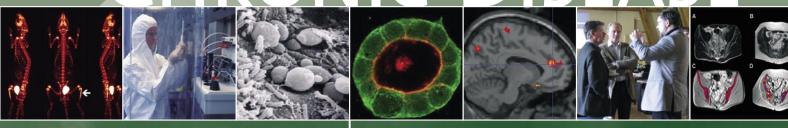


CHRONIC DISEASE

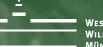


Progress Report 2007

Interdisziplinäres **Z**entrum
für **K**linische **F**orschung
der Medizinischen Fakultät Münster

medizinische Hohe fakultät Schule der münster. Medizin.





WESTFÄLISCHE WILHELMS-UNIVERSITÄT MÜNSTER

Progress Report 2007

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

Umschlagentwurf Living Page, Münster

Herstellung ZEITDRUCK GmbH, Münster

Auflage 200

April 2008

Das Copyright aller Bilder im Bericht und auf dem Umschlag liegt beim IZKF Münster

Inhaltsverzeichnis

A.		Aufgaben und Ziele des IZKF Münster	5
В.		Arbeit des Zentrums im Jahr 2007	6
	1.	Projektübersichten 2007	9
	2.	Neue Forschungsvorhaben ab 2008	11
c.		Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung	13
	1.	Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion	13
		The1/068/04 – G. Theilmeier, C. Herzog Untersuchung der transkriptionellen Effekte der Lektin-artigen Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) auf das maladaptive myokardiale Remodeling	13
		Mü1/004/07 – F.U. Müller, W. Schmitz Bedeutung der Transkriptionsfaktoren CREB, CREM und ATF-1 für die NO/cGMP-abhängige Regulation der vaskulären Funktion	14
		Kih1/020/07 – U. Kirchhefer, L. Fabritz Aktivierung von "brain-type" Na+-Kanälen im Myokard: Ein neues Wirkprinzip für positiv inotrope, nicht humanpathogene Skorpionspeptide	14
		Schu1/031/07 – E. Schulze-Bahr Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes	15
		Keh1/037/07 – B.E. Kehrel, C. von Eiff, A. Uekötter Candida-Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel	17
	2.	Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung	18
		Kess2/023/04 – T. Kessler, R.M. Mesters Hämatopoetische Stammzellen als Ziel für antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren	18
		Hei2/042/04 – C. Heilmann, K. Becker Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida	19
		Ka2/061/04 – H. Karch, A.W. Friedrich Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen Escherichia coli und intestinalen Epithelzellen	20
		Ra2/109/04 – M. Raschke, T. Fuchs Neue Strategien zur Therapie implantatassoziierter Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektionsmodell an der Ratte	21
		Fö2/005/06 – D. Föll, D. Viemann Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung	22
		Ro2/012/06 – J. Roth Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen	24
		Ge2/017/06 – V. Gerke Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen	25
		Kuc2/018/06 – T. Kucharzik, A. Lügering Inhibition von Peyer'schen Plaque und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 - Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort	26
		Schae2/026/06 – L. Schaefer, R.M. Schaefer, P. Bruckner Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis	27
		Stei2/027/06 – M. Steinhoff, T. Luger Molekulare und funktionelle Untersuchungen zur Bedeutung von Endopeptidasen für die Regulation von Neuropeptid-Rezeptoren	28

D.

3.	Diplomarbeiten, Dissertationen, Habilitationen des Jahres	49
2.	Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst	48
	FG 5 – K. Tenbrock Transkriptionelle Regulation von CREM α und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen	47
	FG 4 – C. Konrad Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen	45
	FG 3 – C. Bremer Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik	44
1.	Forschungsgruppen des IZKF	44
	Nachwuchsförderung	44
	Pan3/008/07 – C. Pantev, K. Domschke Integration magnetoenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensorischer Perzeption und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System	43
	Bud3/005/07 – T. Budde, T. Seidenbecher Steuerung der Gq-Protein-abhängigen Signalverarbeitung im thalamocorticalen System mit Relevanz für neue Strategien in der Therapie von Absence-Epilepsie	42
	You3/016/06 – P. Young Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die neuronale Genregulation	40
	Hen3/003/06 – M.T. Heneka, HC. Pape Die Bedeutung der Locus coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung	40
	Küh3/064/04 – J. Kühn, W. Hafezi Analyse des reziproken Assembly / Disassembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simp- lex-Virus Typ 1	39
3.	Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems	39
	Re2/039/07 – U. Rescher Die Bedeutung von Annexin 2 und PI(4,5)P ₂ -reichen Membrandomänen und assoziierten Proteinen für die zelluläre Motilität	38
	Wi2/023/07 – J. Wistuba, S. Koschmieder, J. Gromoll Das Potenzial spermatogener Stammzellen zum Zellersatz im Hoden und Knochenmark	36
	Sun2/019/07 – C. Sunderkötter, J. Ehrchen Einfluss der initialen Zytokinexpression in der Epidermis auf die spezifische Immunantwort in der experimentellen Leishmaniasis	35
	Mül2/018/07 – C. Müller-Tidow Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung	34
	Lo2/017/07 – K. Loser, S. Beissert Untersuchungen zur Bedeutung der kutanen RANK-RANKL Interaktion für die Regulation von Immunität	33
	Pap2/003/07 – T. Pap Regulation der Apoptose in synovialen Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis (RA) durch den Gewebsinhibitor von Metalloproteinasen TIMP-3	32
	Si2/039/06 – B. Sinha, B. Löffler Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen	31
	Ser2/038/06 – H. Serve, C. Brandts JAK-STAT Signaltransduktion in der leukämischen Transformation – Rolle von SOCS1 als konditionelles Onkogen	30
	Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA-Viren	

Ŀ.	Zentrale Projektgruppen – Service für die Forschung	53
	ZPG 1 – Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	53
	Z 2 – Entwicklung eines genomischen Oligonukleotid-Arrays für die funktionelle Systembiologie	55
	ZPG 2 – Transgene Tiermodelle	57
	ZPG 4a (Elektrophysiologie) – Kleintierphänotypisierung: Elektrophysiologie und funktionelle Echokardiographie	58
	ZPG 4a (Spezielle Ultraschalldiagnostik) – Kleintierdiagnostik: Funktionelle Phänotypisierung <i>in vivo</i>	59
	ZPG 4b – Kleintierdiagnostik: Kleintier-PET	60
	IZKF Gerätepool	62
F.	Geschäftsbericht des IZKF Münster – Scientific Office	65
	Finanzierung	65
	Technologieverwertung, Patente/Lizenzen	65
	Einwerbung qualifizierter Drittmittel	66
	Forschungs-Output	71
	Gremien, Mitglieder, Organisation	72
	Satzung des IZKF Münster	75
G.	Publikationsverzeichnis 2007	77

N.D. - Not determined

TV – Teilvorhaben

Erläuterungen zu den Progress Reports (Abschnitt D)

k.A. – Keine Angabe

BW - Bewilligung

Abkürzungen:

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 Lizensierungen 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.

* – Datenangaben in Parametertabellen

> A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster

Der diesjährige Forschungsbericht des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung (IZKF) Münster präsentiert sich nicht nur in neuer Gestaltung und Farbe, er dokumentiert damit auch die stetige Weiterentwicklung der inhaltlichen Programme des IZKF und das Bestreben, die exzellenten Forschungsbereiche zu stärken und weiter zu entwickeln.

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 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 wohl wichtigsten intramuralen Förderinstrument mit Katalysatorfunktion für innovative, international anerkannte Forschung in der Medizinischen Fakultät Münster entwickelt.

Mit dem Start des Bonusprogramms im letzten Jahr konnten tatsächlich mehrere Projektleiter zu einer Antragstellung bei der DFG angespornt werden. Mit 67% bewilligter DFG-Normalverfahren als Ausbeute kann sich der Start des neuen Programms sehen lassen. Die gewährte Überbrückungsfinanzierung bei Einreichen eines DFG-Antrages konnte sich also bereits durchsetzen. Der zweite Teil des Bonusprogramms, die Komplementärfinanzierung, wird vermutlich nur für sehr aktive Gruppen funktionieren.

Außer der Förderung von Forschungsprojekten hat das Zentrum eine Technologieplattform aufgebaut, die sich zur Begutachtung durch den externen Wissenschaftlichen Beirat im Jahr 2008 präsentieren wird. Von der Bereitstellung modernster Technologien und Methodiken profitieren insbesondere junge, ambitionierte Wissenschaftler mit geringem eigenem Forschungsbudget. 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. Das IZKF plant auch hier eine Erneuerung der Strukturen, um noch effizientere Auslastung und qualitativ hochwertige Leistungen zu erzielen.





Geeignete Maßnahmen zur Nachwuchsförderung sind ein seit Jahren viel diskutiertes Thema, das alle Strukturanträge prägt. Auch im IZKF nimmt die Nachwuchsförderung einen hohen Stellenwert ein, deshalb wird sie mit einer Reihe wirksamer Maßnahmen umgesetzt. Dabei wird auch hier größten 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 Themen eingerichtet, die in die Forschungsschwerpunkte eingebettet sind und diese unterstützen sollen. Allerdings fehlen in vielen Bereichen die entsprechenden qualifizierten Bewerber. Hier gilt es ebenfalls weitere Entwicklungen seitens des IZKF einzuleiten.

Unter dem gemeinsamen Leitthema des IZKF Münster "Die Chronische Krankheit" arbeiteten im Berichtsjahr 2007 Arbeitsgruppen in 29 Forschungsvorhaben, 3 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 2007 berichtet das IZKF Münster über die Ergebnisse und Aktivitäten des letzten Jahres. Die grundsätzliche wissenschaftliche Ausrichtung des IZKF Münster und die erbrachten Leistungen der letzten vier Jahre wird Gegenstand der großen Begutachtung des externen Wissenschaftlichen Beirates im Jahr 2008 sein.

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

> B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2007

Im Berichtsjahr wurde das neu strukturierte jährliche Aufnahmeverfahren für neue Forschungsprojekte bereits zum dritten Mal durchgeführt. Innerhalb der geförderten Forschungsschwerpunkte des Zentrums, die in vierjährigem Rhythmus durch den externen Wissenschaftlichen Beirat evaluiert werden, können pro Jahr ungefähr 10 Forschungsprojekte neu in die Projektförderung aufgenommen werden. Das IZKF fördert innovative Forschungsprojekte mit hoher wissenschaftlicher Qualität. Der hohe qualitative Anspruch spiegelt sich deshalb auch im Bewerbungsverfahren wider, da alle Projektanträge ausschließlich nach ihrer wissenschaftlichen Qualität, ihrem thematischen Bezug zu den Schwerpunkten, den spezifischen Vorarbeiten (Publikationen) und bereits erfolgreich eingeworbenen qualifizierten Drittmitteln, insbesondere der DFG, bewertet werden. Zur Panelbegutachtung durch den externen Wissenschaftlichen Beirat im Herbst 2007 konnte das Zentrum wieder exzellente Forschungsanträge vorlegen.

Ein weiterer Meilenstein zur Stärkung der Ausrichtung des IZKF Münster als Exzellenzzentrum für intramurale Forschungsförderung wurde mit der Auslobung des IZKF-Bonusprogramms erstmals im Jahr 2007 erreicht. Dieses wichtige Ziel dient der kurz- bis mittelfristigen Steigerung der Einwerbung weiterer qualifizierter Drittmittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), die für die hochschulmedizinischen Standorte in Bezug auf den Leistungswettbewerb um den Landeszuführungsbetrag eine bedeutende Rolle spielen (s.u.). Nach diesem erfolgreichen Start werden weitere Meilensteine zur Profilierung der biomedizinischen Forschung in Münster durch Initiative des IZKF entwickelt. Die Inhalte der derzeit geförderten Forschungsvorhaben und alle Aktivitäten des IZKF sind hier zusammenfassend dargestellt. Die im Berichtsjahr 2007 neu in die Förderung aufgenommenen Projekte (Projektbeginn Januar 2008) werden in Teil B.2. mit einer Kurzzusammenfassung vorgestellt.

Forschungsschwerpunkt 1 (SP 1) – Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Der Schwerpunkt 1 hat sich im Jahr 2007 erfreulicherweise mit vier neuen Projekten belebt. Hierbei ist festzustellen, dass sich die vaskulären infektiologischen, also entzündungsrelevanten Themen auch den kardiovaskulären Schwerpunkt vernetzen und verstärkt interdisziplinäre Zusammenarbeit entsteht. Typische kardiologische Forschungsprojekte sind seit zwei Jahren aufgrund der erfolgten Rufe an entsprechende Wissenschaftler und die dadurch oft auftretende Lücke in der Nachbesetzung nicht mehr so zahlreich vertreten. Thematisch befassen sich zwei der vier neuen Projekte mit vaskulären Inhalten wie der Untersuchung von Blutdruckregulation und Entstehung der Arteriosklerose in Mausmodellen für regulatorisch wirksame Transkriptionsfaktor-Moleküle und mit detaillierten Analysen zur Interaktion von Thrombozyten und dem Hefepilz Candida mit dem Ziel, therapeutische neue Wege zur Bekämpfung systemischer Candida-Mykosen und Thrombosen zu finden. Ein Forschungsvorhaben untersucht die Wirkprinzipien neuer Pharmaka zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Die Ursachen angeborener Herzfehler, so genannter Vorhofseptumdefekte sind weitgehend unbekannt und werden in einem Projekt an einem bereits bekannten Patientenkollektiv charakterisiert und genetisch untersucht.

> Forschungsschwerpunkt 2 (SP2) – Molekulare Aspekte der Entzündung

Da die Entzündungsforschung als traditionell starke Forschungsrichtung an der Medizinischen Fakultät bereits hinreichend etabliert ist, kommen die meisten Projektanträge in jedem Jahr aus diesem Schwerpunkt. Im Berichtsjahr konnten sechs neue Forschungsvorhaben im SP2 ihre Arbeit aufnehmen. Somit befassen sich insgesamt 19 Projekte mit den Grundlagen und den therapeutischen Möglich-

keiten bei entzündlichen Organerkrankungen. Die Anzahl der Projekte mit infektiologischen Inhalten hat sich in den letzten zwei Jahren deutlich gesteigert. Hier spielen Wechselwirkungen und Invasionsmechanismen zwischen Krankheitserregern und Wirtszellen wie z.B. Staphylococcus aureus - Interaktionen mit Candida-Hefen oder als Implantat-Infektionsmodell bei der experimentellen Osteomyelitis, Pathomechanismen der Darmwandschädigung durch enterohämorrhagische Escherichia coli sowie die onkolytische Aktivität von RNA-Viren, die als anti-Tumor-Therapeutika geeignet sein könnten, eine bedeutende Rolle. Weiterhin sind grundlegende immunologisch-entzündungsrelevante Themenbereiche stark vertreten, in denen nach regulatorischen Mechanismen bei immunologischen Abläufen und funktionellen Analysen bestimmter Proteine geforscht wird. Auch der Einfluss neuer Proteine auf die Proliferation und die Zellzyklusprogression hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen wird in diesem Forschungsschwerpunkt untersucht.

Im Bereich der Erforschung entzündlicher Organerkrankungen werden Tiermodelle für Osteomyelitis, rheumatoide Arthritis, Lupus-Nephritis, Kolitis und Leishmaniasis untersucht. Die Analysen zielen auf eine Verbesserung bereits vorhandener Therapiestrategien oder sogar der Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten.

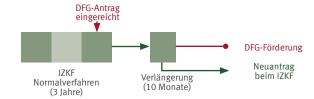
> Forschungsschwerpunkt 3 (SP3) – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Die Forschungsprojekte des dritten IZKF-Schwerpunkts befassen sich überwiegend mit weit verbreiteten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Allerdings sind die Projektinhalte der derzeit fünf geförderten Forschungsvorhaben sehr unterschiedlich; eine Harmonisierung der Forschungsinhalte dieses Schwerpunktes wird angestrebt. Grundsätzlich konzentrieren sich die Inhalte auf zwei Richtungen, (a) kognitive Studien zum Vergleich normaler und psychopathologischer Prozesse, (b) pathophysiologische Vorgänge bei verschiedenen neuralen Erkrankungen wie Alzheimer, Demyelinisierung, Epilepsie und Autismus.

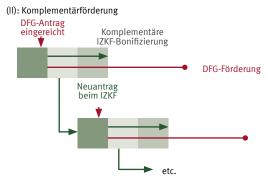
> IZKF-Bonusprogramm – Erste IZKF-Forschungsvorhaben direkt in DFG-Förderung überführt

Im Berichtsjahr 2007 konnten die ersten Forschungsprojekte im Rahmen des neuen Bonusprogramms in DFG-geförderte Normalverfahren überführt werden. Dabei waren vier der sechs beantragten DFG-Normalverfahren unmittelbar erfolgreich, ein Projektantrag wurde abgelehnt und ein Projektleiterteam befindet sich nun mit gleich zwei DFG-Anträgen in der Revision. Alle sechs IZKF-Projekte hatten eine 10-monatige Verlängerung im Rahmen der Überbrückungsfinanzierung erhalten, innerhalb derer die Überführung in DFG-Förderung stattfinden sollte. Die ausgeschütteten Bonusmittel in Höhe von insgesamt rund 87,000 Euro (vgl. unter F. Geschäftsbericht) standen den Projektleitern als flexibel verfügbare Summe zur Verfügung. Somit war es möglich, auch das eine oder andere Kleingerät für die Arbeitsgruppen zu finanzieren.

(I): Überbrückungsfinanzierung



Auch bei dem ambitionierten zweiten Teil des Bonusprogramms, der Komplementärförderung, konnte ein erstes IZKF-Forschungsvorhaben punkten. Da die Überführung jedoch absprachegemäß erst im Jahr 2008 erfolgt, wird dieses erst Gegenstand des nächsten Berichtes sein.



Obwohl die Medizinische Fakultät Münster im landesweiten Leistungsvergleich seit 6 Jahren den 1. Platz belegt, hat sich die Leistungsprämie im Rahmen des Qualitätswettbewerbs mit den anderen NRW-Fakultäten etwa halbiert. Es ergibt sich jedoch aus aktuellen förderungstechnischen und politischen Gegebenheiten eine durchaus kritische Situation für die Einwerbung qualifizierter Drittmittel, insbesondere der DFG in den kommenden Jahren. Der Sonderforschungsbereich SFB 293 ,Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten' läuft nach 12 Jahren erfolgreicher Förderung durch die DFG im Jahr 2008 aus. Die Neubeantragung eines Nachfolge-SFBs ist bereits seit einiger Zeit in Vorbereitung. Der SFB 492 ,Extrazelluläre Matrix: Biogenese, Assemblierung und zelluläre Wechselwirkungen' steht zur Begutachtung für die 4. Förderperiode ebenfalls im Jahr 2008 an. Trotzdem wird sich vermutlich eine deutliche Lücke bei den DFG-Drittmitteln nicht vermeiden lassen. Gleichzeitig haben die Medizinischen Fakultäten der Nachbaruniversitäten unter anderem durch ihre Gewinne im Bereich der Exzellenzinitiative aufholen können. Der Wettbewerb um den Landeszuführungsbetrag in NRW wird für die Hochschulen aber auch durch politische Entscheidungen härter. Bisher wurden 10% des Landeszuführungsbetrages leistungsbezogen nach LOM-Kriterien an die Fakultäten vergeben. Ab dem Jahr 2008 soll dieser Prozentsatz auf 30% steigen. Das bedeutet, dass bei einem schlechteren Abschneiden der Fakultät größere Summen aus dem Landeszuführungsbetrag fehlen könnten. Das IZKF versucht daher verstärkt, möglichst alle erfolgreichen Wissenschaftler zur Beantragung eines DFG-Normalverfahrens zu ermutigen und dieses auch zu bonifizieren.

> Veranstaltungen im Jahr 2007

Der 'Tag der Gesundheitsforschung' stand im vergangenen Jahr unter dem Motto 'Herz – Motor des Lebens'. Der bundesweite Aktionstag, der am 25. Februar 2007 bereits zum dritten Mal veranstaltet wurde, bot interessante, faszinierende Einblicke in die Vorgänge im Herz-Kreislaufsystem. Wissenschaftler des IZKF waren innerhalb der beteiligten Kliniken und Institute an der Organisation dieses Tages beteiligt. 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.

