei Jahren gewählt. Unmittelbare Wiederwahl ist einmal zulässig.
- (3) Der Vorstand führt die Geschäfte des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung im Rahmen dieser Ordnung. Das Nähere regelt die Geschäftsordnung, die sich der Vorstand gibt. Er führt die Beschlüsse der Mitgliederversammlung aus und ist der Mitgliederversammlung gegenüber auskunfts- und rechenschaftspflichtig.
- (4) Der Vorstand ist für die Koordinierung der Arbeiten zwischen den Teilprojekten zuständig und sorgt für die notwendige Kooperation.
- (5) Der Vorstand ist für die Verwaltung und Verteilung der dem IZKF zur Verfügung stehenden Mittel zuständig. Er ist dabei an die Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats gebunden. Er entscheidet leistungsorientiert über die Errichtung, Beendigung und Weiterförderung von Teilprojekten und Nachwuchsgruppen. Eine Förderung von Teilprojekten und Nachwuchsgruppen setzt das positive Votum des Wissenschaftlichen Beirats voraus, negativ beurteilte Teilprojekte und Nachwuchsgruppen dürfen nicht gefördert werden.
- (6) Antragsberechtigt sind alle hauptamtlich an der Medizinischen Fakultät tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.
- (7) Der Vorstand ist zuständig für alle Entscheidungen, soweit sie nicht durch diese Ordnung einem anderen Organ zugewiesen sind. Der Vorstand entscheidet mit einfacher Mehrheit.
- (8) Der Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs, der Dekan der Medizinischen Fakultät, der Ärztliche Direktor und der Verwaltungsdirektor der Medizinischen Einrichtungen können an den Vorstandssitzungen mit beratender Stimme teilnehmen.

§ 5 Geschäftsführer

Der Vorstand bestellt eine Geschäftsführerin oder einen Geschäftsführer. Dieser ist für die Geschäfte der laufenden Verwaltung, insbesondere für die Mittelverwaltung, zuständig. Weiteres ist in der Geschäftsordnung des Vorstandes geregelt.

§ 6 Wissenschaftlicher Beirat

- (1) Zur Gewährleistung der in § 4 Abs. 5 vorgesehenen leistungsorientierten Verteilung der Ressourcen wird ein Wissenschaftlicher Beirat eingerichtet. Der Beirat überprüft in regelmäßigen Abständen die inhaltliche Konzeption der Schwerpunkte, Teilprojekte und Nachwuchsgruppen sowie den Fortgang der wissenschaftlichen Arbeit und die strukturelle Entwicklung des IZKF. Er kann Änderungen der inhaltlichen Konzeption sowie die verstärkte Förderung bestimmter Schwerpunkte, Teilprojekte oder Arbeitsgruppen, aber auch die frühzeitige Beendigung weniger erfolgreicher Projekte und Arbeitsgruppen empfehlen.
- (2) Der Wissenschaftliche Beirat formuliert eindeutige Förderungsempfehlungen oder Ablehnungen. Im übrigen macht der Beirat entsprechend seiner Bewertungen einen Vorschlag über die Verteilung der dem IZKF zur Verfügung stehenden Ressourcen. Die Voten der einzelnen Beiratsmitglieder oder der vom Beirat hinzugezogenen zusätzlichen Gutachterinnen oder Gutachter gemäß Abs. 4 unterliegen der Vertraulichkeit.
- (3) Der Beirat setzt sich aus 12 Wissenschaftlerinnen und Wis-

senschaftlern zusammen, die nicht Mitglieder oder Angehörige der Westfälischen Wilhelms-Universität sein dürfen. Je vier Beiratsmitglieder werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW und vom Rektorat der Westfälischen Wilhelms-Universität benannt und von der Rektorin oder dem Rektor für vier Jahre berufen. Wiederberufung ist möglich. Diese Regelung gilt, solange das Zentrum aus Bundesmitteln mitfinanziert wird. Danach werden sechs Beiratsmitglieder durch das Land und sechs durch die Universität benannt. Der Vorstand kann Vorschläge zur Besetzung machen und achtet hierbei darauf, dass Grundlagenforscherinnen und -forscher, theoretisch-medizinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie klinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler möglichst ausgewogen vertreten sind.