Das IZKF Münster engagiert sich seit 2004 auch am "Girl's Day' des Universitätsklinikums. Die ZPG1 Integrierte Funktionelle Genomik (IFG) veranstaltet jedes Jahr spannende Exkurse in die Welt der Proteinaufreinigung und bietet Einblicke in die typischen Aufgabenbereiche der PTA und MTA. Frau PD Dr. König bot am 26. April 2007 den 10 Schülerinnen ein interessantes basisanalytisches Programm.



Am 14. Mai 2007 hatten alle Wissenschaftler des IZKF Gelegenheit, beim jährlichen Statusseminar auf Gut Havichhorst die neuesten Forschungsergebnisse auszutauschen und Kontakte für neue Kooperationen zu knüpfen. Diese Veranstaltung ist für alle IZKF-Wissenschaftler obligatorisch.

Im Sommersemester wurde die erfolgreiche Serie der IZKF-Lectures wieder aufgenommen. Die Gastredner im Jahr 2007 waren:

- > IZKF SFB 293 Lecture (Mai 2007)
 Prof. John Kearney, Div. Developmental + Clinical Immunology,
 Univ. of Alabama at Birmingham, AL, USA
 Marginal zone B cells: A link between innate and adaptive immunity
- IZKF Lecture (Juli 2007)
 Prof. Dr. Thomas Wirth, Institut für Physiologische Chemie,
 Universität Ulm
 Analysis of NF-kappa-B function in disease models
- > IZKF Lecture (Oktober 2007)
 Prof. Danilo Perotti, Division of Human Cancer Genetics,
 Columbus, OH, USA
 Phosphatase Activators: A potential alternative to kinase
 inhibitors in cancer treatment

Im November fand die ,4th Conference on Single Cell Analysis' der ZPG1 Integrierte Funktionelle Genomik (IFG) statt, die sich traditionell mit den neuesten Methoden zur Einzelzellanalyse und Nanoanalytik befasst. Insgesamt 97 Teilnehmer, darunter 43 internationale Wissenschaftler und 13 Industrieunternehmen, konnten sich diesmal zu Themenbereichen der ,Einzelzellanalyse auf genomischer und proteomischer Ebene' austauschen und informieren. Prof. Stephen Ginsberg (NYU School of Medicine, USA) berichtete in einer Key Note Lecture über seine Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Alzheimer Erkrankung. Ziel seiner Untersuchungen ist es, Gene oder Transkripte aus Einzelzellen des Hippocampus zu identifizieren, die sich im Laufe der Neurodegeneration im Gehirn verändern, um daraus therapeutische Strategien zu entwickeln. Anhand der aus einer multidisziplinären Studie gewonnenen Daten war es seiner Arbeitsgruppe möglich, einen "molekularen Fingerabdruck" für diese Gehirnregion zu erstellen



Erstmals wurde im Rahmen von Satellite Events den beteiligten Unternehmen Gelegenheit gegeben, über ihre State-of-the-Art Technologien zu referieren. Diese Beteiligungsmöglichkeit am wissenschaftlichen Programm wurde von den anwesenden Firmenvertretern gerne in Anspruch genommen.

> Preisträger 2007

Auch im Jahr 2007 wurden zahlreiche Wissenschaftler (aktuell oder früher durch das IZKF gefördert) durch Preise und Ehrungen ausgezeichnet. Unter anderem erhielten für hervorragende Forschungsarbeiten:

- > Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian Pape, Geschäftsführender Direktor des Instituts für Physiologie I, erhält gemeinsam mit dem irischen Neurowissenschaftler Ray Dolan den Max-Planck-Forschungspreis der Max-Planck-Gesellschaft und der Alexander-von-Humbolt-Stiftung für exzellente Forschungsleistungen auf den Gebieten Neuromodulation und Verhalten.
- > Prof. Dr. med. Christof von Eiff, Institut für Medizinische Mikrobiologie, wird mit dem "Hauptpreis 2007" der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie für die Arbeiten zur Aufklärung nosokomialer Infektketten und der Bedeutung von "small colony variants" als herausragendes Beispiel Hypothesen-getriebener Klinischer Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie ausgezeichnet.
- > PD Dr. rer. nat. Karin Loser, Klinik für Dermatologie, erhält den Egon-Macher-Preis 2007, Nachwuchsforschungspreis der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Forschung (ADF), verliehen im Rahmen der XXXIV. Jahrestagung der ADF in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, dotiert mit 5.000 €. Frau Loser wurde ausgezeichnet für die in Nature Medicine veröffentlichten Ergebnisse zur Klärung der Bedeutung epidermaler RANKL bei immunologischen Prozessen (s. Projekt Lo2/017/07).
- > Prof. Dr. med. Oec. med. Stefan Beissert, Klinik für Dermatologie, wurde der Oskar-Gans-Preis 2007 der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, gestiftet vom GALDERMA Förderkreis e.V. in Höhe von 25.000 € im Rahmen der 44. Tagung der DDG verliehen. Herr Beissert wurde für die Arbeiten im o.g. Nature Medicine Paper ausgezeichnet.
- > PD Dr. med. Dirk Föll und Dr. med. Helmut Wittkowski, Klinik für Allg. Pädiatrie, wurden mit dem "Research Initiatives Award 2007' der Crohn's and Colitis Foundation of America (CCFA) ausgezeichnet. Mit diesem Preis in Höhe von 415.000 US \$ fördert die CCFA ein Forschungsprojekt zur Untersuchung von Entzündungsproteinen im Stuhl bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa. Als Kooperationspartner sind an diesem Projekt Prof. Dr. T. Kucharzik (Städt. Klinikum Lüneburg), Dr. Thomas Krummenerl (Germania Campus Münster) sowie die Medizinische Klinik B (Gastroenterologie) des UKM beteiligt.

> IZKF-Wissenschaftler bei der Einwerbung von Großprojekten weiter erfolgreich

> Forschungsnetzwerk SkIn-Staph

Das BMBF fördert ein Forschungsnetzwerk zur Erforschung der Infektionen durch Staphylococcus aureus mit insgesamt 2,7 Millionen Euro. Dieses Netzwerk, SkIn-Staph' wird koordiniertvon Prof. Dr. Cord Sunderkötter und befasst sich mit der systematischen Analyse der einzelnen Infektionsschritte von der Ansiedlung des Mikroorganismus auf der Haut, über Wund- und Weichteilinfektionen bis zur Sepsis. An diesem Netzwerk sind Arbeitsgruppen aus den Universitäten Kiel, Bonn, Tübingen, Homburg, Giessen und aus dem Helmholtz-Zentrum Braunschweig beteiligt. Alle beteiligten Wissenschaftler aus der Medizinischen Fakultät Münster sind IZKF-Mitglieder.

> Forschungsnetzwerke Infektionsforschung

Zwei weitere Forschungsnetzwerke sind ebenfalls infektiologisch geprägt. Zoonosen sind gefährliche vom tier auf den Menschen übertragbare Infektionskrankheiten, wie z. B. die durch Viren hervorgerufene Grippe oder die bakterielle Salmonellose. In dem Netzwerk zu Lebensmittel-bedingten Zoonosen forschen Arbeitsgruppen aus dem Institut für Hygiene und der Poliklinik für Parodontologie. Das Forschungsnetzwerk "FluResearchNet" befasst sich mit wichtigen Fragestellungen zur Erforschung der Influenza-Viren und wird von Prof. Dr. Stephan Ludwig koordiniert. Auch hier sind an beiden Netzwerken mit einer Fördersumme von insgesamt 1,7 Millionen Euro Wissenschaftler des IZKF Münster in erster Reihe beteiligt.

> Das neue CD der Medizinischen Fakultät – Warum Grün anstatt des bewährten Blau?

Der Fachbereichsrat der Medizinischen Fakultät hat im letzten Jahr beschlossen, ein Corporate Design (CD) zu entwickeln und die Rahmenbedingungen für die Gestaltung verabschiedet. Dabei wurde vor allem festgelegt, dass die Farbgestaltung aller der Öffentlichkeit zugänglichen Medien (Broschüren, Plakate, Briefköpfe, Internetauftritt etc.) der Traditionsfarbe der Medizinischen Fakultät folgen soll. Das IZKF als wichtiges intramurales Förderinstrument hat sich daher den Gestaltungsentwürfen angeschlossen und das Dunkelgrün der Traditionsfarbe der Medizinischen Fakultät folgend als neue CD-Grundfarbe ab sofort festgelegt. Der Wiedererkennungswert des IZKF-Logos bleibt trotz Farbänderung erhalten.

1. Projektübersichten 2007

Schwerpunkt 1	Schwerpunkt 1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion						
TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende		
The1/068/04	Theilmeier / Herzog	Untersuchung der transkriptionellen Effekte der Lektin- artigen Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) auf das maladaptive myokardiale Remodeling	Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin	06.04	10.07		
Mü1/004/07	Müller / Schmitz	Bedeutung der Transkriptionsfaktoren CREB, CREM und ATF1 für die NO/cGMP-abhängige Regulation der vaskulären Funktion	Pharmakologie u. Toxikologie	01.07	12.09		
Kih1/020/07	Kirchhefer / Fabritz	Aktivierung von "brain-type" Na*-Kanälen im Myokard: Ein neues Wirkprinzip für positiv inotrope, nicht humanpathogene Skorpionspeptide	Pharmakologie u. Toxikologie, Innere Medizin C	01.07	12.09		
Schu1/031/07	Schulze-Bahr	Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes	Innere Medizin C	01.07	12.09		
Keh1/037/07	Kehrel / von Eiff / Ue- kötter	Candida-Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel.	Exp. u. klin. Hämo- staseologie, Med. Mikrobiologie	01.07	12.09		

Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung					
TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Kess2/023/04	Kessler / Mesters	Hämatopoetischer Stammzellen als Ziel für antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren	Innere Medizin A	06.04	10.07
Hei2/042/04	Heilmann / Becker	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Candia und Staphylococcus aureus	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
Ra2/109/04	Raschke / Fuchs	Neue Strategien zur Therapie implantatassoziierter Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektiosmodell an der Ratte	Unfall-, Hand- und Wiederherstellungs- chirurgie	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	Immunologie	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 Plaque und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 - Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort	Innere Medizin B	01.06	12.08
Schae2/026/06	Schaefer / Schaefer / Bruckner	Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis	Innere Medizin D, Physiolog. Chemie	01.06	12.08
Stei2/027/06	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	12.07
Si2/039/06	Sinha / Löffler	Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen	Med. Mikrobiologie	01.06	12.08
Pap2/003/07	Pap	Regulation der Apoptose in synovialen Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis (RA) durch den Gewebsinhibitor von Metalloproteinasen TIMP-3	Allg. Orthopädie	01.07	12.09

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Lo2/017/07	Loser / Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung der kutanen RANK-RANKL Interaktion für die Regulation von Immunität	Hautklinik	01.07	12.09
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung	Innere Medizin A	01.07	12.09
Sun2/019/07	Sunderkötter / Ehrchen	Einfluss der initialen Zytokinexpression in der Epidermis auf diespezifische Immunantwort in der experimentellen Leishmaniasis	Hautklinik	01.07	12.09
Wi2/023/07	Wistuba / Koschmieder / Gromoll	Das Potenzial spermatogomialer Stammzellen zum Zellersatz in Hoden und Knochenmark	Innere Medizin A	01.07	12.09
Re2/039/07	Rescher	Die Bedeutung von Annexin 2 und PI(4,5)P ₂ -reichen Membrandomänen und assoziierten Proteinen für die zelluläre Motilität	Med. Biochemie (ZMBE)	01.07	12.09

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems					
TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Küh3/064/04	Kühn / Hafezi	Analyse des reziproken Assembly / Dissembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex- Virus Typ 1	Med. Mikrobiologie, Klin. Virologie	06.04	10.07
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
Bud3/005/07	Budde / Seidenbecher	Steuerung der Gq-Protein-abhängigen Signalverarbeitung im thalamocorticalen System mit Relevanz für neue Strategien in der Therapie von Absence-Epilepsie.	Exp. Epilepsiefor- schung	01.07	12.09
Pan3/008/07	Pantev / Domschke	Integration magnetoenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensorischer Perzeption und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System	Biomagnetismus u. Biosignalanalyse	01.07	12.09

Schwerpunk	Schwerpunkt Nachwuchsförderung: Forschungsgruppen (FG)						
TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende		
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 psychiotischen Erkrankungen	IZKF Münster, Psychiatrie u. Psychotherapie	08.03	07.08		
FG5	Tenbrock	Transkriptionelle Regulation von CREM α und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen	IZKF Münster, Exp. Dermatologie	07.03	07.08		

Schwerpunkt:	Schwerpunkt: Zentrale Projektgruppen (ZPG)						
TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende		
ZPG1	Ludwig	Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	IZKF Münster	06.01	12.10		
ZPG2	Brosius	Transgene Tiermodelle	Exp. Pathologie (ZMBE)	06.96	06.08		
ZPG4a	Kirchhof / Stypmann	Kleintierdiagnostik – Sonographie, Echokardiographie, Telemetrie	Innere Medizin C	06.01	06.08		
ZPG4b	Schäfers	Kleintierdiagnostik – PET	Nuklearmedizin	06.04	12.08		

2. Neue Forschungsvorhaben ab 2008

Teilvorhaben Bra1/001/08

Molekulargenetische Analysen zur funktionellen Bedeutung von Kandidatengenen des D1/D5 Dopaminrezeptor/G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinase 4 (GRK4)-Clusters bei Hypertonie

E. Brandt (Medizinische Klinik D)

Die essentielle Hypertonie stellt einen wesentlichen Risikofaktor kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität dar. Unsere Hypothese ist, dass genetische Varianten des D1-like Dopaminrezeptor (D1- und D5-Rezeptor [DRD1, DRD5])- sowie G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase 4 (GRK4)-Gen-Clusters von pathophysiologischer Bedeutung für die Entwicklung und den Verlauf der Hypertonie sind und damit Basis der klinisch beobachtbaren interindividuell unterschiedlichen phänotypischen Progredienz der Erkrankung. Folglich ist Ziel dieses

Projektes die molekulargenetische Identifizierung funktionell bedeutsamer humaner Varianten dieser Kandidatengene mittels verschiedener molekulargenetischer Techniken sowie komplementär in einem transgenen GRK4-Mausmodell. Zukünftig könnten diese Erkenntnisse zur Evaluierung individueller Risikoprofile sowie zur Implementierung neuer antihypertensiver Therapiekonzepte durch einen innovativen - auf das individuelle genetische Risikoprofil abgestimmten - Präventions- und Therapieansatz beitragen.

Teilvorhaben Pa1/011/08

Die Rolle des Chemokinrezeptors CCR10 für die Struktur und Funktion arterieller Gefäße

H. Pavenstädt (Medizinische Klinik D)

Der CCR10-Chemokinrezeptor und seine Liganden CCL27 und CCL28 spielen eine Rolle bei T-Zell-vermittelten Hautentzündungen. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass glatte Muskelzellen der Aorta von CCR10 knockout-Mäusen (CCR10ko) im Gegensatz zu glatten Muskelzellen der Wildtyp Mäuse, einen desorganisierten Phänotyp besitzen und es nach einer Gefäßverletzung in CCR10ko zu einer gestörten Neointimabildung kommt. Veränderungen des Phänotyps der glatten Muskelzelle spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Athe-

rosklerose. Um den Mechanismus, der zu dem Gefäß-Phänotyp in der CCR10ko Maus führt, besser zu verstehen, sollen Expressionsmarker, Gefäß-Funktionsparameter, Signalkaskaden und die vaskuläre Reaktion in zwei Gefäß-Schädigungsmodellen in Wildtyp- und CCR10ko Mäusen untersucht werden. Die Studie wird neue Mechanismen der Differenzierung der glatten Gefäßmuskulatur aufzeigen und möglicherweise neue Therapiestrategien zur Behandlung von Gefäßschäden eröffnen.

Teilvorhaben Ru1/022/08

Genetische Mechanismen der arteriellen Kalzfikation

F. Rutsch (Klinik für Pädiatrie - Allg. Pädiatrie)

Die generalisierte infantile Arterienkalzifikation (GACI) ist ein neues Modell zur Untersuchung genetischer Mechanismen arterieller Kalzifikationen. In eigenen Vorarbeiten konnten wir eine genetisch bedingte Defizienz des Enzyms ENPP1 als Ursache für dieses seltene Krankheitsbild identifizieren. In etwa 27% der Fälle blieb die Ursache jedoch unklar. Wir werden DNA-Material dieser Patienten zur Identifikation weiterer Gene der arteriellen Kalzifikation nutzen. Nach sicherem Ausschluss einer ENPP1-Defizienz werden wir in den Familien eine

genomweite Kopplungsanalyse mit 250K SNP-Arrays durchführen und anschließend die Kandidatengene im Kopplungsintervall sequenzieren. Sollten sich keine Genomregionen mit signifikantem LOD-Score ermitteln lassen, werden unabhängig von ihrer Genomposition Kandidatengene sequenziert, deren Defizienz im Mausmodell mit arteriellen Kalzifikationen assoziiert ist. Die mit der einen oder anderen der beiden Strategien identifizierten Gene werden anschließend mit geeigneten Methoden funktionell charakterisiert.

Teilvorhaben Nik1/032/08

Zelluläre und molekulare Charakterisierung granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)vermittelter Regeneration im infarzierten Herz und Gehirn

S. Nikol, W.-R. Schäbitz (Medizinische Klinik C - Kardiologie u. Angiologie; Klinik für Neurologie)

Rekombinantes G-CSF (rG-CSF) fördert die funktionelle und strukturelle Regeneration des infarzierten Herzens und Gehirns. Um die zellulären und molekularen Mechanismen dieser Wirkungen zu untersuchen und um aufzuklären, ob die ebenfalls beobachtete endogene Aktivierung der G-CSF Signaltransduktion zu autonomen Regenerationsprozessen in den infarzierten Organen beiträgt, werden Herz- und Hirninfarkte in G-CSF- und G-CSF Rezeptor Knockout-Mäusen sowie rG-CSF-behandelten Tieren induziert. Die Proliferation und Differenzierung von Stammzellen in den infarzierten Organen soll vergleichend

zu Wildtypmäusen untersucht werden. Durch den Einsatz chimärischer Mäuse mit transplantiertem, enhanced green fluorescent protein-transgenem Knochenmark werden die relativen Beiträge G-CSF-mobilisierter Knochenmarkstammzellen und residenter Stammzellen an der Regeneration untersucht. Vergleichende genom-weite Genexpressionsanalysen von G-CSF-defizienten, normalen und rG-CSF-behandelten Geweben und isolierten Stammzellen dienen der Aufklärung der molekularen Mechanismen der regenerativen Prozesse.

Teilvorhaben Me2/023/08

Mobilität und Dynamik der Pathogenitätsdeterminanten von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) im Infektionsverlauf

A. Mellmann, H. Karch (Institut für Hygiene)

Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) verursachen Durchfallerkrankungen und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens im Kindesalter.

Molekular- und zellbiologische Analysen haben gezeigt, dass neben den Shiga Toxinen noch zahlreiche weitere Pathogenitätsdeterminanten eine Rolle bei der Erreger-Wirt-Interaktion spielen. So konnten innerhalb des Infektionsverlaufs von wenigen Tagen umfangreiche Veränderungen in bis zu 300 EHEC-Genen beobachtet werden. Bisher sind die Ursachen dafür jedoch weitestgehend unbekannt. Deshalb soll in diesem Projekt überprüft werden, i) welche neben den bisher charakterisierten EHEC-Genen im Infektionsverlauf deletiert oder

aufgenommen werden, ii) welche genetischen Mechanismen diesen Veränderungen zugrunde liegen, iii) welche Milieuveränderungen im Darm (z.B. pH-Wert, $p\mathrm{O}_2$, Gallensalze) und iv) welche Wirtsfaktoren (z.B. Freisetzung von Entzündungsmediatoren) zu den genetischen Veränderungen beitragen.

Teilvorhaben SchMA2/027/08

Probiotische Bakterien und die gastrointestinale Barriere: Zielstrukturen und molekulare Reparaturmechanismen

M. A. Schmidt (Institut für Infektiologie - ZMBE)

Das intestinale Ökosystem ist durch dynamische, balancierte Interaktionen zwischen der residenten Mikroflora, der gastrointestinalen Barriere (GIB) und dem (mukosalen) Immunsystem gekennzeichnet. In chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (IBD), wie z. B. Morbus Crohn, ist diese Balance nachhaltig gestört. Dabei führt u. a. auch die Permeabilisierung der GIB zur einer Verstärkung entzündlicher Reaktionen. Viele Pathogene können die GIB durchbrechen, auch dadurch die Synthese proinflammatorischer Cytokine verstärken und

Entzündungsprozesse verlängern. Probiotische Bakterien (z. B. *E. coli* Nissle 1917 (EcN), Lactobacilli) modulieren die Synthese pro- und anti-inflammatorischer Cytokine und stabilisieren oder regenerieren die GIB durch die Modulation interzellulärer Verbindungen (TJ: Gram- *E. coli* Nissle 1917; AJ: Gram⁺ Lactobacilli). Ziele dieses Projektes sind: a) die Aufklärung der Signalwege und Zielstrukturen und b) die Identifizierung Oberflächen-assoziierter/sezernierter 'trigger factors' der Bakterien.

Teilvorhaben Schw2/030/08

Kalziumkanäle als Mechanosensoren in wandernden Zellen

A. Schwab (Institut für Physiologie II)

Die Fähigkeit zur gerichteten Migration spielt eine zentrale Rolle für die zelluläre Immunabwehr. Sie erlaubt z. B. den Neutrophilen, Pathogene im Organismus aufzuspüren und zu beseitigen. Die Migration ist ein komplexer Vorgang, bei dem mehrere Teilprozesse zeitlich und räumlich eng aufeinander abgestimmt sind. Die intrazelluläre Ca²+-Konzentration ist daran wesentlich beteiligt. Sie hängt in migrierenden Zellen u. a. vom Ca²+-Einstrom durch mechanosensitive Ca²+-Kanäle ab. Deren Aktivität koordiniert die Bewegung von Vorder- und

Hinterende migrierender Zellen miteinander. Die molekulare Identität dieser mechanosensitiven Ca²⁺-Kanäle ist jedoch weitgehend unbekannt. Wir wollen die Hypothese prüfen, dass TRPC1-Kanäle den mechanisch induzierten Ca²⁺-Einstrom in migrierenden Zellen vermitteln. Unser Projekt soll somit zur Klärung der Frage beitragen, ob mechanosensitive Ca²⁺-Kanäle ein therapeutisches Ziel bei der Behandlung von Erkrankungen sein können, die durch ein "Zuviel" an Migration gekennzeichnet sind.

Teilvorhaben Mi3/025/08

Störungen der Synapsenfunktion als potentielle Ursache autistischer Erkrankungen: Rolle der Neurexophiline in der lokalen Regulation von Neurotransmission

M. Missler (Institut für Anatomie - Abt. Anatomie u. Molekulare Neurobiologie)

Symptome von Erkrankungen des autistischen Formenkreises werden in jüngster Zeit auf Störungen der Synapsenfunktion bzw. -konnektivität in bestimmten Hirnregionen zurückgeführt. Zudem sind synaptische Zelloberflächenmoleküle wie Neurexine und Neuroligine, welche die Effizienz der Neurotransmission regulieren, als Kandidatengene für Autismus identifiziert worden. Um den Pathomechanismus der als Ursache vermuteten Imbalance von exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität besser zu verstehen, wollen wir hier die Rolle der α Neurexin-spezifischen Liganden, Neurexophiline (Nxph), untersu-

chen, deren Expression im Gegensatz zu Neurexinen lokal und zeitlich stark reguliert wird, und die wahrscheinlich die Aktivität bestimmter Synapsen modulieren.

Dazu soll (i) der Nxph/Neurexin Komplex biochemisch und zellbiologisch charakterisiert und (ii) ihre Funktion in murinen Deletions- und Überexpressionsmutanten im thalamocortikalen System, das für die Äthiologie autistischer Symptome wichtig ist, analysiert werden.

Forschungsgruppe 6 (FG6)

Intrazelluläre Calciumdynamik und ihre Rolle bei der axonwachstumsfördernden Wirkung von olfaktorischen Hüllgliazellen

C. Lohr (Institut für Physiologie I)

Regenerierende Axone erreichen nach Rückenmarksverletzungen in der Regel ihr Zielgebiet nicht, da sie durch die repulsive Wirkung des mit reaktiven Astrozyten vernarbten Nervengewebes die verletzte Region nicht durchwachsen können. In Mäusen konnte gezeigt werden, dass die Transplantation von olfaktorischen Hüllgliazellen in das verletzte Rückenmarksgewebe Axonen das Durchwachsen des neuralen Narbengewebes ermöglicht und daraufhin funktionelle Verbindungen geknüpft werden können. Olfaktorische Hüllgliazellen besitzen diese wachstumsfördernde Wirkung, da sie den im Riechsystem ständig nachwachsenden Axonen der sensorischen Neurone das Einwachsen vom peripheren ins zentrale Nervensystem gestatten. Intrazelluläre Calciumsignale in den Hüllgliazellen scheinen dabei eine wichtige Rolle zu spielen. Welche Wechselwirkungen zwischen auswachsen

den Axonen und olfaktorischen Hüllgliazellen zu Calciumsignalen führen, und wie wiederum diese Calciumsignale das Axonwachstum beeinflussen, ist jedoch weitestgehend unbekannt.

In den Projekten der Forschungsgruppe 6 wird die Beteiligung von Gliazellen im olfaktorischen System bei der Entwicklung und Regeneration von Axonen sowie bei der Funktion von Synapsen untersucht. Hierzu werden die Mechanismen erforscht, die spontanen bzw. evozierten Calciumsignalen in Gliazellen zugrunde liegen. Ein weiterer Aspekt ist die calciumabhängige Sekretion von wachstumsfördenden Faktoren aus den olfaktorischen Hüllgliazellen, wodurch diese das Axonwachstum beschleunigen und lenken könnten.

> C. Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung

1. Schwerpunkt 1 - Kardiovaskuläre Signaltransduktion (Koordinator: F.U. Müller)

Teilvorhaben The 1/068/04 - SCHLUSSBERICHT

Untersuchung der transkriptionellen Effekte der Lektin-artigen Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) auf das maladaptive myokardiale Remodeling

G. Theilmeier / C. Herzog

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben eine schlechte Prognose. Effektive und kausale Strategien zur Behandlung des Reperfusionssyndromes und des maladaptiven Remodelings nach Myokardischämien mit Reperfusion (MI/R) stehen kaum zur Verfügung. Die myokardiale Wundheilung wird durch Zellen induziert, die aus dem Knochenmark mobilisiert und in den Infarkt rekrutiert werden. Die Defizienz der Lektin-artigen Thrombomodulin-Domäne (TMLeD) bewirkt eine akzentuierte inflammatorische Antwort durch eine verstärkte Leukozyten-Rekrutierung auf dem Boden einer verstärkten NFkappaB-vermittelten Expression von Adhäsionsmolekülen, die zu einer deutlich verstärkten Myokard-Fibrose nach Ischämie führt. Wir haben gezeigt, dass die Effekte der TMLeD auf die Entzündung, das ventrikuläre Remodeling und die Fibrose nach Myokardinfarkt nur partiell durch Leukozyten vermittelt werden. In Subtraktionshybridisierungen von MI/R-Myokard aus TMLeD-KO und -WT-Mäusen haben wir als die am stärksten regulierten Kandidaten das mitochondriale anti-oxidative mitoNEET, das Signal-Molekül Phospho-Tyrosin-Phosphatase Rezeptor sigma und das pro-inflammatorische Follistatin-like 1 ermittelt, die TMLeDabhängig differentiell reguliert werden. Nach siRNA-knockdown ist die Fstl1-Transkription in unseren Endothelioma-Zellinien auf 20% reduziert. Die Reduktion der Fstl1-Expression führt zu einer signifikanten Reduktion der ICAM-1-Expression auf 50% (n=4, p<0.05), was eine Funktion von Fstl-1 für die endotheliale Aktivierung nahe legt. Wir können weiter zeigen, dass PTPR- σ , von der bislang keine Funktion im kardiovaskulären System bekannt war, in Ratten-Kardiomyozyten exprimiert ist und durch siRNA auf 30% reduziert wird. Phenylephrin (PE)-stimulierte Kardiomyozyten zeigen eine um 50 % reduzierte ANP-Expression, sowie eine um 50 % reduzierte Zellgröße im Vergleich zu Kontrollzellen nach 24h PE-Stimulus. PTPR-σ hat also einen prominenten Effekt auf dieses in vitro-Modell der myokardialen Hypertrophie.

Durch die weitere Untersuchung dieser Kandidaten wird sich klären lassen, ob der durch TMLeD im Wildtyp verhinderte Entzündungsprozess eine LV-Dilatation induziert, welche funktionelle Bedeutung die TMLeD-abhängig regulierten Genprodukte für das maladaptive Remodeling haben und ob sich diese Kandidaten für therapeutische Interventionen eignen.

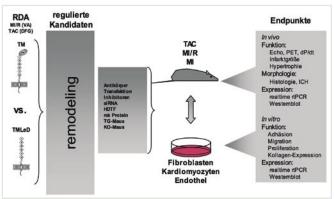


Abbildung 1: Studiendesign

Die MI/R-RDA hat einige Kandidaten ergeben, die in der realtime-rtPCR bestätigt sind. Die Regulation dieser Kandidaten soll auf Proteinebene bestätigt werden. In der Folge werden in vitro und in vivo-Interventionsstrategien angewendet, um die funktionelle Bedeutsamkeit dieser Regulation für das TMLeD-abhängige Remodeling zu untersuchen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Larmann J, Schmidt C, Gammelin H, Van Aken HK, Frenzel T, Lanckohr C, Lox M, Boese N, Jurk K, Theilmeier G (2005) ICAM-1-Inhibition ameliorates neurological and hepatic damage after resuscitation in mice. Anesthesiol 103: 1-6. [IF 4,2]

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 5,0]

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 10,9]

Cevikbas F, Schaefer L, Uhlig P, Robenek H, Theilmeier G, Echtermeyer F, Bruckner P (2008) Unilateral nephrectomy leads to up-regulation of syndecan-2- and TGF-beta-mediated glomerulosclerosis in syndecan-4 deficient male mice. Matrix Biol 27: 42-52. [IF 3,7]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine Angaben.

Kooperationen

Nachwuchsgruppe Optical Imaging - Bremer; ZPG Micro-PET - Schäfers; TP $M\ddot{u}1/004/07 - M\ddot{u}ler/Schmitz$.

Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- 6
	-
Med. abgelehnt;	·
ekt)	7
	1
SFB 656, DFG	91.250 €
	-
	W2 Ruf an KCSF, Dept. Med. abgelehnt; W2 Ruf an die MHH 20 ekt)

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2007	21.500 €
Förderdauer	06/2004-10/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Fachgebiet	Pharmakologie

^{*} Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung. DFG-Antrag bewilligt.

Teilvorhaben Mü1/004/07

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

F.U. Müller / W. Schmitz

Der intrazelluläre Botenstoff zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) wird u.a. durch lösliche Guanylatcyclasen nach Aktivierung durch Stickstoffmonoxid (NO) in glatten Gefäßmuskelzellen gebildet. cGMP ist ein wichtiger Regulator des Gefäßtonus und ist darüber hinaus in die Pathogenese gefäßproliferativer Erkrankungen wie Restenose und Arteriosklerose involviert. Vaskuläre Effekte von NO/cGMP können durch eine NO/cGMP-abhängige Regulation der Genexpression erklärt werden. Mit dieser Regulation sind u. a. die Transskriptionsfaktoren der CREB/CREM/ATF1 Familie in Verbindung gebracht worden, die an sogenannte CRE (cAMP response elements) in der Promoterregion ihrer Zielgene binden. Die zugrunde liegenden Mechanismen der CREB/CREM/ATF1 vermittelten Genregulation in Gefäßen sind jedoch noch weitestgehend unbekannt. Anhand dreier Mausmodelle mit globaler CREM und ATF1 Deletion und induzierbarer glattmuskelspezifischen CREB Deletion 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.

Die Funktionalität der Tiermodelle konnte für CREM und ATF1 in Bezug auf die CRE vermittelte Genexpression gezeigt und im Fall der glattmuskelspezifische CREB Deletion auf molekularer Ebene nachgewiesen werden. Die physiologische Analyse der Tiermodelle umfasst Untersuchungen zur Regulation des Gefäßtonus, die für die CREM-KO Mauslinie abgeschlossen und für die ATF1-KO Mauslinie weit fortgeschritten sind. Ebenso wird derzeit die funktionelle Charakterisierung der Glattmuskelzellen in Hinblick auf Proliferations-, Apoptose- und Migrations-Raten durchgeführt. Die Glattmuskelzellen der transgenen Tiermodelle werden hierbei sowohl in Hinblick auf die basale Funktionalität als auch auf die Physiologie nach Behandlung mit spezifischen Stimuli untersucht. Des Weiteren sind an den Tierlinien pathophysiologisch relevante Stressmodelle etabliert worden, für deren Analyse erste Ergebnisse vorliegen.

Insgesamt müssen die ersten Hinweise aus den bereits durchgeführten Untersuchungen noch ergänzt bzw. untermauert werden, um die Rolle von CREB/CREM/ATF1 in der glattmuskelspezifischen Genregulation abschließend beurteilen zu können.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Matus M, Lewin G, Rohsbach SP, Stümpel F, Buchwalow IB, Schneider MD, Schütz G, Schmitz W, Müller FU (2007) Cardiomyocyte-specific inactivation of transcription factor CREB in mice. FASEB J 21: 1884-92. [IF 6,7]

Kirchhof P, Klimas J, Fabritz L, Zwiener M, Jones LR, Schäfers M, Hermann S, Boknik P, Schmitz W, Breithardt G, Kirchhefer U, Neumann J (2007) Stress and high heart rate provoke ventricular tachycardia in mice expressing triadin. J Mol Cell Cardiol. 42: 962-71. [IF 4,9]

Gergs U, Berndt T, Buskase J, Jones LR, Kirchhefer U, Müller FU, Schlüter KD, Schmitz W, Neumann J (2007) On the role of junctin in cardiac Ca2+handling, contractility, and heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293: H728-34. [IF 3,7]

Kirchhefer U, Klimas J, Baba HA, Buchwalow IB, Fabritz L, Hüls M, Matus M, Müller FU, Schmitz W, Neumann J (2007) Triadin is a critical determinant of cellular Ca cycling and contractility in the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293: H3165-74. [IF 3,7]

Kooperationen

Kooperation mit der zentralen Projektgruppe Integrierte funktionelle Genomik des IZKF.

Daten des Forschungsvorhabens *					
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	2			
Externe Rufe	-				
IZKF Publikationen (lfd. Pro	jekt)	-			
Patente/Lizenzen		-			
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG MU/376/10-1	30.731 €			
Preise		-			

IZKF Förderung	
Personal	1 E13
Sachmittel 2007	31.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Fachgebiet	Pharmakologie

Teilvorhaben Kih1/020/07

Aktivierung von "brain-type" Na⁺-Kanälen im Myokard: Ein neues Wirkprinzip für positiv inotrope, nicht humanpathogene Skorpionspeptide

U. Kirchhefer / L. Fabritz

Herzinsuffizienz kommt als Syndrom bei einer Reihe kardiovaskulärer Erkrankungen vor. Die pharmakologische Intervention stellt eine wichtige Säule in der Behandlung der Kontraktionsschwäche des Myokards bei der Herzinsuffizienz dar. Leider konnte bisher keine Prognoseverbesserung der menschlichen Herzinsuffizienz durch positiv inotrope Wirkstoffe gezeigt werden. Dies ist wahrscheinlich dadurch begründet, daß die verfügbaren Wirkstoffe zwar akut die Kontraktionskraft verbessern, jedoch den Wirkungsgrad des Herzens verschlechtern und zudem gefährliche Kammerarrhythmien verursachen.

Die Identifizierung neuer positiv inotrop wirkender Pharmaka, die unabhängig von einer Stimulation der ß-Adrenozeptoren wirken, könn-

te damit neue Perspektiven in der Behandlung der Herzinsuffizienz eröffnen. Die Peptide aus Skorpionstoxinen sind in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, da sie oft eine Spezifität für verschiedene Isoformen im Herzen lokalisierter spannungsabhängiger Na*-Kanäle entwickeln. Ziel des Projekts ist die systematische Untersuchung der kardialen Wirkungen eines aus dem Gift des schwarzen judäischen Skorpions *Buthotus judaicus* neu isolierten Polypeptids (Bj-IP). Bj-IP scheint dabei über eine Aktivierung von "brain-type" (Tetrodotoxin-sensitiven) Na*-Kanälen inotrope Effekte im Myokard zu haben. Wir möchten dabei untersuchen, ob die kontraktilen Effekte von Bj-IP mit einer erhöhten oder erniedrigten Arrhythmieneigung

verbunden sind. Dies soll durch eingehende echokardiographische Messungen an Ganztieren unter Basal- und Streßbedingungen ermittelt werden. Im weiteren Verlauf des Projektes sollen an isolierten ventrikulären Mauskardiomyozyten in Patch-clamp-Messungen die maximale Amplitude und die Inaktivierungskinetik des L-Typ Ca²⁺-Kanalstroms nach Gabe von Bj-IP bestimmt werden. Wir erwarten durch diese Experimente erste Ansätze zur Beschreibung eines Wirkmechanismus von Bj-IP im Herzen. So ist es vorstellbar, daß es zu einer Veränderung der intrazellulären Ca2+-Homöostase kommt. In einem weiteren Teil des Projektes haben wir damit begonnen, die durch das Peptid aktivierte(n) Isoform(en) der "brain-type" Na⁺-Kanäle im Herzen zu identifizieren. So konnte der spannungsabhängige Na+-Kanal Nav1.2 in R1610-Zellen stabil exprimiert werden. Hier sind wiederum Patch-clamp-Versuche zur Untersuchung der Aktivierungs- und Inaktivierungskinetik der spannungsabhängigen Na*-Kanäle geplant. Vergleichbare elektrophysiologische Experimente werden momentan für die "brain-type" Na⁺-Kanäle Nav1.1 und 1.6 sowie die kardiale Isoform der Na⁺-Kanäle Nav1.5 realisiert. Wir versprechen uns von den weiteren Versuchen neuartige Erkenntnisse über die Auswirkung einer Aktivierung der "brain-type" Na⁺-Kanäle im Herzen und über einen möglichen therapeutischen Nutzen von Bj-IP bei insuffizienten Herzen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Fabritz L, Breithardt G, Kirchhof P (2007) Preclinical testing of drug-induced proarrhythmia – value of transgenic models. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 5: 289-294. [kein IF]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Kirchhof P, Klimas J, Fabritz L, Zwiener M, Jones LR, Schäfers M, Hermann S, Boknik P, Schmitz W, Breithardt G, Kirchhefer U, Neumann J (2007) Stress and high heart rate provoke ventricular tachycardia in mice expressing triadin. J Mol Cell Cardiol 42: 962-971. [IF 4,9]

Gergs U, Berndt T, Buskase J, Jones LR, Kirchhefer U, Müller FU, Schlüter KD, Schmitz W, Neumann J (2007) On the role of junctin in cardiac Ca2+handling, contractility, and heart failure. Am J Physiol 293: H728-H737. [IF 3,7]

Kirchhefer U, Klimas J, Baba H, Buchwalow IB, Fabritz L, Matus M, Müller FU, Schmitz W, Neumann J (2007) Triadin is a critical determinant of cellular Ca cycling and contractility in the heart. Am J Physiol 293: H3165-3174. [IF 3,7]

Kooperationen

- 1. Teilprojekt Schu1/031/07 (Schulze-Bahr): Identifizierung von Mutationen Ca2+-regulierender Gene (z.B. Calsequestrin, Triadin, L-Typ Ca2+-Kanal) und Untersuchungen zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen;
- Teilprojekt Mü1/004/07 (Müller, Schmitz): Physiologische Funktionsanalyse transgener Mausmodelle durch gemeinsame Nutzung von Meßplätzen (z.B. Kontraktionsmessungen an Herzen und isolierten Myozyten der Maus);
- 3. ZPG4a (Kirchhof, Stypmann): Elektrophysiologische Untersuchung tierexperimenteller Modelle unter basalen Bedingungen und chronischem Streß.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- 4 -
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG Ki653/13-1+2	41.040 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2007	25.000 €
Förderdauer	01/2007 - 12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie, Medizinische Klinik C
Fachgebiet	Pharmakologie, Toxikologie, Kardiologie

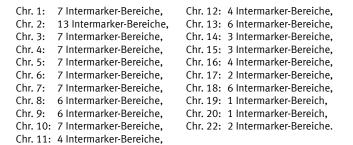
Teilvorhaben Schu1/031/07 Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes E. Schulze-Bahr

Vorhofseptumdefekte sind eine Hauptursache (8-12%) für angeborene Herzfehler im Kindesalter (ca. 1:1.000 Lebendgeburten); der sog. Septum secundum-Defekt (ASD-II) ist am häufigsten (80 %). Im Erwachsenenalter findet sich hingegen in ca. 25% noch ein persistierendes Foramen ovale (PFO) als anatomische Variante des Vorhofseptums. Die genetischen Ursachen des inkompletten Shunt-Verschlusses auf Vorhofebene sind nur zum Teil bekannt; derzeit können familiäre Formen auf Mutationen in kardial relevanten Transkriptionsfaktor-Genen (NKX2-5: ASD+AV-Block; TBX5: Holt-Oram-Syndrom; GATA4: AVSD) oder in Gene für atrial exprimierte Sarkomer-Proteine (z.B. schweren Myosinketten-Gen (MYH-6)) zurückgeführt werden. Kürzlich wurden Mutationen im atrialen alpha-Actin-Gen (ACTC-1) als weitere Ursache für familiären ASD-II identifiziert (Mattson et al. (2008), Hum. Mol. Genet. 17: 256-265.) identifiziert. Im geförderten Projekt sollen am vorhandenen Patienten-Kollektiv die genetischen Ursachen für ASD-II und PFO untersucht werden.