- (4) Der Beirat kann zur Erweiterung seines wissenschaftlichen Sachverständes Sondergutachterinnen und Sondergutachter heranziehen.
- (5) Der Beirat wählt aus seiner Mitte seine Vorsitzende oder seinen Vorsitzenden.

§ 7 Mitgliederversammlung

- (1) Die Mitgliederversammlung besteht aus den Mitgliedern des IZKF. Alle Mitglieder haben Antrags- und Rederecht. Ferner hat jedes Mitglied Stimmrecht bei organisatorischen Angelegenheiten. Bei Wahlen sowie bei Entscheidungen über Aufnahme und Ausschluß von Mitgliedern, hat jedes vom IZKF geförderte Projekt eine Stimme. Das Stimmrecht wird vom verantwortlichen Projektleiter ausgeübt. Er kann im Verhinderungsfalle sein Stimmrecht auf einen der Projektleiter übertragen. Studentische oder Wissenschaftliche Mitarbeiter bei Projekten des IZKF, soweit sie nicht Mitglieder nach § 2 (1) sind, können mit beratender Stimme an der Mitgliederversammlung teilnehmen.
- (2) Die Mitgliederversammlung ist zuständig für:
 1. die Beschlußfassung über diese Ordnung und deren Änderung,
 2. die Wahl und Entlastung des Vorstandes,
 3. die Entscheidung über Aufnahme und Ausschluß von Mitgliedern,
 4. die Bestellung einer Koordinatorin oder eines Koordinators für jeden Schwerpunkt sowie
 5. die Stellungnahme zur Einrichtung und Auflösung von Schwerpunkten an den Fachbereichsrat.
- (3) Die Mitgliederversammlung tritt mindestens einmal im Semester zusammen. Die Einladung erfolgt durch den Vorsitzenden schriftlich unter Angabe der Tagesordnung mit einer Frist von zwei Wochen. Auf Antrag eines Viertels ihrer Mitglieder muß die Mitgliederversammlung außerplanmäßig einberufen werden. Anträge zur Tagesordnung sind spätestens drei Wochen vorher an den Vorstand zu richten und in den Tagesordnungsvorschlag aufzunehmen. Die Tagesordnung ist spätestens 10 Tage vor der Mitgliederversammlung zu versenden.
- (4) Die Mitgliederversammlung ist beschlußfähig, wenn mehr als ein Drittel der Mitglieder anwesend ist. Beschlüsse können wirksam nur zu Punkten der Tagesordnung gefaßt werden. Ist die Versammlung nicht beschlußfähig, ist sie innerhalb von zwei Wochen mit einer Frist von einer Woche mit derselben Tagesordnung neu einzuberufen. Die Mitgliederversammlung ist in diesem Fall unabhängig von der Anzahl ihrer anwesenden Mitglieder beschlußfähig.
- (5) Die Mitgliederversammlung beschließt, soweit nichts anderes bestimmt ist, mit einfacher Mehrheit. Bei Feststellung der Mehrheit werden Enthaltungen nicht mitgezählt. Auf Antrag eines Mitglieds muß geheime Abstimmung erfolgen. In Personalangelegenheiten muß geheim abgestimmt werden.

- (6) Die Beschlüsse der Mitgliederversammlung werden in einer Niederschrift festgehalten, die die oder der Vorsitzende und die Protokollführerin oder der Protokollführer unterzeichnen. Sie wird den Mitgliedern zugesandt. Soweit nicht binnen 14 Tage nach der Versendung Einspruch erhoben wird, gilt die Niederschrift als genehmigt.