Hierzu wurde zunächst eine genom-weite Kopplungsanalyse (500 Mikrosatelliten-Marker) an einer großen Familie mit autosomal-dominan-

tem Erbgang (ASD-II) durchgeführt und experimentell abgeschlossen. Nach Aufklärung der zum Teil genealogisch ungewöhnlichen Verhältnisse ergab sich zusätzlich eine weitere, phänotypische Komplexität: von den 88 Familienmitgliedern hatten 14 (24%) Patienten einen echokardiographisch gesicherten ASD-II, 7 weitere (12%) entgegen der ursprünglichen Angabe (anamnestisch "Loch in den Vorhöfen") ein PFO. Da beide Anatomie-Varianten sich an gleicher Lokalisation befinden, wäre prinzipiell beim PFO eine Minor-Variante des ASD-II denkbar. Um dieser phänotypischen Komplexität gerecht zu werden, haben wir zwei Analysen zur Berechnung der 2-Punkt-LOD-Scores (Mlink 5.1) durchgeführt: (1) affected = ASD+PFO (n=21; 36%), oder (2) affected = ASD (n=14; 24%). Da kein gonosomaler Erbgang vorliegt, wurden X und Y-Chromosom nicht weiter analysiert.

Auf den meisten autosomalen Chromosomen fand sich keine signifikante Kopplung der chromosomalen Marker mit dem mit Krankheitslocus; unberücksichtigt sind hierbei noch Bereiche mit Intermarker-Abstände (>10 cM):



Die Ergebnisse sind wie folgt zusammengefasst:

Nur auf den Chromosomen 3, 15 und 19 fand sich eine positive Kopplung nach Auswertung in 2-Punkt-Analyse. Die höchsten Werte lagen im Bereich des langen Arms des Chromosoms 19 (LOD score bis 2,84). Unter der Berücksichtigung des Analysen (1) (ASD+PFO) und (2) (nur ASD) zeigten die Marker mit positiver Kopplung auf dem Chromosom

19 und 3 keine Veränderungen im LOD score, hingegen jedoch im Bereich der Chromosom 15. Im ersten weiterführenden Schritt wurde zunächst der Chromosom 19-Locus mit weiteren Mikrosatelliten-Markern analysiert. Der LOD score veränderte sich kaum. Erste Kandidatengen-Analysen zeigten keine kausalen DNA-Veränderungen (Mutationen).

> Im Weiteren ist geplant, den Chromosom 15-Locus mit zusätzlichen Mikrosatelliten-Markern zu charakterisieren und einzugrenzen. Da die Familie für die meisten Programme (z.B. ALLEGRO, GeneHunter) zu groß ist, um eine Multi-Punkt-Kopplungsanalyse berechnen zu können, ist geplant, die Chromosom 15-Haplotyp-Regionen mittels SimWalk2 und Haplo-Paint darzustellen. Ggf. soll auch eine Multi-Punkt-Analyse mittels SimWalk2 durchgeführt werden.

In einem weiteren Teilaspekt wurden 110 nicht-verwandte Patienten mit angeborenen Herzfehlern auf Genmutationen in NKX2.5-Gen analysiert. Hierunter waren 18 nicht-verwandte Patienten mit ASD-II, 11 Pa-

tienten mit AV-Kanaldefekt und 3 Patienten mit ASD+VSD. In 3 der 18 Patienten mit ASD-II (17%) wurden neue Genmutationen identifiziert. Die Ergebnisse zeigen, dass genetische Heterogenität bestehen und dass NKX2.5 überwiegend mit angeborenen, anatomischen Veränderungen des Vorhofseptums, aber nicht anderer Herzstrukturen assoziiert sind (H. Fenge*, B. Stallmeyer*, et al., vor Einreichung).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

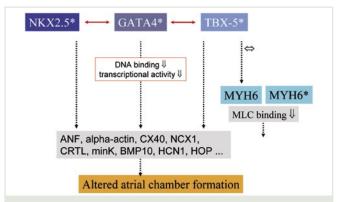
Paul M, Gerss J, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde AAM, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Eckardt L (2007) Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: A meta-analysis of world-wide published data. Eur Heart J 28: 2126-2133. [IF 7,3]

Crotti L, Spazzolini C, Schwartz PJ, Shimizu W, Denjoy I, Schulze-Bahr E, Zaklyazminskaya EV, Swan H, Ackerman MJ, Moss AJ, Wilde AA, Horie M, Brink PA, Insolia R, De Ferrari GM, Crimi G (2007) The common long-QT syndrome mutation KCNQ1/A341V causes unusually severe clinical manifestations in patients with different ethnic backgrounds. Toward a mutation-specific risk stratification. Circulation 116: 2366-2375. [IF 10,9]

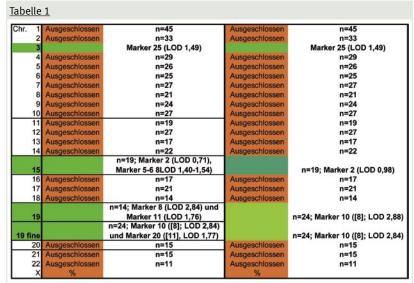
Schulze-Bahr E (2007) Cardiac sodium channels: dysregulation meets myocardial failure. Cardiovasc Res 75: 455-456. [IF 5,8]

Kooperationen

Da sich das Projekt derzeit noch in der Identifizierungsphase des Genlocus und der Krankheitsgens befindet, sind die molekulargenetischen Arbeiten zunächst ausschließlich in der Arbeitsgruppe lokalisiert.



<u>Abbildung 1:</u> Kardiale Transkriptionsfaktoren (NKX2.5, GATA-4, TBX-5), die an der Kardiogenese der Vorhöfe und Ausprägung der Vorhofscheidewand beteiligt sind. Zusätzlich sind sarkomerische Strukturproteine (z.B. MYH-6 oder ACTC-1) beteiligt.



Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Foundation Leducq	130.066 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13 (65%), 1 E8
Sachmittel 2007	20.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik C
Fachgebiet	Kardiologie, Genetik, Molekularbiologie

Teilvorhaben Keh1/037/07

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

B.E. Kehrel / C. von Eiff / A. Uekötter

Die Zahl der systemischen Candidamykosen ist in den letzten Jahrzehnten signifikant angestiegen. Dies liegt nicht zuletzt an der zunehmenden Multimorbidität der Patienten. Zurzeit stehen lediglich drei Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Candiasis zur Verfügung, die teilweise erhebliche Nebenwirkungsspektren aufweisen. Ziel unseres Projektes ist es daher, neue Therapiemöglichkeiten für die Bekämpfung humaner Mykosen zu finden.

Neben ihrer Schlüsselrolle in der Hämostase sind Thrombozyten auch Abwehrzellen. Sie haften an Candida und verstärken somit die Adhäsion des pathogenen Pilzes an das Gefäßendothel. Zudem enthalten Thrombozyten antifungale Substanzen, welche im Zuge der Plättchenaktivierung freigesetzt werden. Dennoch gelingt es C. albicans im Blutgefäßsystem zu überleben und System- und Organmykosen zu verursachen. Wir stellen die Hypothese auf, dass Candida die Abwehrmechanismen der Thrombozyten insbesondere durch Hemmung wichtiger Plättchenfunktionen umgehen kann.

Wir konnten zeigen, dass der Überstand kultivierter C. albicans die Aggregation von Plättchen hemmt. Es ist bekannt, dass das von Candida-Spezies gebildete Mykotoxin Gliotoxin immunsuppressive Eigenschaften aufweist. Im Laufe dieses Projekts konnten wir beobachten, dass Gliotoxin darüber hinaus in der Lage ist, die Aktivierung von Plättchen sowie die Adhäsion von Monozyten an das Endothel zu inhibieren.

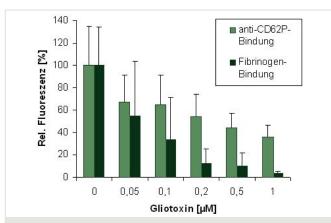
Weitere Ziele des Projekts sind die Aufklärung der Adhäsionsstrukturen von C. albicans und Thrombozyten füreinander und deren Bedeutung für die Adhäsion und Transmigration an das bzw. durch das Endothel. Die Kenntnis der Interaktionsmechanismen zwischen Candida, Plättchen und Endothel könnte zur Bekämpfung von Candida-Infektionen, aber auch zur Bekämpfung von Thrombosen beitragen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Al Laham N, Rohde H, Sander G, Fischer A, Hussain M, Heilmann C, Mack D, Proctor R, Peters G, Becker K, Von Eiff C (2007) Augmented expression of polysaccaride intercellular adhesin in a defined Staphylococcus



<u>Abbildung 1:</u> Hemmung der Plättchenaktivierung durch das Mykotoxin Gliotoxin.

Durchflusszytometrische Bestimmung der Bindung von Fibrinogen-FITC und anti-CD62P-FITC an ADP-aktivierte Thrombozyten aus Citratblut-Plasma nach 30-minütiger Inkubation mit nicht-toxischen Konzentrationen an Gliotoxin. Gezeigt ist der Mittelwert aus drei unabhängigen Experimenten.

epidermidis mutant with the small-colony-variant phenotype. J Bacteriol 189(12): 4494-4501. [IF 4,0]

Fischer A, von Eiff C, Kuczius T, Omoe K, Peters G, Becker K. (2007) A quantitative real-time immuno-PCR approach for detection of staphylococcal enterotoxins. J Mol Med 85(5): 461-469. [IF 5,2]

Rennemeier C, Hammerschmidt S, Niemann S, Inamura S, Zahringer U, Kehrel BE (2007) Thrombospondin-1 promotes cellular adherence of gram-positive pathogens via recognition of peptidoglycan. FASEB J 21: 3118-3132. [IF 6,7]

Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, Von Eiff C, Sachse F (2007) PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clin Exp Allerg 37(7): 1009-1022. [IF 3,7]

Werbick C, Becker K, Mellmann A, Juuti KM, von Eiff C, Peters G, Kuusela PI, Friedrich A, Sinah B (2007) SCCmec type I.spa type and expression of Pls are determinants of reduced cellular invasiveness of MRSA isolates. J Infect Dis 195(11): 1678-1685. [IF 5,4]

Kooperationen

- Gerke (Ge2/017/06), Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen, Institut für Molekularbiolgie der Entzündung.
- Durchführung von Transmigrationsexperimenten mit Monozyten durch ein Endothelmonolayer Im Bereich der Sekretion thrombogener Faktoren ergibt sich eine Möglichkeit des Erfahrungsaustausches.
- Heilmann/von Eiff/Becker (Hei2/042/04) Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida, Institut für Medizinische Mikrobiologie. Die Kooperation ergibt sich durch den Erfahrungsaustausch zu Candida und die gute Kooperation im gemeinsamen DFG-Projekt. Untersuchungen zur Interaktion von Candida, Staphylokokken und Thrombozyten werden gemeinsam durchgeführt.
- 4. Karch/Friedrich (Ka2/061/04) Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen Escherichia coli und intestinalen Epithelzellen, Institut für Hygiene. Untersuchungen zur Interaktion von enterohämorrhagischen Escherichia coli und Thrombozyten.

Wiss, Abschlüsse	Diplomarboiton	
WISS. ADSCIILUSSE	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Pro	jekt)	-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, DFG	240.356 €
Preise	"Hauptpreis 2007" DGHM an C. von Eiff	
IZKF Förderung		
Personal	1 E13/2, 1 E9/2	
Sachmittel 2007	20.000€	
Förderdauer	01/2007-12/2009	
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre	
Beteiligte Institutionen	Exp. u. Klin. Hämostas Klinik für Anästhesiolo	gie,
	Institut für Med. Mikro	biologie

> 2. Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung (Koordinator: S. Beissert)

Teilvorhaben Kess2/023/04 - SCHLUSSBERICHT

Hämatopoetische und endotheliale Stammzellen als Zielstruktur für Therapiestrategien bei malignen Tumoren

T. Kessler / R. M. Mesters

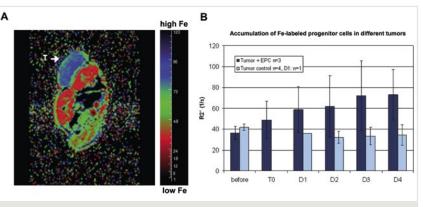
Um den erhöhten Nährstoffbedarf eines Tumors zu gewährleisten, ist die Tumor induzierte Angioneogenese von essentieller Bedeutung. Der genaue Mechanismus ist bisher noch nicht vollständig verstanden, jedoch führt die Freisetzung von Wachstumsfaktoren wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) als 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 bahnenden 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, hämatopoietische 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 $\mu g/106$ 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 humanen 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 bFGFangereichertem 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 Daten der FMT Analyse deuteten hin-



<u>Abbildung 1:</u> MRT Analyse von Fe-markierten humanen Progenitorzellen in humanen Tumoren in einem murinen Model.

(A) Farblich kodiertes MRT Bild der Fe-Akkumulation in MDA-MB435 Tumoren (transversaler Schnitt). Blaue Schattierungen zeigen eine hohe Fe-Konzentration.

(B) Eine zunehmende R2* Relaxationszeit ist ein Hinweis für eine zunehmende Anzahl von Tumor lokalisierten Progenitorzellen über einen Zeitraum von 5 Tagen.

gegen auf eine Häufung von Fluoreszenz markierten Zellen in Tumor, Matrigel, Leber und Wirbelsäule gleichermaßen hin.

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 x 106 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 Tumorwachstum 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 entommen 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.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Kessler T, Bieker R, Padro T, Schwöppe C, Persigehl T, Bremer C, Kreuter M, Berdel WE, Mesters RM (2005) Inhibition of tumor growth by RGD peptide-directed delivery of truncated tissue factor to the tumor vasculature. Clin Cancer Res 11: 6317-6324. [IF 6,2]

Kreuter M, Paulussen M, Boeckeler J, Gerss 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: 1904-1911. [IF 4,2]

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: 1203-1211. [IF 5,0]

Persigehl T, Bieker R, Matuszewski L, Wall A, Kessler T, Kooijman H, Ebert W, Berdel WE, Heindel W, Mesters RM, Bremer C (2007) Early, non-invasive monitoring of anti-angiogenic tumor treatment by USPIO enhanced MRI. Radiology 244: 449-456. [IF 5,3]

Persigehl T, Matuszewski L, Kessler T, Wall A, Meier N, Ebert W, Berdel WE, Heindel W, Mesters RM, and Bremer C (2007) Prediction of antiangiogenic treatment efficacy by iron oxide enhanced parametric magnetic resonance imaging. Investigative Radiol 42: 791-796. [IF 3,4]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Kessler T, Fehrmann F, Bieker R, Berdel WE, Mesters RM (2007) Vascular endothelial growth factor and its receptor as drug targets in hematological malignancies. Current Drug Targets 8(2):257-268. [IF 4,4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Schliemann C, Bieker R, Thoennissen N, Gerss J, Liersch R, Kessler T, Buchner T, Berdel WE, Mesters RM (2007). Circulating angiopoietin-2 is a strong prognostic factor in acute myeloid leukemia. Leukemia 21, 1901-1906. [IF 6,1]

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Meier N, Bieker R, Kooijman H, Tombach B, Mesters RM, Berdel WE, Heindel W, Bremer C (2007) Assessment of bone marrow angiogenesis in patients with acute myeloid leukemia by using contrast-enhanced MR imaging with clinically approved iron oxides: initial experience. Radiology 242:217-224. [IF 5,3]

Kooperationen

Zentrale Arbeitsgruppe zur molekularen Bildgebung von Prof. Dr. med. Schäfers und PD Dr. med. Bremer: Labeling von hämatopoetischen Vorläuferzellen und in vivo Zelldetektion in Transplantationsmodellen.

Wiss, Abschlüsse	Diplomarbeiten	_
Wiss. Absentasse	Dissertationen Habilitationen	3
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		5
Patente/Lizenzen		-
ingeworbene Drittmittel p.a.)	Dt. Krebshilfe	10.637 €
reise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2007	17.500 €
Förderdauer	06/2004-10/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Hämatologie, Onkologie

^{*} Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung. DFG-Antrag abgelehnt.

Teilvorhaben Hei2/042/04 - SCHLUSSBERICHT Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida C. Heilmann / K. Becker

Pathogene aus den Gattungen Staphylococcus und Candida werden in Koinfektionen vor allem bei Fremdkörper-assoziierten Infektionen, bei denen es zur Bildung gemischter Biofilme kommt, beobachtet. Wahrscheinlich sind sowohl direkte Staphylokokken-Candida-Interaktionen, als auch solche, die über Plasma- und Matrixproteine (wie z.B. Fibrinogen) als Brückenmoleküle vermittelt werden, für die Pathogenese solcher Koinfektionen bedeutsam. Das Wachstum im Biofilm bietet den beteiligten Mikroorganismen einen wirksamen Schutz gegen die Immunabwehr des Wirtes über Mechanismen, die noch nicht detailliert charakterisiert sind. Um Staphylococcus aureus-Faktoren zu identifizieren, die an der Interaktion mit Candida beteiligt sind, haben wir die "Phage Display" Technik angewandt. In "Panning" Experimenten mit Hilfe von Candida-Biofilmen haben wir Hybridphagen isoliert, deren Inserts für Domänen der bislang noch nahezu uncharakterisierten Staphylokokken-Adhäsine SasA und SdrE kodieren. SasA und SdrE weisen typische Merkmale von Staphylokokken-Oberflächenproteinen auf. Die genauen Mechanismen, die bei der Bindung von SasA und SdrE an Candida beteiligt sind, sollen bei der Fortführung des Projektes weiter charakterisiert werden. Außerdem wurden Hybridphagen isoliert, deren Inserts für Domänen der Fibrinogen-bindenden Proteine Koagulase (Coa) bzw. Efb (extracellular fibrinogen-binding protein) kodieren. Coa bindet an Prothrombin, wodurch dieses nicht-proteolytisch durch Konformationsänderung aktiviert wird. Dieser Coa-Prothrombinkomplex wandelt Fibrinogen in Fibrin um. Geschieht dies an der Oberfläche von Candida könnte die Hefezelle vor der Phagozytose geschützt sein. Um diese Hypothese zu überprüfen, haben wir das coa-Gen in Fusion zu Kodons, die für sechs His-tags kodieren, in Escherichia coli kloniert und das Genprodukt aufgereinigt. Erste Phagozytose-Assays bestätigten eine inhibierende Funktion von Coa bei der Phagozytose von Candida. Um die beteiligten Mechanismen weiter aufzuklären, haben wir die Phagozytoseraten von Candida in An- bzw. Abwesenheit von Coa und zur Kontrolle in Abhängigkeit von Fibrin mit Hilfe der Durchflusszytometrie bestimmt. Dabei haben wir gefunden, dass die Anwesenheit verschiedener Konzentrationen an Coa die Phagozytoserate dosisabhängig reduzierte. Im Kontrollversuch zeigte die Anwesenheit von Fibrin einen vergleich-

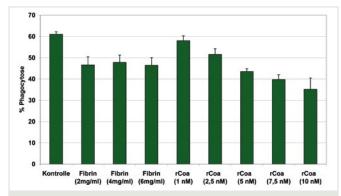


Abbildung 1: Durchflusszytometrisch bestimmte Phagozytoserate von Candida dubliniensis (FITC-markiert) in An- bzw. Abwesenheit verschiedener Konzentrationen gereinigter Coagulase bzw. Fibrin. Die Zugabe der Coagulase führte dosisabhängig zu einer Reduktion der Phagozytoserate von C. dubliniensis. Gezeigt ist der Mittelwert aus 6-fachen Bestimmungen eines repräsentativen Experiments.

baren Effekt. Efb hemmt die Komplementaktivierung und die Opsonophagozytose von *S. aureus*. Dabei haben unterschiedliche Domänen von Efb verschiedene Funktionen: Die N-terminale Domäne bindet Fibrinogen und die C-terminale Domäne bindet an die Komplementkomponente C3b. Die Bindung von Efb an Candida könnte ebenfalls zur Folge haben, dass die Phagozytose von Candida inhibiert wird. Um diese Hypothese zu überprüfen, haben wir das efb-Gen sowie verschiedene Subklone von efb in Fusion zu Kodons, die für sechs His-tags kodieren, in E. coli kloniert und die jeweiligen Genprodukte aufgereinigt. Mit Hilfe der Durchflusszytometrie konnten wir zeigen, dass auch Efb dosisabhängig die Phagozytose von Candida inhibierte. Damit haben wir zwei S. aureus-Faktoren identifiziert, die nicht nur S. aureus, sondern auch Candida vor der Immunabwehr des Wirtes schützen, und damit zur Persistenz einer Staphylokokken-Candida Koinfektion beitragen können. Die Kenntnis dieser Mechanismen kann neue Möglichkeiten zur Therapie und Prophylaxe dieser Koinfektionen eröffnen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Becker K, Almasri AS, von Eiff C, Peters G, Heilmann C, Fegeler W (2007) Systematic survey of nonspecific agglutination by Candida spp. in latex assays. J Clin Microbiol 45: 1315-1318. [IF 3,4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Al Laham N, Rohde H, Sander G, Fischer A, Hussain M, Heilmann C, Mack D, Proctor R, Peters G, Becker K, von Eiff C (2007) Augmented expression of polysaccharide intercellular adhesin in a defined Staphylococcus epidermidis mutant with the small-colony-variant phenotype. J Bacteriol 189: 4494-4501. [IF 4,0]

Fischer A, von Eiff C, Kuczius T, Omoe K, Peters G, Becker K (2007) A quantitative real-time immuno-PCR approach for detection of staphylococcal enterotoxins. J Mol Med 85: 461-469. [IF 5,2]

Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D (2007) Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 56: 1706-1713. [IF 9,0]

Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, von Eiff C, Sachse F (2007) PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-a synthesis by NF-kB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clin Exp Allergy 37: 1009-1022. [IF 3,7]

Werbick C, Becker K, Mellmann A, Juuti KM, von Eiff C, Peters G, Kuusela PI, Friedrich AW, Sinha B (2007) Staphylococcal chromosomal cassette mec type I, spa type, and expression of Pls are determinants of reduced cellular invasiveness of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates. J Infect Dis 195: 1678-1685. [IF 5,4]

Kooperationen

Kehrel/von Eiff/Uekötter (Keh1/036/07): Kooperation bei der FACS-Analyse zur Bestimmung der Phagozytoseraten.

	·	
Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, DFG, BMBF	186.502 €
Preise		-
IZKF Förderung		
Personal	1 E13/2, 1 E8	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2007	22.000 €
Förderdauer	06/2004-10/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mmikrobiologie

^{*} Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung. DFG-Antrag bewilligt.

Teilvorhaben Ka2/061/04 - SCHLUSSBERICHT

Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen Escherichia coli und intestinalen Epithelzellen

H. Karch / A.W. Friedrich

Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) verursachen je nach Schweregrad der Erkrankung wässrige oder blutige Durchfälle (hämorrhagische Kolitis). Als schwere Komplikation kann ein hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) auftreten, verbunden mit hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und Nierenversagen. Die stärksten Schädigungen treten im Kolon und im renalen Gefäßendothel auf. Die der Darmschädigung zugrunde liegenden Pathomechanismen sind bisher ungeklärt. Ziele dieses Projektes waren die Identifizierung neuer Pathomechanismen, die für die Darmschädigung verantwortlich sind, sowie die Analyse der Interaktion dieser Krankheitserreger mit dem von der Darmschleimhaut produzierten Mukus.

Die Adhäsion der EHEC an intestinale Darmepithelzellen ist der Initialschritt bei der Infektion und wird als wichtige Voraussetzung für die Besiedlung des Kolons durch diese Erreger angesehen. Um die Pathogen-Wirts-Interaktionen für das Infektionsgeschehen besser zu verstehen, haben wir zunächst die funktionellen Konsequenzen der Bindung von EHEC an unterschiedliche intestinale Epithelzellen analysiert (Sonntag et al., 2005). Hierzu wurden Infektionsversuche mit humanen (Caco-2, T84, HCT-8) und porcinen (IPEC-J2) Epithelzelllinien durchgeführt, bei denen wir sowohl humane als auch schweinepathogene EHEC verwendet haben. Dabei konnten wir zeigen, dass EHEC-Stämme aus beiden Spezies überwiegend die gesamte Oberfläche epithelialer Zellen besiedeln. Hinsichtlich des Adhäsionsverhaltens haben wir Stamm-spezifische Unterschiede in der Besiedlung von Epithelzellen festgestellt. Interessanterweise zeichnet sich die Adhärenz sowohl durch einen Tropismus für epitheliale Gewebe als auch durch eine Speziesspezifität (schweinepathogene, menschenpathogene Stämme) aus. Als eine für die Adhärenz wichtige bakterielle Komponente haben wir bei EHEC Stämmen Fimbrien identifiziert und elektronenmikroskopisch dargestellt (Abbildung 1A -D). Anschließend wurden die Fimbrien aus den Bakterien isoliert und aufgereinigt. Die Struktur ihrer Untereinheiten wurde mittels "peptide mapping" massenspektrometisch charakterisiert (MALDI-MS). Die funktionelle Bedeutung der Fimbrien beim Adhäsionsprozess konnte von uns eindeutig nachgewiesen werden (Müsken et al., 2008). Eine optimale Kolonisierung erfolgte unter Kulturbedingungen, bei denen wir das Kolonmilieu simuliert haben. Dabei erwiesen sich anaerobe Kulturbedingungen als wichtigster Adhäsionsparameter (Abbildung 1E - F).

Mit der Adhärenz gehen Schädigungen der intestinalen Epithelzellen einher, die von morphologischen Veränderungen bis zur Lysis reichen. Auch diese zytotoxischen Effekte variieren hinsichtlich des verwendeten EHEC-Stammes und der eingesetzten Zielzellen. Bisher war man davon ausgegangen, dass die Zellschädigungen ausschließlich durch Shiga Toxine hervorgerufen werden. Wir hingegen konnten mit Hilfe von Shiga Toxin-negativen EHEC-Patientenisolaten (Mellmann et al., 2005) in Zellkulturmodellen erstmals zeigen, dass EHEC eine Shiga Toxin-unabhängige Schädigung von Epithel- und Endothelzellen verursachen. Durch die Analyse genomischer Bibliotheken gelang uns die Identifizierung von zwei Determinanten, die unabhängig voneinander in der Lage sind, Epithel- und Endothelzellen zu schädigen. Bei diesen bisher identifizierten Determinanten handelt es sich um ein Homolog des Cytolethal Distending Toxins (CDT-V) (Friedrich et al., 2006) und um ein sog. RTX-Toxin (Aldick et al., 2007). Alle EHEC Stämme, die das cdt-Gen beherbergen, produzieren auch biologisch aktive CDT-Proteine, die eine Zelldistension verursachen.

Wir konnten zeigen, dass in EHEC-Isolaten von Patienten die Ausstattung und Expression der Virulenzfaktoren variiert (Friedrich et al., 2007; Zhang et al., 2007). So bestehen Stamm- und Serotyp-spezifische Unterschiede hinsichtlich der Ausstattung mit Adhäsinen und Toxinen. In zahlreichen Serovaren handelt es um instabile Merkmale,

die während der Infektion aus bisher unbekannten Gründen verloren gehen können (Mellmann et al., 2008).

Die biologische Relevanz von Muzinen, denen bisher immer eine Schutzfunktion für das Darmepithel zugeschrieben wurde, für die Virulenz der EHEC wurde in weiteren Experimenten analysiert. Von uns konnte gezeigt werden, dass in Gegenwart von Mukus erstaunlicherweise eine gesteigerte zytotoxische Aktivität einer Shiga Toxin 2 Variante auftritt (Bielaszewska et al., 2006). Unter Verwendung der Mukus - sezernierenden HT-29-Zelllinie sowie mit murinem und menschlichem Mukus konnten wir zeigen, dass mit dem HUS assoziierte EHEC-Stämme ein durch Mukus aktivierbares Shiga Toxin exprimieren, welches durch das Enzym Elastase aktiviert wird (Bielaszewska et al., 2006). Durchschnittlich zeigte sich nach der enzymatischen Spaltung ein ca. 5 -facher Titeranstieg der zytotoxischen Aktivität.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Mellmann A, Bielaszewska M, Zimmerhackl LB, Prager R, Harmsen D, Tschäpe H, Karch H (2005) Enterohemorrhagic Escherichia coli in human infection: In vivo evolution of a bacterial pathogen. Clin Infect Dis 41: 785-792. [IF 6,2]

Sonntag AK, Bielaszewska M, Mellmann A, Dierksen N, Schierack P, Wieler LH, Schmidt MA, Karch H (2005) Shiga toxin 2e-producing Escherichia coli isolates from humans and pigs differ in their virulence profiles and interactions with intestinal epithelial cells. Appl Environ Microbiol 71: 8855-8863. [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 6.2]

Friedrich AW, Lu S, Bielaszewska M, Prager R, Bruns P, Xu JG, Tschäpe H, Karch H (2006) Cytolethal distending toxin in Escherichia coli 0157:H7: spectrum of conservation, structure, and endothelial toxicity. J Clin Microbiol 44: 1844-1846. [IF 3,4]

Aldick T, Bielaszewska M, Zhang W, Brockmeyer J, Schmidt H, Friedrich AW, Kim KS, Schmidt MA, Karch H (2007) Hemolysin from Shiga toxin-negative Escherichia coli O26 strains injures microvascular endothelium. Microbes Infect 9: 282-290. [IF 3,1]

Friedrich AW, Zhang W, Bielaszewska M, Mellmann A, Köck R, Fruth A, Tschäpe H, Karch H (2007) Prevalence, virulence profiles, and clinical significance of Shiga toxin-negative variants of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 infection in humans. Clin Infect Dis 45: 39-45. [IF 6,2]

Zhang W, Mellmann A, Sonntag AK, Wieler L, Bielaszewska M, Tschäpe H, Karch H, Friedrich AW (2007) Structural and functional differences bet-

ween disease-associated genes of enterohaemorrhagic Escherichia coli O111. Int J Med Microbiol 297: 17-26. [IF 2,8]

Müsken A, Bielaszewska M, Greune L, Schweppe CH, Müthing J, Schmidt H, Schmidt MA, Karch H, Zhang W (2008) Anaerobic conditions promote expression of Sfp fimbriae and adherence of sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:NM to human intestinal epithelial cells. Appl Environ Microbiol 74: 1087-1093. [IF 3.532]

Mellmann A, Lu S, Karch H, Xu JG, Harmsen D, Schmidt MA, Bielaszewska M (2008) Recycling of Shiga toxin 2 genes in sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:NM. Appl Environ Microbiol 74: 67-72. [IF 3.532]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D (2007) Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 56: 1706-1713.[IF 9,0]

Kooperationen

Institut für Infektiologie, Leiter Prof. M. A. Schmidt, Elektronmikroskopie.

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- 7 1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB293, EU, BMBF	186.500 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2007	14.300 €
Förderdauer	06/2004-10/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	bis 2009
Beteiligte Institutionen	Institut für Hygiene
Fachgebiet	Hygiene

^{*} Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung. DFG-Antrag bewilligt.

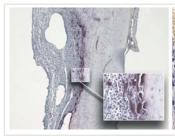
Teilvorhaben Ra2/109/04 - SCHLUSSBERICHT

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

M. J. Raschke / T. Fuchs

In der ersten Phase des Projektes wurden Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf einer implantatassoziierten Knocheninfektion (Osteomyelitis) und zur prophylaktischen Wirksamkeit einer lokalen Gentamicin-Applikation mittels Gentamicin-beschichteter Implantate durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde im Kleintiermodell (Ratte) mittels Applikation von *Staphylococcus aureus* und Einbringen eines Titan-Implantates eine Knocheninfektion an der linken Tibia induziert und der Verlauf der Osteomyelitis nach 3, 7, 14 und 28 Tagen evaluiert. Optional wurden Gentamicin-beschichtete Implantate eingebracht, um ihre prophylaktische Wirksamkeit zu evaluieren. Zur Kontrolle dienten Tiere, an denen der operativer Eingriff ohne Inokulation des Erregers und Einbringen eines intramedulären Kraftträgers durchgeführt wurde, wie auch Tiere, denen der Erreger ohne Implantat

appliziert wurde. Mikrobiologisch, histologisch wie auch radiologisch zeigten sich in 97% der Tiere mit einem unbeschichteten Implantat deutliche Zeichen einer lokalen Infektion. So zeigte sich auch in FDG-PET-Analysen bereits nach 14 Tagen eine deutliche Signalanhebung im Vergleich zur kontralateralen Seite, die sich im zeitlichen Verlauf jedoch normalisierte. Im Vergleich dazu imponierten in den radiologischen Untersuchungen Knochendestruktionen erst nach 21 Tagen. Unabhängig von der Inkubationsdauer wiesen Tiere ohne Implantat in nur 12,5% Zeichen einer Infektion auf. Dies bestätigt, dass die Induktion einer Infektion mit *S. aureus* maßgeblich vom Einbringen eines Fremdkörpers abhängt. Die Gentamicin-beschichteten Implantate zeigten ohne Induktion von Resistenzen oder des SCV-Phenotyps eine prophylaktische Wirksamkeit von 84 %. So waren auch die bio-



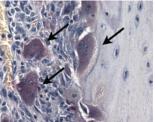


Abbildung 1: Zytochemische Osteoklastenfärbung (TRAP) einer infizierten Ratten-Tibia 28 Tage nach Induktion der Infektion. Im dargestellten Ausschnitt des Schaftbereiches (4x, 10x; links) sind deutliche Knochendestruktionen und ein Saum TRAP-positiver Osteoklasten (lila) zu erkennen. Das rechte Panel zeigt eine Detailansicht (40x) TRAP-positiver multinukleärer Osteoklasten.

mechanischen Parameter dieser Tibiae mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar.

In der zweiten Phase des Projektes wurden Untersuchungen zur Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in der Therapie einer Osteomyelitis untersucht. Hierfür wurde das Infektionsmodell um einen Implantatwechsel erweitert und die Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in einer floriden Infektion evaluiert. Es zeigte sich mikrobiologisch und radiologisch nach Wechsel des Implantates eine deutliche Intensivierung und Ausweitung der eingebrachten Infektion im Vergleich zu Tieren der ersten Phase. Aus diesem Grund und in Anlehnung an das therapeutische Vorgehen im klinischen Alltag wurden drei weitere Untersuchungsgruppen eingeführt, wofür die Verlaufsuntersuchungen (3, 7, 14 Tage) entfielen. Die Tiere der drei neuen Gruppen wurden einer zusätzlichen systemischen Gentamicintherapie unterzogen. Tieren der ersten Gruppe wurde das primäre Implantat vollständig entfernt, an Tieren der zweiten Gruppe ein Wechsel gegen ein neues steriles Implantat und an Tieren der dritten Gruppe ein Wechsel gegen ein Gentamicin-beschichtetes Implantat durchgeführt. So zeigte erst die Kombination einer lokalen Therapie über Gentamicin-beschichtete Implantate mit einer systemischen Gentamicin Applikation bei 42% der mikrobiologisch untersuchten Tiere eine Eradikation des Erregers. Diese war jedoch stark von dem Grad der induzierten Infektion abhängig. Zudem kam es unter lokaler Gentamicin-Therapie in drei von insgesamt 48 Tieren zur Ausbildung des SCV-Phenotyps. Da diese zu einer Chronifizierung und zu rekurrierenden Infektionen führen können, erscheint zum jetzigen Zeitpunkt ein einzeitiger Wechsel von infiziertem Osteosynthesematerial, wie es klinisch häufig diskutiert wird, auch gegen Gentamicin-beschichtete Implantate fraglich.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004 Bisher keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Raschke M, Rasmussen MH, Govender S, Segal D, Suntum M, Christiansen JS. (2007) Effects of growth hormone in patients with tibial fracture: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur J Endocrinol. 156(3):341-51. [IF 3,1]

Kooperationen

Es besteht eine enge Kooperation mit dem Institut für Medizinische Mikrobiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Peters), 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 wurde.

Ebenso besteht eine enge Kooperation mit dem Bereich "Molekulare Medizin des muskuloskeletalen Systems" (Univ.-Prof. Dr. T. Pap) der Klinik und Poliklinik für Allgemeinen Orthopädie bezüglich der Untersuchungen zum Einfluss einer Osteomyelitis auf die MCP-1-Sekretion aus der ein weiterer DFG-Antrag mit dem Titel "Molekulare Mechanismen der Knochendestruktionen bei S. aureus induzierter Osteomyelitis" hervor gegangen ist. Dieser Antrag befindet sich zurzeit ebenfalls in der Begutachtung.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- 6 -
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E8/2
Sachmittel 2007	20.000 €
Förderdauer	06/2004-10/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik für Unfall- Hand- u. Wiederherstel- lungschirurgie
Fachgebiet	Unfallchirurgie

[#] Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung. 2 DFG-Anträge in Revision

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 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 folgen, identifiziert werden. Das über RAGE aktivierte genetische Programm soll durch Microarray-Analysen in Endothelzellen und Monozyten analysiert werden, die mit verschiedenen RAGE-Liganden oder RAGE-blockierenden Antikörpern bzw. löslichem RAGE-Rezeptor inkubiert wurden. Schließlich sollen die *in vitro*-Ergebnisse durch den Einsatz einer RAGE-/- Maus in verschiedenen bei uns etablierten Ent-

zündungsmodellen *in vivo* überprüft werden. Wir haben mittlerweile 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, die im vergangenen Jahr bereits zwei Generationen weit auf den Background zurück gekreuzt werden konnten. Außerdem sind bereits mittels Microarrays Genexpressionsprofile in Monozyten erstellt worden, die im laufenden Jahr ausgewertet werden. Für die Identifikation spezifischer Signalkaskaden sollen Genexpressionsprofile 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.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkötter C, Schulze-Osthoff K, Roth J (2007) MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. Blood 109: 2453-2460. [IF 9,8]

Wittkowski H, Sturrock A, van Zoelen MA, Viemann D, van der Poll T, Hoidal JR, Roth J, Foell D (2007) Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. Crit Care Med 35: 1369-1375. [IF 6,6]

Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, Vogl T, Ye F, Yanlin X, Kazuyoshi Saito K, Uese K, Miyawaki T, Viemann D, Roth J, and Foell D (2007) Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and its ligand S100A12. Arthritis Rheum 56: 4174-4181. [IF 7,8]

Wittkowski H, Foell D, Af Klint E, de Rycke L, de Keyser F, Frosch M, Ulfgren AK, Roth J (2007) Effects of intra-articular corticosteroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 66: 1020-1025. [IF 5,8]

Viemann D, Schmidt M, Tenbrock K, Schmid S, Müller V, Klimmek K, Ludwig S, Roth J, Goebeler M (2007) The contact allergen nickel triggers a unique inflammatory and proangiogenic gene expression pattern via activation of NF-kappaB and hypoxia-inducible factor-1alpha. J Immunol 178: 3198-3207. [IF 6,3]

Müller V, Viemann D, Schmidt M, Endres N, Ludwig S, Leverkus M, Roth J, Goebeler M (2007) Candida albicans triggers activation of distinct signaling pathways to establish a proinflammatory gene expression program in primary human endothelial cells. J Immunol 179: 8435-8445. [IF 6,3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D (2007) Fecal S100A12 as non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 56: 1706-13.