§ 8 Forschungsrat

- (1) Dem Forschungsrat gehören zwölf Mitglieder der Gruppe der Professorinnen und Professoren der Medizinischen Fakultät an. Drei Mitglieder werden vom Vorstand aus seiner Mitte für den Zeitraum seiner Amtszeit bestimmt. Neun Mitglieder sowie vier Stellvertreterinnen und Stellvertreter werden vom Fachbereichsrat der Medizinischen Fakultät für drei Jahre gewählt. Die Amtszeit dieser Mitglieder ist an die des Vorstands gebunden. Diese Mitglieder müssen im wissenschaftlichen Gutachterwesen erfahren sein. Unmittelbare Wiederwahl dieser Mitglieder ist einmal zulässig.
- (2) Der Forschungsrat ist für die fakultätsinterne Vorbegutachtung der Anträge zuständig. Hierfür leitet der Vorstand dem Forschungsrat alle eingehenden Anträge rechtzeitig, i.d.R. mindestens drei Wochen vor der nächsten Sitzung zu. Der Forschungsrat gibt zu jedem Antrag eine Förderungsempfehlung auf der Grundlage einer klassifizierenden Bewertung ab. Die Anträge sind vom Vorstand anschließend mit den Voten des Forschungsrats an den wissenschaftlichen Beirat weiterzuleiten.
- (3) Die Mitglieder des Forschungsrats wählen aus ihrer Mitte eine Vorsitzende oder einen Vorsitzenden sowie eine stellvertretende Vorsitzende oder einen stellvertretenden Vorsitzenden. Ist die oder der Vorsitzende Mitglied gemäß Abs. 1 Satz 2, so muß die oder der stellvertretende Vorsitzende Mitglied gemäß Abs. 1 Satz 3 sein.
- (4) Während der Erörterung des Antrags eines Mitglieds des Forschungsrats ist dieses von den Beratungen auszuschließen.

§ 9 Schwerpunkte

- (1) Mehrere Mitglieder der Medizinischen Fakultät können gemeinsam einen Antrag auf Einrichtung eines wissenschaftlichen Schwerpunkts an den Vorstand stellen. Dieser Antrag, der in seinem Konzept und seinen Perspektiven begründet sein und eine Antragsskizze zu den Teilprojekten enthalten muß, wird nach Vorbegutachtung durch den Forschungsrat mit dessen Votum dem wissenschaftlichen Beirat zur Prüfung vorgelegt. Für den Fall einer positiven Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats legt der Vorstand den Antrag mit den Stellungnahmen des wissenschaftlichen Beirats, des Forschungsrats sowie der Mitgliederversammlung dem Fachbereichsrat der Medizinischen Fakultät zur Entscheidung vor.
- (2) Der Vorstand kann die Auflösung eines Schwerpunktes beantragen. Über diesen Antrag entscheidet der Fachbereichsrat nach Stellungnahme der Mitgliederversammlung.

§ 10 Änderung der Ordnung

Die Ordnung kann, unbeschadet der Zuständigkeiten des Fachbereichsrats sowie des Senats, durch Beschluß der Mitgliederversammlung geändert werden. Der Beschluß bedarf der Zustimmung von zwei Dritteln der Mitglieder gemäß § 2 Abs. 1.

§ 11 Auflösung des IZKF

Das IZKF kann durch Beschluß der Mitgliederversammlung aufgelöst werden. Der Beschluß bedarf der Zustimmung von drei Vierteln der Mitglieder gem. § 2 Abs. 1. Darüber hinausgehende Rechte des Fachbereichsrats bleiben unberührt.

§ 12 Inkrafttreten

Diese Ordnung tritt nach Zustimmung des Fachbereichsrats vom 30.10.2001 in Kraft.

G. IZKF-Publikationsverzeichnis 2006

(Originalartikel in ISI-registrierten Journalen; IF 2005)

1. Baune BT, Suslow T, Engelen A, Arolt V, Berger K (2006) The association between depressive mood and cognitive performance in an elderly general population - the MEMO Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22: 142-149. [IF 2,603]
2. Beissert S, Schwarz A, Schwarz T (2006) Regulatory T cells. *J Invest Dermatol* 126: 15-24. [IF 4,406]
3. Bek MF, Bayer M, Muller B, Greiber S, Lang D, Schwab A, August C, Springer E, Rohrbach R, Huber TB, Benzing T, Pavenstadt H (2006) Expression and Function of C/EBP Homology Protein (GADD153) in Podocytes. *Am J Pathol* 168: 20-32. [IF 5,796]
4. Bielaszewska M, Friedrich AW, Aldick T, Schurk-Bulgrin R, Karch H (2006) Shiga toxin activatable by intestinal mucus in *Escherichia coli* isolated from humans: predictor for a severe clinical outcome. *Clin Infect Dis* 43: 1160-1167. [IF 6,51]
5. Breitenstein C, Korsukewitz C, Floel A, Kretschmar T, Diederich K, Knecht S (2006) Tonic Dopaminergic Stimulation Impairs Associative Learning in Healthy Subjects. *Neuropsychopharmacology* 31: 2552-2564. [IF 5,369]
6. Breitenstein C, Floel A, Korsukewitz C, Wailke S, Bushuven S, Knecht S (2006) A shift of paradigm: From noradrenergic to dopaminergic modulation of learning? *J Neurol Sci* 25: 42-47. [IF 2,035]
7. Brockelbank JA, Peters V, Rehm BH (2006) Recombinant *Escherichia coli* strain produces a ZZ domain displaying biopolyester granules suitable for immunoglobulin G purification. *Appl Environ Microbiol* 72: 7394-7397. [IF 3,818]
8. Brosius JP (2006) Common ground between anthropology and conservation biology. *Conserv Biol* 20: 683-685. [IF 4,11]
9. Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S (2006) Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 29: 1336-1343. [IF 5,288]
10. Cottrell GS, Padilla B, Pikios S, Roosterman D, Steinhoff M, Gehring D, Grady EF, Bunnett NW (2006) Ubiquitin-dependent down-regulation of the neurokinin-1 receptor. *J Biol Chem* 281: 27773-27783. [IF 5,854]
11. Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelen A, Arolt V, Heindel W, Deckert J (2006) Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 349-355. [IF 3,981]
12. Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, Tenbrock K, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Sunderkotter C, Roth J (2006) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood*, in press [IF 10,131]
13. Eisenacher M, de BJ, König S (2006) Mass analysis peptide sequence prediction (MAPSP). *Bioinformatics* 22: 1002-1003. [IF 6,019]
14. Engelen A, Tuscher O, Hermans W, Isenberg N, Eidelberg D, Frith C, Stern E, Silbersweig D (2006) Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J Neural Transm* 113: 599-608. [IF 2,554]
15. Fischer H, Fischer J, Boknik P, Gergs U, Schmitz W, Domschke W, Konturek JW, Neumann J (2006) Reduced expression of Ca(2+)-regulating proteins in the upper gastrointestinal tract of patients with achalasia. *World J Gastroenterol* 12: 6002-6007. [kein IF]
16. Floel A, Garraux G, Xu B, Breitenstein C, Knecht S, Herscovitch P, Cohen LG (2006) Levodopa increases memory encoding and dopamine release in the striatum in the elderly. *Neurobiol Aging*, epub ahead of print. [IF 5,312]
17. Friedrich AW, Lu S, Bielaszewska M, Prager R, Bruns P, Xu JG, Tschape H, Karch H (2006) Cytolethal distending toxin in *Escherichia coli* O157:H7: spectrum of conservation, structure, and endothelial toxicity. *J Clin Microbiol* 44: 1844-1846. [IF 3,573]
18. Goerge T, Barg A, Schnaeker EM, Poppelmann B, Shpacovitch V, Rattenholl A, Maaser C, Luger TA, Steinhoff M, Schneider SW (2006) Tumor-derived matrix metalloproteinase-1 targets endothelial proteinase-activated receptor 1 promoting endothelial cell activation. *Cancer Res* 66: 7766-7774. [IF 7,616]
19. Grote J, König S, Ackermann D, Sopalla C, Benedyk M, Los M, Kerkhoff C (2006) Identification of poly(ADP-ribose)polymerase-1 and Ku70/Ku80 as transcriptional regulators of S100A9 gene expression. *BMC Mol Biol* 7: 48. [IF 4,485]
20. Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B, Reinhardt DP, Hilgers KF (2006) Role of fibrillin-1 in hypertensive and diabetic glomerular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F1329-F1336. [IF 4,263]
21. Haslinger-Löffler B, Wagner B, Bruck M, Strangfeld K, Grundmeier M, Fischer U, Volker W, Peters G, Schulze-Osthoff K, Sinha B (2006) *Staphylococcus aureus* induces caspase-independent cell death in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 70: 1089-1098. [IF 4,927]
22. Hasselblatt M, Paulus W (2006) Astrocytic gene expression profiling upon hypoxia. *Neuroreport* 17: 51-54. [IF 1,995]
23. Holtke C, Law MP, Wagner S, Breyholz HJ, Kopka K, Bremer C, Levkau B, Schober O, Schafers M (2006) Synthesis, in vitro pharmacology and biodistribution studies of new PD 156707-derived ET(A) receptor radioligands. *Bioorg Med Chem* 14: 1910-1917. [IF 2,286]
24. Jansen A, Deppe M, Schwindt W, Mohammadi S, Sehlmeier C, Knecht S (2006) Interhemispheric dissociation of language regions in a healthy subject. *Arch Neurol* 63: 1344-1346. [IF 4,9]
25. Jansen A, Menke R, Sommer J, Forster AF, Bruchmann S, Hempleman J, Weber B, Knecht S (2006) The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI--robustness and reproducibility. *Neuroimage* 33: 204-217. [IF 5,288]
26. Kerdudou S, Laschke MW, Sinha B, Preissner KT, Menger MD, Herrmann M (2006) Fibronectin binding proteins contribute to the adherence of *Staphylococcus aureus* to intact endothelium in vivo. *Thromb Haemost* 96: 183-189. [IF 3,056]
27. Kindt F, Wiegand S, Loser C, Nilles M, Niemeier V, Hsu SY, Steinhoff M, Kummer W, Gieler U, Haberberger RV (2006) Intermedin: A Skin Peptide that Is Downregulated in Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol*, in press. [IF 4,406]
28. Kirchhof P, Schotten U (2006) Hypertension begets hypertrophy begets atrial fibrillation? Insights from yet another sheep model. *Eur Heart J* 27: 2919-2920. [IF 7,341]
29. Kirchhof P, Fabritz L, Zwiener M, Witt H, Schafers M, Zellerhoff S, Paul M, Athai T, Hiller KH, Baba HA, Breithardt G, Ruiz P,