Kooperationen

Es besteht eine intensive, personelle und thematische Zusammenarbeit mit dem Institut für Experimentelle Dermatologie (jetzt Institut für Immunologie), 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 erfolgt in Kooperation mit Dr. Boris Skryabin in der Technologieplattform der Zentralen Projektgruppe 2 (ZPG 2; Transgene Tiermodelle). 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.

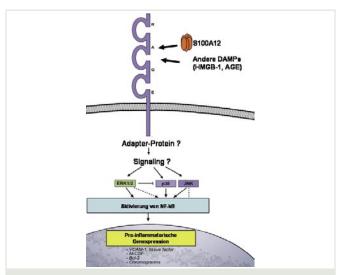


Abbildung 1: Der RAGE-Rezeptor gehört zur Gruppe der Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Pattern Recognition Receptor (PRRs). In der jüngeren Vergangenheit wurden RAGE-Liganden identifiziert, die bei verschiedenen den Körper schädigenden Prozessen eine wichtige Rolle spielen. RAGE wurde als Multiligandrezeptor für Damage Associated Molecular Patterns (DAMPs) eine übergeordnete Bedeutung für die Pathogenese zahlreicher inflammatorischer Erkrankungen zugeschrieben. In Endothelzellen ist über die Bedeutung der RAGE-vermittelten Entzündungsreaktion wenig bekannt. Die Mechanismen der Signaltransduktion verschiedener RAGE-Liganden sind bisher nicht untersucht und die durch die beschriebenen RAGE-Liganden ausgelösten Mechanismen der Endothelzell-Aktivierung weiterhin unverstanden. In anderen Zelltypen gibt es Hinweise für die Beteiligung multipler Signalwege (ERK1/2, PKC, p38 MAPK, NF-κB, CREB), wobei Gewichtung und Vernetzung der einzelnen Signalwege unklar bleiben. Eine Schlüsselfunktion scheint dabei der Aktivierung von NF-kB zuzukommen, die ihrerseits die Expression von Proteinen begünstigt, die prokoagulatorisch und proinflammatorisch wirken.

Daten des Forschungs	vorhabens *	
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 2
Externe Rufe	Ruf an die University of Michiga Arber, USA laufend	n Ann
IZKF Publikationen (lfd. Pro	iekt)	-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMRP	56.414 €
Preise	Wyeth BioPharma Research Awa Research Initiatives Award 2007	
IZKF Förderung		
Personal	1 E13, 1 E9/2	
Sachmittel 2007	14.500€	
Förderdauer	01/2006-12/2008	
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis 2010	
Beteiligte Institutionen	Klinik für Pädiatrie, Allg. Pädiatr	ie

Pädiatrie, immunologie

Fachgebiet

Teilvorhaben Ro2/012/06 Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen

J. Roth

Die Suppression unerwünschter Entzündungsreaktionen, bei denen es zu einem Ungleichgewicht zwischen pro- und anti-entzündlichen Mechanismen kommt, stellt nach wie vor ein ungelöstes, klinisch relevantes Problem dar. Die immunologischen Pathomechanismen, 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.

Bezüglich des Scavenger-Rezeptors CD163 können wir zeigen, dass er in die Phagozytose apoptotischer Zellen involviert ist. Die Effekte von Steroiden auf das Expressionsmuster von Monozyten wurden durchgeführt und bereits erfolgreich publiziert (Ehrchen et al. 2007, s. u.). Wir konnten zeigen, dass Steroide nicht einfach eine suppressive Wirkung auf Monozyten ausüben, sondern einen Subtyp induzieren, der ganz spezifische Effektormechanismen ausübt. Die Genregulation in der Spätphase der Monozytenstimulation auf LPS ist Gegenstand des letzten Antragjahres.

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

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Wittkowski H, Sturrock A, van Zoelen M, Viemann D, van der Poll T, Hoidal JR, Roth J, Foell D (2007) Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. Crit Care Med 35: 1369-1375. [IF 6,6]

Viemann D, Schmidt M, Tenbrock K, Schmid S, Müller V, Klimmek K, Ludwig S, Roth J, Goebeler M (2007) The contact allergen nickel triggers a unique inflammatory and proangiogenic gene expression pattern via active tion of NF-kB and hypoxia-inducible factor- 1α . J Immunol 178: 3198–3207. [IF 6,3]

Wittkowski H, Foell D, af Klint E, De Rycke L, De Keyser F, Frosch M, Ulfgren A-K, Roth J (2007) Effects of intra-articular steroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 66: 1020-1025. [IF 5,8]

Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, Tenbrock K, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2007) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. Blood 109: 1265-1274. [IF 10,4]

Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkötter C, Schulze-Osthoff K, Roth J (2007) MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. Blood 109: 2453-2460. [IF 10.4]

Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, Vogl T, Ye F, Yanlin X, Saito K, Uese K, Miyawaki T, Viemann D, Roth J, Foell D (2007) Acute kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and its proinflammatory ligand S100A12. Arthritis Rheum 56: 4174-4181. [IF 7,8]

Müller V, Viemann D, Schmidt M, Endres N, Ludwig S, Leverkus M, Roth J,

Goebeler M (2007) Candida albicans triggers activation of distinct signaling pathways to establish a proinflammatory gene expression program in primary human endothelial cells. J Immunol 179: 8435-8445. [IF 6,3]

Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MAD, Nacken W, Foell D, van der Poll T, Sorg C, Roth J (2007) MRP8 and MRP14 are novel endogenous activators of toll-like receptor 4 promoting lethal endotoxin-induced shock. Nature Med 13: 1042-1049. [IF 28,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Sindrilaru A, Seeliger S, Ehrchen JM, Peters T, Scharffetter-Kochanek K, Roth J, Sunderkötter C (2007) Site of blood vessels damage and relevance of interactions between CD18 and immune complexes in leukocytoclastic vasculitis (in CD18-deficient mice). J Invest Dermatol 127: 447-454 . [IF 4,5]

Ehrchen J, Helming L, Varga G, Pasche B, Loser K, Gunzer M, Sunderkötter C, Sorg C, Roth J, Lengeling A (2007) Vitamin D receptor signaling contributes to susceptibility to infection with Leishmania major. FASEB J 21: 3208-3218. [IF 6,7]

Kooperationen

Mit den Teilprojekten von Foell/Viemann und Sunderkötter /Ehrchen finden sich zahlreiche inhaltliche methodische und thematische Berührungspunkte bezüglich der Differenzierung und Aktivierung mononukleärer Phagozyten. Das Gleiche gilt für das Teilprojekt von Professor Gerke in Bezug auf zellbiologische Funktionsassays. Mit dem Teilprojekt von Herrn Ludwig besteht eine intensive Zusammenarbeit bei der Auswertung von Expressionsanalysen. Alle Kooperationen können durch gemeinsame Publikationen im letzten Jahr belegt werden.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- - -
Externe Rufe	Ruf an das University Coll abgelehnt; W3 Ruf an die angenommen	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		8
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, DFG, BMBF	197.795 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2007	15.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	10 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Immunologie
Fachgebiet	Immunologie

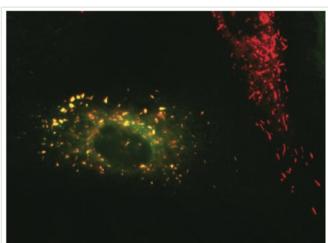
Teilvorhaben Ge2/017/06

Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen

V. Gerke

Durch Ausschüttung bzw. Oberflächenpräsentation verschiedenster 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 Leukzyten zu vermitteln. Beide Moleküle werden in charakteristischen Granula der Endothelzellen, den sog. Weibel-Palade bodies (WPBs), gespeichert und nach Stimulus-induzierter Erhöhung des intraendothelialen Ca²+-Spiegels freigesetzt. Erst dieser Prozess der Ca²+-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. Im letzten Jahr galt ein besonderes Augenmerk der Bedeutung spzifischer Lipidveränderungen, die in der endothelialen Plasmamembran durch Histaminaktivierung ausgelöst werden und für den regulierten Sekretionsprozess von Bedeutung sind. Darüber hinaus wurden in bisher ebenfalls nicht veröffentlichten Untersuchungen endotheliale Vertreter der SNARE Familie von Membranrezeptoren identifiziert, die eine spezifische Assoziation mit der Plasmamembran bzw. der Membran von WPBs zeigen. Auch WPB-assoziierte Rab Proteine, die als molekulare Schalter in den Sekretionsprozess eingreifen können, werden im Projekt analysiert (Abbildung 1 zeigt Rab3D als ein Beispiel).



<u>Abbildung 1:</u> Von-Willebrand-Faktor (vWF, rot) und Rab3D (grün) Verteilung in humanen Endothelzellen. Dargestellt sind zwei Zellen, von denen die linke ektopisch ein Rab3D-YFP Fusionsprotein exprimiert. vWF wurde in der Immunfluoreszenz durch spezifische Antikörper gefärbt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, Croucher PJ, Nebel A, Bohring A, Todorova A, Schreiber S, Gerke V, Krawczak M and Markoff A (2007). A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. Hum Mol Genet 16: 573-578. [IF 8,1]

Borthwick LA, McGaw J, Conner G, Taylor CJ, Gerke V, Mehta A, Robson L and Muimo R (2007). The formation of the cAMP/protein kinase A-dependent annexin 2-S100A10 complex with cystic fibrosis conductance

regulator protein (CFTR) regulates CFTR channel function. Mol Biol Cell 18: 3388-3397. [IF 6,6]

Lange C, Starrett DJ, Goetsch J, Gerke V and Rescher U (2007). Transcriptional profiling of human monocytes reveals complex changes in the expression pattern of inflammation-related genes in response to the annexin A1-derived peptide Ac1-25. J Leukoc Biol 82: 1592-1604. [IF 4,6]

Markoff A, Bogdanova N, Knop M, Rüffer C, Kenis H, Lux P, Reutelingsperger C, Todorov V, Dworniczak B, Horst J and Gerke V (2007). Annexin A5 interacts with polycystin-1 and interferes with the polycystin-1 stimulated recruitment of E-cadherin into adherens junctions. J Mol Biol 369: 954-966. [IF 4,9]

Martin-Belmonte F, Gassama A, Datta A, Yu W, Rescher U, Gerke V and Mostov K (2007). PTEN-mediated apical segregation of phosphoinositides controls epithelial morphogenesis through Cdc42. Cell 128: 383-397. [IF 29 2]

Kooperationen

Föll/Viemann (Fö2/005/06) zur Charakterisierung von Endotheleigenschaften nach RAGE Aktivierung;

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

Steinhoff/Luger (Stei2/027/06) zur Bedeutung von Protease-aktivierten Rezeptoren 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 Dissertationen Habilitationen	- 4 -
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Pro	jekt)	-
Patente/Lizenzen	W02006/053725A1	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, 492 u. 629	172.050 €
Preise		-
17VE Eärdorung		

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2007	15.500 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 6 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 (bis 08/2007)# / A. Lügering

Ziel des Projektes ist es, die Bedeutung des Chemokin-Rezeptors CCR6 für die organisierten Strukturen des GALT sowohl in der Maus als auch im Menschen zu untersuchen, sowie mögliche Veränderungen unter entzündlichen Bedingungen zu charakterisieren (A). Des weiteren soll geklärt werden, inwieweit sich CCR6 als mögliches therapeutisches Angriffsziel in der Behandlung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen eignet (B). Abschließend soll geklärt werden, welche CCR6-exprimierende Lymphozytenpopulation an der Konversion von Epithelzellen in M Zellen beteiligt ist (C).

A) Die von uns gezüchtete IL10-/- CCR6-/- doppeldefiziente Maus weist gegenüber den Kontrollmäusen (WT, CCR6-/- und IL10-/-) eine deutlich aggravierte Kolitis auf. Die Mäuse bleiben in ihrer Größenund Gewichtsentwicklung deutlich hinter den Kontrollmäusen zurück und weisen sehr frühzeitig einen Rektumprolaps auf. Sie entwickeln bereits im Alter von 4-6 Wochen eine Spontancolitis (IL-10-/- 10-12 Wochen); die zusätzliche Gabe von Piroxicam führt innerhalb kürzester Zeit zum Tode. Histologisch fällt eine massive Hyperplasie des Epithels auf, wohingegen lymphatische Infiltrate deutlich reduziert sind.

B) Die CCR6 defiziente Maus weist u.a. einen fast vollständigen Verlust an M Zellen auf. Dass die verbliebenen M Zellen funktionell nicht intakt sind, konnten wir mithilfe des enteropathogenen Keims *Yersinia enterocolitica* nachweisen. Dieses Bakterium dringt selektiv über die M Zellen der Peyer'schen Plaques in seinen Wirt ein und breitet sich von hier systemisch über die MLN, Milz und Leber aus. Während Wildtyp Mäuse nach oraler Infektion mit *Y. enterocolitica* deutliche Zeichen einer Yersiniose aufwiesen, blieben die CCR6 defizienten Mäuse gesund. Diese Daten konnten bereits publiziert werden.

Versuche zur Rekonstitution von M Zellen in CCR6 defizienten Mäusen mit Lymphozytenpopulationen Milz, PP oder Knochenmark aus WT-Mäusen nach subletaler Bestrahlung ergaben, dass sich Lymphozyten aus dem Knochenmark in den PP zwar ansiedeln, die M Zellen jedoch nicht vollständig rekonstituieren. Die Infektion dieser mit Knochenmarkszellen rekonstituierten Mäuse mit dem M-Zell gerichteten Bakterium *Y. enterocolitica* ergab bislang jedoch keine Unterschiede.

Versuche zur Induktion einer oralen Toleranz in Wildtyp- bzw. CCR6 defizienten Mäusen durch Gabe von Ovalbumin ergaben, dass die CCR6 defizienten Mäuse eine geringere orale Toleranz entwickeln als Wildtyp- Mäuse.

C) PCR Array Analysen auf Basis des "RT² Signal Transduction pathway finder" an LTi-Zellen unstimulierter Wildtyp- und CCR6- defizienter Mäuse ergaben, dass die Deletion von CCR6 nur einzelne Signaltransduktionswege zu beeinflussen scheint. Ein Vergleich von LTi- Zellen aus der unstimulierten CCR6-/- IL-10 Doppelknockout (Doko-) Maus mit der IL-10 defizienten Maus ergab dagegen, dass sich die Expressionsprofile mehrerer Gene in LTi-Zellen der Doko-Maus deutlich von der IL-10 defizienten Maus unterscheiden. Hierzu gehören u.a. Tert (Telomerase reverse transcriptase, NF-kB survival signaling pathway), bcl-2 und mmp7 (PI3/AKT survival pathway) sowie bmp-2 und wnt1 und 2 (Hedgehog pathway). Die Signifikanz dieser Ergebnisse soll in weiteren Untersuchungen evaluiert werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Westphal S, Lügering A, von Wedel J, von Eiff C, Maaser C, Spahn T, Heusipp G, Schmidt MA, Herbst H, Williams IR, Domschke W, Kucharzik T (2008) Resistance of Chemokine Receptor 6-Deficient Mice to Yersinia Enterocolitica Infection. Evidence of Defective M-Cell Formation in Vivo. Am J Pathol. 2008 Feb 7 (Epub ahead of print). [IF 5,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Domagk D, Bretthauer M, Lenz P, Aabakken L, Ullerich H, Maaser C, Domschke W, Kucharzik T (2007) Carbon dioxide insufflation improves intubation depth in double-balloon enteroscopy: a randomized, controlled, double-blind trial. Endoscopy 39: 1064-1067. [IF 3,6]

Heidemann J, Ruther C, Kebschull M, Domschke W, Bruwer M, Koch S, Kucharzik T, Maaser C (2007) Expression of IL-12-related molecules in human intestinal microvascular endothelial cells is regulated by TLR3. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293: G1315-1324. [IF 3,7]

Pielage JF, Cichon C, Greune L, Hirashima M, Kucharzik T, Schmidt MA (2007) Reversible differentiation of Caco-2 cells reveals galectin-9 as a surface marker molecule for human follicle-associated epithelia and M cell-like cells. Int J Biochem Cell Biol 39: 1886-1901. [IF 4,8]

Sonntag B, Stolze B, Heinecke A, Luegering A, Heidemann J, Lebiedz P, Rijcken E, Kiesel L, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C (2007) Preterm birth but not mode of delivery is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease later in life. Inflamm Bowel Dis 13: 1385-1390. [IF 3,9]

Stelljes M, Hermann S, Albring ., Kohler G, Loffler M, Franzius C, Poremba C, Schlosser V, Volkmann S, Opitz C, Bremer C, Kucharzik T, Silling G, Schober O, Berdel WE, Schafers M, Kienast J (2007) Clinical molecular imaging in intestinal graft-versus-host disease: mapping of disease activity, prediction and monitoring of treatment efficiency by positron emission tomography. Blood 111: 2909-2918. [IF 10,4]

Kooperationen

Heilmann/ von Eiff/ Becker (Hei2/042/04: Infektionsversuche mit Yersinia enterocolitica nach Bestrahlung und Rekonstitution im S2 Tierstall des Instituts für Medizinische Mikrobiologie;

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

Loser/ Beissert (Lo2/065/04): Charakterisierung des GALT in RANKLtransgenen Mäusen.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	2 1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2007	12.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik B
Fachgebiet	Innere Medizin, Gastroenterologie

^{*} Prof. Kucharzik hat eine Chefarztstelle am Städtischen Klinikum Lüneburg angenommen. Dr. A. Lügering führt das Projekt fort.

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-Fasipr Maus) fanden wir eine Überexpression von Biglycan, die mit einer Infiltration von Makrophagen und einer Überexpression des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (M-CSF) einherging (Abb.1). In vitro Ergebnisse an Thioglykolat-induzierten Makrophagen zeigen eine Biglycan-abhängige Regualtion von M-CSF, die vermutlich Toll-like Rezeptor-4 und −2 abhängig ist. In vivo führt die Überexpression von Biglycan bei der MRL-Fas^{lpr} Maus in der Niere zu vermehrter Makrophagen-Infiltration und gesteigerter Deposition von ECM-Komponenten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Biglycan den Verlauf des Lupus Nephritis akzeleriert und deshalb ein potentielles therapeutisches Target bei der Behandlung der Lupus Nephritis darstellt.