- Wichter T, Levkau B (2006) Age- and Training-Dependent Development of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy in Heterozygous Plakoglobin-Deficient Mice. *Circulation* 114: 1799-1806. [IF 11,632]
30. König S, Luger TA, Scholzen TE (2006) Monitoring neuropeptide-specific proteases: processing of the proopiomelanocortin peptides adrenocorticotropin and alpha-melanocyte-stimulating hormone in the skin. *Exp Dermatol* 15: 751-761. [IF 2,095]
31. Konrad C, Jansen A, Henningsen H, Sommer J, Turski PA, Brooks BR, Knecht S (2006) Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Brain Res* 172: 361-369. [IF 2,118]
32. Kopka K, Faust A, Keul P, Wagner S, Breyholz HJ, Holtke C, Schober O, Schafers M, Levkau B (2006) 5-pyrrolidinylsulfonyl isatins as a potential tool for the molecular imaging of caspases in apoptosis. *J Med Chem* 49: 6704-6715. [IF 4,926]
33. Korsukewitz C, Breitenstein C, Schomacher M, Knecht S (2006) [Present status and future possibilities of adjuvant pharmacotherapy for aphasia]. *Nervenarzt* 77: 403-415. [IF 0,903]
34. Kreuter M, Paulussen M, Boeckeler J, Gerss J, Buerger H, Liebscher C, Kessler T, Jurgens H, Berdel WE, Mesters RM (2006) Clinical significance of Vascular Endothelial Growth Factor-A expression in Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 42: 1904-1911. [IF 3,706]
35. Kuhlmann MT, Kirchhof P, Klocke R, Hasib L, Stypmann J, Fabritz L, Stelljes M, Tian W, Zwiener M, Mueller M, Kienast J, Breithardt G, Nikol S (2006) G-CSF/SCF reduces inducible arrhythmias in the infarcted heart potentially via increased connexin43 expression and arteriogenesis. *J Exp Med* 203: 87-97. [IF 13,965]
36. Loser K, Balkow S, Higuchi T, Apelt J, Kuhn A, Luger TA, Beissert S (2006) FK506 controls CD40L-induced systemic autoimmunity in mice. *J Invest Dermatol* 126: 1307-1315. [IF 4,406]
37. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, Schwarz T, Penninger JM, Beissert S (2006) Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 12: 1372-1379. [IF 28,878]
38. Loser K, Beissert S (2006) Therapeutic modulation of cutaneous autoimmunity by regulatory T cells. *Rheumatology (Oxford)* 45 Suppl 3: iii20-iii22. [IF 4,226]
39. Meyer-Rusenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S (2006) Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, epub ahead of print. [IF 1,498]
40. Milberg P, Fleischer D, Stypmann J, Osada N, Monnig G, Engelen MA, Bruch C, Breithardt G, Haverkamp W, Eckardt L (2006)
□ *Cardiol* 102: 42-51. [IF 2,806]
41. Moormann C, Artuc M, Pohl E, Varga G, Buddenkotte J, Vergnolle N, Brehler R, Henz BM, Schneider SW, Luger TA, Steinhoff M (2006) Functional characterization and expression analysis of the proteinase-activated receptor-2 in human cutaneous mast cells. *J Invest Dermatol* 126: 746-755. [IF 4,406]
42. Naskar R, Thanos S (2006) Retinal gene profiling in a hereditary rodent model of elevated intraocular pressure. *Mol Vis* 12: 1199-1210. [IF 2,239]
43. Obreja O, Rukwied R, Steinhoff M, Schmelz M (2006) Neurogenic components of trypsin- and thrombin-induced inflammation in rat skin, in vivo. *Exp Dermatol* 15: 58-65. [IF 2,095]
44. Petermann I, Mayer C, Stypmann J, Biniossek ML, Tobin DJ, Engelen MA, Dandekar T, Grune T, Schild L, Peters C, Reinheckel T (2006) Lysosomal, cytoskeletal, and metabolic alterations in cardiomyopathy of cathepsin L knockout mice. *FASEB J* 20: 1266-1268. [IF 7,064]
45. Roosterman D, Kreuzer OJ, Brune N, Cottrell GS, Bunnett NW, Meyerhof W, Steinhoff M (2006) Agonist-induced endocytosis of rat somatostatin receptor 1. *Endocrinology*, in press. [IF 5,313]
46. Schliemann C, Bieker R, Padro T, Kessler T, Hintelmann H, Buchner T, Berdel WE, Mesters RM (2006) Expression of angiopoietins and their receptor Tie2 in the bone marrow of patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 91: 1203-1211. [IF 4,575]
47. Schroder A, Schroder B, Roppenser B, Linder S, Sinha B, Fassler R, Aepfelbacher M (2006) Staphylococcus aureus fibronectin binding protein-A induces motile attachment sites and complex actin remodeling in living endothelial cells. *Mol Biol Cell* 17: 5198-5210. [IF 6,52]
48. Schulze-Bahr E (2006) Arrhythmia Predisposition Between Rare Disease Paradigms and Common Ion Channel Gene Variants. *J Am Coll Cardiol* 48: A67-A78. [IF 9,2]
49. Seggewiss J, Becker K, Kotte O, Eisenacher M, Yazdi MR, Fischer A, McNamara P, Al LN, Proctor R, Peters G, Heinemann M, von EC (2006) Reporter Metabolite Analysis of Transcriptional Profiles of a Staphylococcus aureus Strain with Normal Phenotype and Its Isogenic hemB Mutant Displaying the Small-Colony-Variant Phenotype. *J Bacteriol* 188: 7765-7777. [IF 4,167]
50. Shahin V, Hafezi W, Oberleithner H, Ludwig Y, Windoffer B, Schillers H, Kuhn JE (2006) The genome of HSV-1 translocates through the nuclear pore as a condensed rod-like structure. *J Cell Sci* 119: 23-30. [IF 6,543]
51. Sommer J, Jansen A, Dräger B, Steinsträter O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S (2006) Transcranial magnetic stimulation--a sandwich coil design for a better sham. *Clin Neurophysiol* 117: 440-446. [IF 2,64]
52. Sonkoly E, Müller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, eu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B (2006) IL-31: A new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117: 411-417. [IF 7,667]
53. Stegger L, Hoffmeier AN, Schafers KP, Hermann S, Schober O, Schafers MA, Theilmeier G (2006) Accurate noninvasive measurement of infarct size in mice with high-resolution PET. *J Nucl Med* 47: 1837-1844. [IF 4,684]
54. Steinhoff M, Bienenstock J, Schmelz M, Maurer M, Wei E, Biro T (2006) Neurophysiological, neuroimmunological, and neuroendocrine basis of pruritus. *J Invest Dermatol* 126: 1705-1718. [IF 4,406]
55. Steinhoff M, Steinhoff A, Homey B, Luger TA, Schneider SW (2006) Role of vasculature in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 118: 190-197. [IF 7,667]
56. Stypmann J, Janssen PM, Prestle J, Engelen MA, Kogler H, Lullmann-Rauch R, Eckardt L, von FK, Landgrebe J, Mleczo A, Saftig P (2006) LAMP-2 deficient mice show depressed cardiac contractile function without significant changes in calcium handling. *Basic Res Cardiol* 101: 281-291. [IF 2,806]