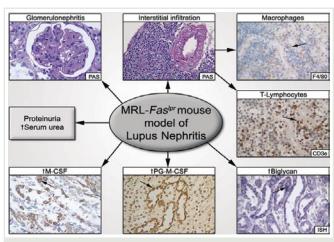
Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Schaefer L, Tsalastra W, Babelova A, Baliova M, Minnerup J, Sorokin L, Gröne H-J, Reinhardt DP, Pfeilschifter J, Iozzo RV, Schaefer RM (2007) Decorin—mediated regulation of fibrillin-1 in the kidney involves IGF-I receptor and mTOR. Am J Pathol 170: 301-315. [IF 5.8]

Bedke J, Kiss E, Schaefer L, Behnes CL, Bonrouhi M, Gretz N, Horuk R, Diedrichs-Moehring M, Wildner G, Nelson PJ, Gröne HJ (2007) Beneficial effects of CCR1 blockade on the progression of renal chronic allograft-damage. Am J Transplant 7: 527-537. [IF 6.0]

Cevikbas F, Schaefer L, Uhlig P, Robenek H, Theilmeier G, Echtermeyer F, Bruckner P (2007) Unilateral nephrectomy leads to upregulation of syndecan-2 and TGF-beta-mediated glomerulosclerosis in syndecan-4 deficient male mice. Matrix Biol 27: 42-52 [IF 3.7]



<u>Abbildung 1:</u> In einem experimentellen Modell der Lupus-Nephritis (MRL-Fas^{|pr|} Maus) war eine Überexpression von Biglycan mit Infiltration von Makrophagen und einer Überexpression des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (M-CSF) assoziiert.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Schaefer L, Schaefer RM (2007) A primer on iron therapy. Nephrol Dial Transplant 22: 2429-2431. [IF 3,1]

Woywodt A, Hellweg S, Schwarz A, Schaefer RM, Mengel M (2007) A wild zebra chase. Nephrol Dial Transplant 22: 3074-3077. [IF 3,1]

Hjorten R, Hansen U, Underwood RA, Telfer HE, Fernandes RJ, Krakow D, Sebald E, Wachsmann-Hogiu S, Bruckner P, Jacquet R, Landis WJ, Byers PH, Pace JM (2007) Type XXVII collagen at the transition of cartilage to bone during skeletogenesis. Bone 41: 535-542. [IF 3,8]

Rühland C, Schönherr E, Robenek H, Hansen U, Iozzo RV, Bruckner P, Seidler DG (2007) The glycosaminoglycan chain of decorin plays an important role in collagen fibril formation at the early stages of fibrillogenesis. FEBS J 274: 4246-4255. [IF 3,0]

Opolka A, Ratzinger S, Schubert T, Spiegel HU, Grifka J, Bruckner P, Probst A, Grässel S (2007) Collagen IX is indispensable for timely maturation of cartilage during fracture repair in mice. Matrix Biol 26: 85-95. [IF 3,7]

Kooperationen

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

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

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

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	2
Externe Rufe	W2 Ruf an die Uni Frankfurt men (L. Schaefer)	angenom-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492	142.918
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	2 E13/2, 1 SHK
Sachmittel 2007	23.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik D, Institut für Physiologische Chemie u. Pathobiochemie
Fachgebiet	Innere Medizin, Physiolog. Chemie

Nach Weggang von Frau Prof. Schaefer leiten Prof. R.M. Schaefer und Prof. P. Bruckner das Projekt.

Teilvorhaben Stei2/027/06

Molekulare und funktionelle Untersuchungen zur Bedeutung von Endopeptidasen für die Regulation von Neuropeptid-Rezeptoren

M. Steinhoff / T. Luger

Neuropeptid Rezeptoren spielen eine wichtige Rolle in der Regulierung von Entzündungen, in der Vermittlung von Schmerz und beim Juckreiz. Aus dem Verständnis der Terminierung der Signalvermittlung lassen sich Behandlungsansätze für die oben genannten Krankheiten oder Symptome erarbeiten. Der Abbau des Botenstoffes ist eine Schlüsselreaktion in der Terminierung der Signalvermittlung. Metallo-endopeptidasen nehmen drei entscheidende Funktionen in der Steuerung des Signals ein. Zelloberflächen ständige Metallo-Endopeptidasen können Neuropeptide degradieren und somit die räumliche Ausdehnung des Signals bzw. des Botenstoffes begrenzen, sie konvertieren Vorläuferpeptide zu aktiven Peptiden und sie inaktivieren Neuropeptide, welche mit dem Rezeptor zusammen in die Zelle aufgenommen

Diese dritte Funktion von Metallo-Endopeptidasen war bisher unbekannt. Im Rahmen des IZKF geförderten Projektes haben wir erstmalig zeigen können, dass aufgenommene Peptidliganden nicht notwendigerweise in die lysosomale Degradation geführt werden, sondern dass sie bereits innerhalb des frühen Endosomes durch Metallo-Endopeptidasen inaktiviert werden müssen. Für die Liganden der Neuropeptid-Rezeptoren, Neurokinin-Rezeptor-1, calcitonin receptor-like receptor und dem Somatostatin-Rezeptor 2A konnten wir erstmalig zeigen das sie nicht lysosomal abgebaut werden. Diese drei Neuropeptid-Rezeptoren führen ihre Li-

ganden nur bis ins frühe Endosomen. Die Degradation des Liganden innerhalb des frühen Endosomes ist ein notwendiger Schritt für die Rezyklisierung des aufgenommen Rezeptors und der Resensitisierung der Zellen. Wir konnten erstmalig zeigen, dass Endothelin-converting enzyme 1, welches bisher nur als Schlüsselenzym für die Aktivierung des Endothelinvorläufers big-Endothelin bekannt ist, diese Funktion übernimmt (Roosterman D et al. Physiol. Rev. 2006; Roosterman D et al. PNAS 2007; Roosterman D et al. Endocrinology 2008; Padilla B et al. J Cell Biol 2007).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Asfaha S, Cenac N, Houle S, Altier C, Papez MD, Nguyen C, Steinhoff M, Chapman K, Zamponi GW, Vergnolle N (2007) Protease-activated receptor-4: A novel mechanism of inflammatory pain modulation. Br J Pharmacol 150: 176-185. [IF 3,8]

Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N (2007) Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. J Clin Invest 117: 636-647. [IF 15,8]

Cottrell GS, Padilla B, Pikios S, Roosterman D, Steinhoff M, Grady EF, Bunnett NW (2007) Post-endocytic sorting of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying protein 1. J Biol Chem 282: 12260-12271. [IF 5,8]

Kindt F, Wiegand S, Loser C, Nilles M, Niemeier V, Hsu SY, Steinhoff M, Kummer W, Gieler U, Haberberger RV (2007) Intermedin: a skin peptide that is downregulated in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 127: 605-613. [IF 4,5]

Padilla BE, Cottrell GS, Roosterman D, Pikios S, Muller L, Steinhoff M, Bunnett NW (2007) Endothelin-converting enzyme-1 regulates endosomal sorting of calcitonin receptor-like receptor and beta-arrestins. J Cell Biol 179: 981-997. [IF 10.2]

Rattenholl A, Seeliger S, Buddenkotte J, Schon M, Schon MP, Stander S, Vergnolle N, Steinhoff M (2007) Proteinase-Activated Receptor-2 (PAR(2)): A Tumor Suppressor in Skin Carcinogenesis. J Invest Dermatol 127: 2245-2252. [IF 4,5]

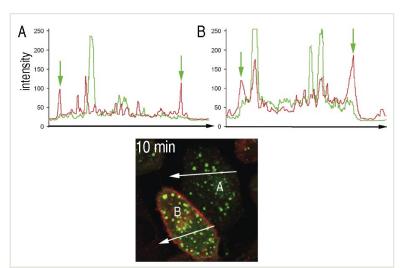


Abbildung 1: Der Einfluss von ECE-1 auf die Lokalisation von Arrestin.

In KNRK-NK1R Zellen wurde Arrestin-EGFP (grün) und ECE-1 (rot) zur Expression gebracht. Die Zellen wurden für 10 min Mit Substanz P stimuliert. Zelle A expremiert kein ECE-1. Arrestin verbleibt stark an dem internalisierten Rezeptor gebunden. Arrestin ist nicht an der Plasmamembran konzentriert. (intensity-scan A, grüne Pfeile). Zelle B expremiert ECE-1. Arrestin dissoziiert teilweise vom internalisierten Rezeptor. Arrestin ist am internalisierten Rezeptor gebunden, verteilt sich diffus im Zytosol und ist an der Plasmamembran leicht konzentriert (grüne Pfeile).

Roosterman D, Kreuzer OJ, Brune N, Cottrell GS, Bunnett NW, Meyerhof W, Steinhoff M (2007) Agonist-induced endocytosis of rat somatostatin receptor 1. Endocrinology 148: 1050-1058. [IF 5,2]

Roosterman D, Cottrell GS, Padilla BE, Muller L, Eckman CB, Bunnett NW, Steinhoff M (2007) Endothelin-converting enzyme 1 degrades neuropeptides in endosomes to control receptor recycling. Proc Natl Acad Sci USA 104: 11838-11843. [IF 9,6]

Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, von Eiff C, Sachse F (2007) PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clin Exp Allergy 37: 1009-1022. [IF 3,7]

Shpacovitch VM, Seeliger S, Huber-Lang M, Balkow S, Feld M, Hollenberg MD, Sarma VJ, Ward PA, Strey A, Gerke V, Sommerhoff CP, Vergnolle N, Steinhoff M (2007) Agonists of proteinase-activated receptor-2 affect transendothelial migration and apoptosis of human neutrophils. Exp Dermatol 16: 799-806. [IF 2.4]

Ständer S, Stander H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M (2007) Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. Br J Dermatol 156: 1020-1026. [IF 3.3]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Cevikbas F, Steinhoff A, Homey B and Steinhoff M (2007) Neuroimmune interactions in allergic skin diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol 7: 365-373. [IF 5,1]

Shpacovitch V, Feld M, Bunnett NW and Steinhoff M (2007) Protease-activated receptors: novel PARtners in innate immunity. Trends Immunol 28: 535-544. [IF 10,2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Busso N, Frasnelli M, Feifel R, Cenni B, Steinhoff M, Hamilton J, So A (2007) Evaluation of protease-activated receptor 2 in murine models of arthritis. Arthritis Rheum 56: 101-107. [IF 7,8]

Goerge T, Kleineruschkamp F, Barg A, Schnaeker EM, Huck V, Schneider MF, Steinhoff M, Schneider SW (2007) Microfluidic reveals generation of platelet-strings on tumor-activated endothelium. Thromb Haemost 98: 283-286. [IF 3,1]

Pivarcsi A, Muller A, Hippe A, Rieker J, van Lierop A, Steinhoff M, Seeliger S, Kubitza R, Pippirs U, Meller S, Gerber PA, Liersch R, Buenemann E, Sonkoly E, Wiesner U, Hoffmann TK, Schneider L, Piekorz R, Enderlein E, Reifenberger J, Rohr UP, Haas R, Boukamp P, Haase I, Nurnberg B, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B (2007) Tumor immune escape by the loss of homeostatic chemokine expression. Proc Natl Acad Sci U S A 104: 19055-19060. [IF 10,2]

Kooperationen

Heneka / Pape (Hen3/003/06): Untersuchung Ca-abhängiger Signalwege von Neuropeptidrezeptoren.

Loser / Beissert (Lo2/017/07): Analyse der Neuropeptidregulation auf dendritischen Zellen.

Pavenstädt (Pa1/011/08): Untersuchung der Rolle von CCR10 in der Haut.

Sunderkötter / Ehrchen (Sun2/019/07): Analyse der Rolle von PARs bei der experimentellen Leishmaniasis.

Müller-Tidow (Mül2/018/07): G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und Wnt-Signalwege.

Gerke (Ge2/017/06): Nutzung des konfokalen Fluoreszenzmikroskops.

Dr. Stefan Seeliger, Prof. Harms (Kinderklinik): Neuropeptidrezeptoren, ECE-1 und kutane Entzündung in vivo.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	2 2
Externe Rufe	W2 Ruf an die LMU Münch an die UCSF, San Francisc (M. Steinhoff)	
IZKF Publikationen (lfd. Proj	iekt)	18
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293 u. 492, DFG	174.650
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2007	15.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie
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 Inhibiton 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-aktiverten klassischen MAP Kinase Kaskade, insbesondere der MAPK aktivierten Proteinkinase 3pK/MK-3, sowie auf PI3 Kinase, welche ebenfalls über Ras aktviert wird und für das Zellüberleben eine entscheidende Rolle spielt. Darüber hinaus haben wir uns der Rolle des NF-kappaB abhängigen Signalwegs in diesem Zusammenhang gewidmet.

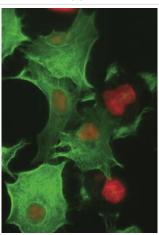


Abbildung 1:

Immunfluoreszenzmikroskopische Aufnahme von Influenza A Virus-infizierten A549 Lungenepithelzellen, die mit einem Inhibitor der PI3 Kinase behandelt wurden. Die Zellen wurden gefärbt mit einem Fluoreszenzfarbstoff-markierten anti-Aktin Antikörper (grün) und mit Propidiumiodid (rot) zur Visualisierung apoptotischer Zellkerne.

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, die eine Rolle für die onkolytische Aktivität spielen können (Ehrhardt et al. 2007a, Ehrhardt et al. 2007b). Auch konnte zur Rolle des NF-kappaB Signalweges interessante mechanistische Zusammenhänge in Bezug auf die virale Apoptoseregulation aufgeklärt werden (Mazur 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 2007

Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, Puthavathana P, Silberzahn T, Wolff T, Planz O, Ludwig S (2007) Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus popagation via its NF-kappaB inhbiting activity. Cell Microbiol 9: 1683-1694. [IF 5,1]

Ehrhardt C, Wolff T, Pleschka S, Planz O, Beermann W, Bode JG, Schmolke M, Ludwig, S (2007) The influenza A virus NS1 protein activates the PI3K/Akt pathway to mediate antiapoptotic signaling responses, J Virol 81: 3058-3067. [IF 5,3]

Ehrhardt C, Wolff T, Ludwig, S. (2007) Activation of phosphatidyl-inositol-3-kinase (PI3K) signaling by the non-structural NS1 protein is not conserved among type A and B influenza viruses. J Virol 81: 12097-12100. [IF 5,3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Knoblauch A, Will C, Goncharenko G, Ludwig S, Wixler V (2007) Binding of Mss4 protein to α -integrin subunits regulates MMP activation and fibronectin remodeling. FASEB J 21: 497-510. [IF 6,7]

Viemann D, Schmidt M, Tenbrock K, Schmid S, Müller V, Klimmek K, Ludwig S, Roth J, Goebeler M (2007) Nickel compounds trigger a unique proinflammatory and proangiogenic/proliferative gene expression pattern mediated by independent activation of IKK2/NF-kappaB and HIF-1a pathways. J.Immunol 178: 3198-3207. [IF 6,3]

Ehlting C, Lai WS, Schaper F, Brenndörfer ED, Matthes RJ, Heinrich PC, Ludwig S, Blackshear PJ, Gaestel M, Häussinger D, Bode JG (2007) Regulation of suppressor of cytokine signaling 3 mRNA expression by TNF α involves activation of the MKK6/p38MAPK/MK-2 cascade. J Immunol 178: 2813-2826. [IF 6,3]

Adler HA, Kubsch S, Graulich E, Ludwig S, Knop J, Steinbrink K (2007) Activation of MAP kinase p38 is critical for cell cycle controlled suppressor activity of regulatory T cells. Blood 109: 4351-4359. [IF 10,4]

Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen M, Nacken W, Foell D, van der Poll T, Sorg C, Roth J (2007) MRP8 and MRP14 are endogenous activators of toll-like receptor 4 promoting lethal endotoxin-induced shock. Nat Med 3: 1042-1049 [IF 28,6]

Müller V, Viemann D, Endres N, Ludwig S, Leverkus M, Roth J, Goebeler M (2007) Candida albicans triggers activation of distinct signaling pathways to establish a proinflammatory gene expression program in primary human endothelial cells. J Immunol 179: 8435-8445. [IF 6,3]

Kooperationen

Genexpressions analysen in proinflammatorisch aktivierten oder Pathogen-infizierten Endothelzellen Zusammenarbeit mit D. Viemann/J. Roth/ D. Föll (Fö2/005/06).

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, BMBF, EU	268.810
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2007	15.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Keine Angabe
Beteiligte Institutionen	Molekulare Virologie (ZMBE)
Fachgebiet	Virologie, Onkologie

Teilvorhaben Ser2/038/06 - SCHLUSSBERICHT

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

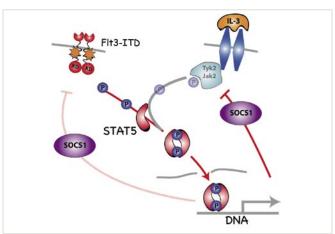
H. Serve / C. Brandts

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-vermittelten Proliferation. Diese Versuche, die derzeit auch in primären Mausknochenmarkzellen 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 Thyrosin 694, einer funktionell relevanten Phosphorylierungsstelle. Zusammenfassend ergibt sich hieraus ein mechaniostisches Modell, welches in Abbildung 1 dargestellt ist.
- 4. Kompartment-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 Pl3-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 Pl3-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.



<u>Abbildung 1:</u> 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 seit 2004

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: 1306-1313. [IF 4.224]

Choudhary C, Brandts C, Schwäble J, Tickenbrock L, Sargin B, Ueker A, Böhmer F, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2007) Activation mechanisms of STAT5 by oncogenic Flt3-ITD. Blood 110: 370-374. [IF 10.370]

Sargin B, Choudhary C, Crosetto N, Schmidt MH, Rensinghoff M, Thiessen C, Tickenbrock L, Schwäble J, Brandts C, August B, Koschmieder S, Bandi SR, Berdel WE, Müller-Tidow C, Dikic I, Serve H (2007) Flt3-dependent transformation by inactivating c-Cbl mutations in AML. Blood 110: 1004-1012. [IF 10.370]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Brandts CH, Berdel WE, Serve H (2007) Oncogenic signaling in acute myeloid leukemia. Curr Drug Targets 8: 237-246. [IF 4.274]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Agrawal S, Hofmann W, Tidow N, Ehrich M, van den Boom D, Koschmieder S, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C: The C/EBPd tumor suppressor is silenced by hypermethylation in acute myeloid leukemia. Blood 109 (9): 3895-905. [IF 10,4]

Agrawal S, Unterberg M, Koschmieder S, zur Stadt U, Brunnberg U, Verbeek W, Büchner Th, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2007) DNA methylation of tumor suppressor genes in clinical remission predicts the relapse risk in acute myeloid leukemia. Cancer Res 67 (3): 1370-1377. [IF 7,7]

Ji P, Baumer N, Yin T, Diederichs S, Zhang F, Beger C, Welte K, Fulda S, Berdel WE, Serve H, Muller-Tidow C (2007) DNA damage response involves modulation of Ku70 and Rb functions by cyclin A1 in leukemia cells. Int J Cancer 121 (4): 706-13. [IF 4,7]

Koschmieder S, D'Alò F, Radomska H, Schöneich C, Chang JS, Konopleva M, Kobayashi S, Levantini E, Suh N, Di Ruscio A, Voso MT, Watt JC, Santhanam R, Sargin B, Kantarjian H, Andreeff M, Sporn MB, Perrotti D, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H, Tenen DG (2007) CDDO induces granulocytic differentiation of myeloid leukemic blasts through translational up-regulation of p42 CCAAT enhancer binding protein alpha. Blood 110 (10): 3695-705. [IF 10,4]

Fendel R, Mordmüller B, Kreidenweiss A, Rudat A, Steur C, Ambrosch C, Kirstein M, Berdel WE, Kremsner PG, Brandts C (2007) New method to quantify erythrophagocytosis by autologous monocytes. Cytometry A 71 (4): 258-64. [IF 3,3]

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	1
Externe Rufe	W3 Ruf an das Universit langen abgelehnt, W3-F sitätsklinikum Frankfur	Ruf an das Univer-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB 293, EU, Carreras Stiftung	158.323 €
Preise		-
IZKF Förderung		

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2007	24.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	2008
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Innere Medizin, Onkologie

[#] Verkürzte Laufzeit aufgrund Weggang der gesamten AG.