57. Stypmann J, Engelen MA, Breithardt AK, Milberg P, Rothenburger M, Breithardt OA, Breithardt G, Eckardt L, Cordula PN (2006) Doppler echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the healthy rabbit: Differences of cardiac function during awake and anaesthetised examination. *Int J Cardiol*, in press. [IF 1,765]
58. Stypmann J, Engelen MA, Epping C, van Rijen HV, Milberg P, Bruch C, Breithardt G, Tiemann K, Eckardt L (2006) Age and gender
□ 353-362. [IF 1,765]
59. Tenbrock K, Juang YT, Leukert N, Roth J, Tsokos GC (2006) The transcriptional repressor cAMP response element modulator alpha interacts with histone deacetylase 1 to repress promoter activity. *J Immunol* 177: 6159-6164. [IF 6,387]
60. Theilmeier G, Schmidt C, Herrmann J, Keul P, Schafer M, Herrgott I, Mersmann J, Larmann J, Hermann S, Stypmann J, Schober O, Hildebrand R, Schulz R, Heusch G, Haude M, von Wnuck LK, Herzog C, Schmitz M, Erbel R, Chun J, Levkau B (2006) High-density
□ vivo via the S1P3 lysophospholipid receptor. *Circulation* 114: 1403-1409. [IF 11,632]
61. Tickenbrock L, Muller-Tidow C, Berdel WE, Serve H (2006) Emerging Flt3 kinase inhibitors in the treatment of leukaemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 11: 153-165. [kein IF]
62. Tickenbrock L, Schwable J, Strey A, Sargin B, Hehn S, Baas M, Choudhary C, Gerke V, Berdel WE, Muller-Tidow C, Serve H (2006) Wnt signaling regulates transendothelial migration of monocytes. *J Leukoc Biol* 79: 1306-1313. [IF 4,627]
63. Viemann D, Goebeler M, Schmid S, Nordhues U, Klimmek K, Sorg C, Roth J (2006) TNF induces distinct gene expression programs in microvascular and macrovascular human endothelial cells. *J Leukoc Biol* 80: 174-185. [IF 4,627]
64. Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkotter C, Schulze-Osthoff K, Roth J (2006) MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood*, in press. [IF 10,131]
65. von Otte S, Paletta JR, Becker S, König S, Fobker M, Greb RR, Kiesel L, Assmann G, Diedrich K, Nofer JR (2006) Follicular fluid high density lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate is a novel mediator of ovarian angiogenesis. *J Biol Chem* 281: 5398-5405. [IF 5,854]
66. von Walbrunn A, Holtke C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2006) In vivo imaging of integrin α 5 β 1 expression using fluorescence-mediated tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 745-754. [IF 3,883]
67. Wagner S, Dybkova N, Rasenack EC, Jacobshagen C, Fabritz L, Kirchhof P, Maier SK, Zhang T, Hasenfuss G, Brown JH, Bers DM, Maier LS (2006) Ca/calmodulin-dependent protein kinase II regulates cardiac Na channels. *J Clin Invest* 116: 3127-3138. [IF 15,053]
68. Wagner S, Breyholz HJ, Faust A, Holtke C, Levkau B, Schober O, Schafer M, Kopka K (2006) Molecular imaging of matrix metalloproteinases in vivo using small molecule inhibitors for SPECT and PET. *Curr Med Chem* 13: 2819-2838. [IF 4,904]
69. Winter B, Breitenstein C, Mooren FC, Voelker K, Fobker M, Lechtermann A, Krueger K, Fromme A, Korsukewitz C, Floel A, Knecht S (2006) High impact running improves learning. *Neurobiol Learn Mem* 87: 597-609. [IF 4,091]