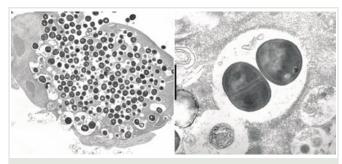
Teilvorhaben Si2/039/06

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

B. Sinha / B. Löffler (seit 03/2007)#

Staphylococcus aureus ist ein vielfältiger und häufiger humaner Krankheitserreger, der sowohl leichte oberflächliche Hautinfektionen, als auch sehr schwere Weichteil- und endovaskuläre Infektionen auslösen kann. S. aureus besitzt eine Vielzahl von Virulenzfaktoren. Hierzu gehören sowohl die Produktion verschiedener Toxine, z.B. der porenbildenden Toxine α -Hämolysin (α -Toxin) und Panton-Valentine Leukocidin (PVL), als auch die Fähigkeit, an die Wirtszellen zu adhärieren, zu invadieren und intrazellulär zu persistieren. Bisher ist noch weitgehend unklar, welche Reaktionen einzelne Virulenzfaktoren bzw. eine Kombination von Virulenzfaktoren in Wirtszellen auslösen und wie dies zur Etablierung einer Infektion beiträgt. Wir konnten zeigen, dass der Effekt der porenbildenden Toxine α -Toxin und PVL sehr zellspezifisch ist. Sowohl α -Toxin als auch PVL lösten in bestimmten Leukozytenpopulationen bereits in niedrigen Konzentrationen den Zelltod aus. Dieser Zelltod zeigte Apoptose-typische Merkmale, wie Aktivierung von Caspasen, konnte jedoch durch Caspasen-Inhibition nicht verhindert werden. Im Gegensatz dazu beeinflussten die gereinigten Toxine die Vitalität anderer Zellarten, z.B. von Endo- und Mesothelzellen, nicht. Hier lösten einzelne S. aureus-Stämme mit einem stark invasiven und hämolysierenden (α -Toxin produzierenden) Phänotyp den Zelltod aus. Der Zelltod wies sowohl apoptotische als

auch nekrotische Merkmale auf. Vor dem Eintreten des Zelltodes zeigten die Wirtszelle vielfältige proinflammatorische Reaktionen, wie die Expression von Zytokinen, Chemokinen und Adhäsionsmolekülen. Welche weiteren Stoffwechselprozesse in den Zellen durch die Bakterien beeinflusst werden und über welche Rezeptoren und Signaltransduktionswege diese Effekte in die Zelle vermittelt werden, wird weiterhin untersucht.



<u>Abbildung 1:</u> Transmissions-Elektronenmikroskopische Aufnahme von Endothelzellen nach Infektion mit *S. aureus*. Die Bakterien befinden sich intrazellulär in Phagosomen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Werbick C, Becker K, Mellmann A, Juuti KM, von Eiff C, Peters G, Kuusela PI, Friedrich A, Sinha B (2007) Staphylococcal chromosomal cassette mec type I, spa type, and expression of Pls are determinants of reduced cellular invasiveness of MRSA isolates. J Infect Dis 195: 1678-1685. [IF 5,4]

Haslinger-Löffler B, Brück M, Grundmeier M, Peters G, Sinha B (2007) Staphylococcal infections impair the mesothelial fibrinolytic system: The role of cell death and cytokine release. Thromb Haemost 98: 813-822. [IF 2,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine.

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	- 5 -
Externe Rufe	W2 Ruf an die Universitä angenommen (B. Sinha)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492, DFG	153.663 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2007	20.000
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Keine Angabe
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

[#] Seit 03/2007 leitet Frau Löffler das Projekt.

Teilvorhaben Pap2/003/07

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

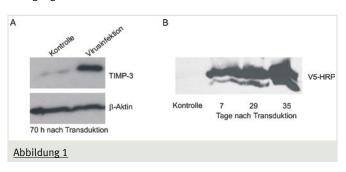
T. Pap

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die sich vor allem an den Gelenken manifestiert. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Die RA zeichnet sich durch die progressive Destruktion artikulärer Strukturen aus. Die Akkumulation von Entzündungszellen im Gelenk sowie die Transformation der gesunden Gelenkinnenhaut in ein hyperplastisches und aggressives Pannusgewebe sind wichtige Schritte in der Pathogenese der RA. Synoviale Fibroblasten (SF) übernehmen eine zentrale Rolle, indem sie spezifischen Aktivierungsprozessen unterliegen, die zu einem aggressiv-invasiven Verhalten führen. Zu den charakteristischen Eigenschaften zählen dabei ihre Fähigkeit, sich an den Knorpel anzuheften und ihre Resistenz gegen die Apoptose. Ein weiterer entscheidender Punkt ist eine gestörte Balance von matrixdegradierender Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und ihren natürlichen Antagonisten, der Gewebeinhibitoren von Metalloproteinasen (tissue inhibitor of metalloproteinases; TIMPs). Innerhalb der TIMP-Familie nimmt TIMP3 eine herausragende Stellung ein. Es konnte gezeigt werden, dass TIMP3 in der Lage ist, sowohl in vivo als auch in vitro Apoptose in unterschiedlichsten Zellen zu induzieren.

Das Ziel dieses IZKF- Projektes ist die Aufklärung der Mechanismen, über die TIMP3 an der Regulation der Apoptose in RASF beteiligt ist. Um der Frage nach zu gehen, ob eine Überexpression von TIMP3 zu Veränderungen von FAK-abhängigen Signalwegen oder auch zur Aktivierung von NFkappaB führt, und ob TIMP3 an den gemeinsamen Signalwegen der Apoptoseregulation und des Attachments der Fibroblasten ansetzt, ist eine Überexpression von TIMP3 notwendig. Initiale Versuche im ersten Förderjahr mit nicht viralen Konstrukten in mesenchymalen Zellen, wie auch RASF, haben gezeigt, dass eine Überexpression von TIMP3 einen Einfluss auf die Apoptose hat und dass es bei den mesenchymalen Zellen zu einer veränderten Adhäsion an die extrazelluläre Matrix kommt, die der Apoptose vorausgeht.

In diesen Versuchen wurde aber auch deutlich, dass zur Beantwortung weiterer Fragen eine stabile Überexpression von TIMP3- Protein

notwendig ist. Aus diesem Grund wurde im Rahmen unserer nächsten Arbeiten im IZKF-Projekt ein lentivirales Expressionskonstrukt hergestellt, das TIMP3 mit einem V5 Epitop exprimiert. Nach der erfolgreichen Virusproduktion war es uns möglich, unterschiedliche mesenchymale Zelllinien mit dem Virus zu infizieren. Infolge der Infektion produzierten diese Zellen rekombinantes humanes TIMP3 in großen Mengen, welches im Western Blot mit Hilfe eines spezifischen TIMP3 Antikörpers nachgewiesen werden konnte (s. Abb. 1A). Das rekombinante TIMP3 konnte ebenfalls mittels eines Antikörpers gegen das V5-tag im zeitlichen Verlauf im Western Blot detektiert werden (s. Abb. 1B). Dabei konnte in diesem Blot sowohl die nicht glykosylierte als auch die glykosylierte Form detektiert werden. Somit steht für die Beantwortung weiterer Fragestellungen, wie zur Beteiligung von TIMP3 an der Regulation der Apoptose, innerhalb dieses Projektes ein lentivirales System zur stabilen Überexpression von TIMP3 zur Verfügung.



Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Kronke G, Distler J, Hess A, Pundt N, Pap T, Hoffmann O, Gasser J, Scheinecker C, Smolen JS, van den Berg W, Schett G (2007) TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci U S A 104: 11742-11747. [IF 9,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Meinecke I, Cinski A, Baier A, Peters M, Dankbar B, Wille A, Drynda A, Mendoza H, Gay RE, Hay RT, Ink B, Gay S, Pap T (2007) Modification of nuclear PML protein by SUMO-1 regulates Fas- induced apoptosis in arthritic fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA 104: 5073-8. [IF 9,6]

Hoberg M, Rudert M, Pap T, Klein G, Gay S, Aicher WK (2007) Attachment to laminin-111 facilitates transforming growth factor beta-induced expression of matrix metalloproteinase-3 in synovial fibroblasts. Ann Rheum Dis 66: 446-51. [IF 5,8]

Kooperationen

Keine.

Daten des Forschungs	vornabens *	
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	2
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Pro	jekt)	1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	2x DFG	65.222€
Preise		-
IZKF Förderung		
Personal	1 E13	
Sachmittel 2007	31.000 €	
Förderdauer	01/2007-12/2009	
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre	
Beteiligte Institutionen	Klinik für Allg. Orthopä lekulare Medizin des m Systems	

Exp. Rheumatologie, Orthopädie

Teilvorhaben Lo2/017/07

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

K. Loser / S. Beissert

CD4+CD25+Foxp3+ 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 wurde im Rahmen dieses, vom IZKF geförderten, Projekts mit Hilfe von K14-RANKL transgenen (tg) Mäusen, die durch kutane RANKL-Überexpression signifikant erhöhte Anzahlen von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen aufweisen, untersucht, ob die Expansion von CD4+CD25+Foxp3+ Zellen durch Interaktion mit RANK-RANKL-aktivierten (kutanen) Antigenpräsentierenden Zellen induzierbar ist. Zu diesem Zweck wurden die epidermalen Langerhanszellen (LZ) durch topische Behandlung der K14-RANKL tg Mäuse mit Mometason-Furoat depletiert. Die Depletion von LZ führte zu einer starken Reduktion der Anzahl CD4+CD25+ regulatorischer T-Zellen in den drainierenden Lymphknoten, wodurch gezeigt werden konnte, dass epidermale LZ, die über den RANK-RAN-KL-Signalweg aktiviert wurden, für die periphere Expansion von regulatorischen T-Zellen verantwortlich sind. Um den zugrunde liegenden molekularen Mechanismus aufzudecken, wurden die Zytokinsekretion sowie die Expression charakteristischer Oberflächenmarker von LZ aus wt und K14-RANKL tg Epidermis vergleichend analysiert und dabei festgestellt, dass LZ aus K14-RANKL tg Mäusen eine gegenüber wt Tieren gesteigerte CD205 (Dec205) Expression zeigten. Außerdem sekretierten LZ aus K14-RANKL tg Epidermis größere Mengen IL-10. Sowohl die Expression von CD205 als auch die IL-10 Sekretion wurden bereits mit einem immunsuppressiven Phänotyp von dendritischen Zellen (DZ) in Verbindung gebracht. Um zu untersuchen, ob RANKLstimulierte DZ auch in vitro in der Lage sind, regulatorische T-Zellen zu induzieren, wurden DZ aus dem Knochenmark von wt Mäusen generiert, mit RANKL stimuliert und anschließend mit naiven CD4+CD25-T-Zellen kokultiviert. Interessanterweise sekretierten T-Zellen, die mit RANKL-stimulierten DZ kokultiviert wurden, mehr IL-10 als CD4+ T-Zellen, die mit LPS-stimulierten oder unbehandelten DZ kokultiviert wurden. Zusätzlich konnten wir in CD4+ T-Zellen aus Kokulturen mit RANKL-stimulierten DZ die Expression von typischen Markern für regulatorische T-Zellen, wie Neuropilin-1 oder Foxp3, nachweisen. Dies zeigte, dass RANKL-aktivierte DZ/LZ sowohl in der Lage sind, periphere CD4+CD25+Foxp3+ regulatorische T-Zellen zu expandieren als auch einen immunsuppressiven Phänotyp in naiven CD4+ T-Zellen zu induzieren.

Publikationen

Fachgebiet

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Loser K, Apelt J, Voskort M, Mohaupt M, Balkow S, Schwarz T, Grabbe S, Beissert S (2007) IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice. J Immunol 179: 365-371. [IF 6,3]

Reichardt P, Dornbach B, Rong S, Beissert S, Gueler F, Loser K, Gunzer M (2007) Naïve B-cells generate regulatory T-cells in the presence of a mature immunological synapse. Blood 110: 1519-1529. [IF 10,4]

Loeser S, Loser K, Bijker MS, Rangachari M, van der Burg SH, Wada T, Beissert S, Melief CJM, Penninger JM (2007) Spontaneous tumor rejection by cbl-b deficient CD8+ T cells. J Exp Med 204: 879-891. [IF 14,5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Balkow S, Krux F, Loser K, Becker JU, Grabbe S, Dittmer U (2007) Friend retrovirus infection of myeloid dendritic cells impairs maturation, prolongs contact to naive T cells, and favors expansion of regulatory T cells. Blood 110: 3949-3958. [IF 10,4]

Ehrchen J, Helming L, Varga G, Pasche B, Loser K, Gunzer M, Sunderkötter C, Sorg C, Roth J, Lengeling A (2007) Vitamin D receptor signaling contributes to susceptibility to infection with Leishmania major. FASEB J 21: 3208-3218. [IF 6,7]

Kooperationen

TP Kuc2/018/06 (Projektleitung PD Dr. A. Lügering): Untersuchung von K14-RANKL tg Mäusen in einem Dextransulfat-induzierten Kolitis-Modell;

TP Pap2/003/07 (Projektleitung Prof. Dr. T. Pap): Untersuchung von K14-RANKL tg Mäusen in einem Arthritis-Modell.

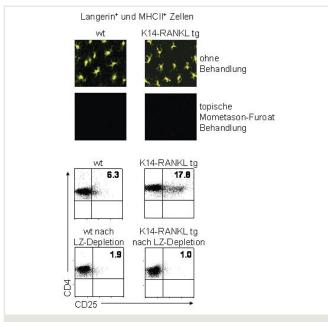


Abbildung 1: Epidermale Langerhanszellen steuern die Homöostase von CD4*CD25* regulatorischen T-Zellen. Die Depletion von Langerhanszellen in der Haut von K14-RANKL tg bzw. wt Mäusen durch topische Mometason-Furoat Behandlung führt zu einer signifikanten Reduktion der Anzahl von CD4*CD25* regulatorischen T-Zellen in den peripheren Lymphknoten. Die Epidermis von wt und K14-RANKL tg Mäusen wurde mit Antikörpern gegen Langerin und MHCII gefärbt, eine Überlagerung beider Färbungen ist im oberen Teil der Abbildung dargestellt. Nach topischer Mometason-Furoat Behandlung von wt und K14-RANKL tg Mäusen wurde die Anzahl regulatorischer T-Zellen in den Haut-drainierenden Lymphknoten durchflusszytometrisch bestimmt. Repräsentative Dotplots sind im unteren Teil der Abbildung dargestellt.

Daten des Forschungs	svorhahens *	
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Pro	jekt)	3
Patente/Lizenzen	EP 06450071.3	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, BMBF, Dt. 105.164 Krebshilfe	€
Preise	Egon Macher Preis der ADF (K. Loser), Oskar Gans Preis der DDG (S. Beissert)	
IZKF Förderung		
Personal	1 E13, 1 SHK	
Sachmittel 2007	26.000€	
Förderdauer	01/2007-12/2009	
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre	
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie, Allg. Dermatologie	
Fachgebiet	Immunologie, Molekularbiologie, Der-	

matologie

Teilvorhaben Mül2/018/07

Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung

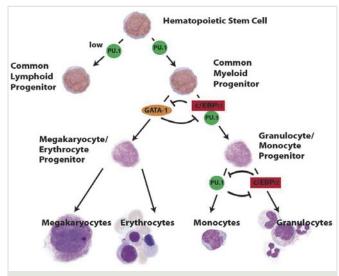
C. Müller-Tidow

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 Zielgene 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. In diesem Projekt konnten wir mit ChIP-Chip Experimenten in vivo die Zielgene des in der akuten Promyelozytenleukämie wichtigen PML-RARalpha Gens nachweisen und einige davon als bedeutsam in der myeloischen Differenzierung identifizieren.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Hoemme C, Peerzada A, Behre G, Wang Y, McClelland M, Nieselt K, Zschunke M, Disselhoff C, Agrawal S, Isken F, Tidow N, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2007) Chromatin modifications induced by PML-RAR{alpha} repress critical targets in leukemogenesis as analyzed by ChIP-Chip. Blood, in press. [IF 10,4]



<u>Abbildung 1:</u> Modell des Zusammenwirkens von PU.1 und $C/EBP\delta$ in der hämatopoetischen Differenzierung.

In der Hämatopoese werden durch Konzentrationsunterschiede von Transkriptionsfaktoren die Weichen in verschiedene Richtungen gestellt. Die unterschiedlichen Zielgene und die kombinatorische Genregulation werden in diesem Projekt untersucht.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Mikesch JH, Steffen B, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2007) The emerging role of Wnt signaling in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. Leukemia 21(8): 1638-1644. [IF 6,2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Agrawal, S., Hofmann, W., Tidow, N., Ehrich, M., van den Boom, D., Koschmieder, S., Berdel, W.E., Serve, H. and Müller-Tidow, C. (2007) The C/EBP δ tumor suppressor is silenced by hypermethylation in acute myeloid leukemia. Blood 109(9): 3895-3905. [IF 10,4]

Koschmieder S, D'Alò, F, Radomska H, Schöneich C, Chang JS, Konopleva M, Kobayashi S, Levantini E, Suh N, Di Ruscio A, Voso MT, Watt J, Santhanam R, Sargin B, Kantarjian H, Andreeff M, Sporn MB, Perrotti A, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H, Tenen DG (2007) CDDO induces granulocytic differentiation of myeloid leukemic blasts through translational upregulation of p42 CCAAT enhancer binding protein alpha. Blood 110(10): 3695-3705. [IF 10,4]

Sargin B, Choudhary C, Crosetto N, Schmidt MH, Grundler R, Rensinghoff M, Thiessen C, Tickenbrock L, Schwable J, Brandts C, August B, Koschmieder S, Bandi SR, Duyster J, Berdel WE, Müller-Tidow C, Dikic I, Serve H (2007) Flt3-dependent transformation by inactivating c-Cbl mutations in AML. Blood 110(3): 1004-1012. [IF 10,4]

Ji P, Baumer N, Yin T, Diederichs S, Zhang F, Beger C, Welte K, Fulda S, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2007) DNA damage response involves modulation of Ku70 and Rb functions by cyclin A1 in leukemia cells. Int J Cancer 121(4): 706-713. [IF 4,7]

Kooperationen

Kooperation mit Prof. Steinhoff zur Rolle von PAR-1 in der myeloischen Differenzierung;

Kooperation mit Prof. Roth, Dr. Tenbrock zu ChIP-Chip Untersuchungen;

Kooperation mit Prof. Gerke zur Bedeutung von S100P in Metastasierung und myeloischer Differenzierung;

Kooperation mit Prof. Gromoll und PD Dr. Koschmieder zu hämatopoetischen Stammzellen.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1
Externe Rufe	Chair University of Newcas	stle abgelehnt
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF, Dt. Krebs- hilfe	513.066 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2007	16.500 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Innere Medizin

Teilvorhaben Sun2/019/07

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

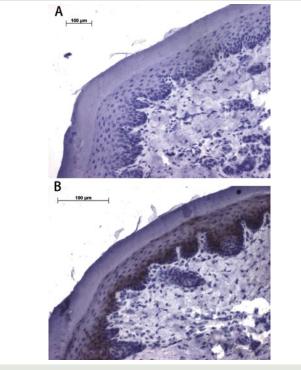
C. Sunderkötter / J. Ehrchen

Die Infektion suszeptibler und resistenter Mausstämme mit *L.major* (experimentelle Leishmaniasis) ist eine Modellerkrankung für Mechanismen der unspezifischen (innate) Immunantwort und für die Entwicklung einer Th2- oder Th1- Antwort. Wichtig für die Th1/Th2 Antwort ist das lokale Zytokinmilieu in der Frühphase der Infektion, dabei wurde bisher hauptsächlich der lokale Lymphknoten untersucht. Im Gegensatz dazu ist erstaunlich wenig über das lokale Zytokinmilieu am Ort der Infektion, also in der Haut, bekannt. Wir haben in unseren Vorarbeiten unterschiedliche Reaktionsmuster der Makrophagen und Granulozyten in der infizierten Haut gefunden die mit Suszeptibilität oder Resistenz einhergingen.

Unser Ziel ist die Überprüfung unserer Arbeitshypothese, dass eine unterschiedliche Zytokinexpression in der Haut und vielleicht sogar in der Epidermis an dem unterschiedlichen Infektionsverlauf beteiligt ist.

Auf der Suche nach Regulatoren der unterschiedlichen monozytären Infiltrate, der Th1/Th2 Entwicklung bzw. der Resistenz haben wir entdeckt, dass IL12p40 Homodimer (Nigge et al., 2007) und Vitamin D (1α ,25(OH)₂D₃) zu den Faktoren gehören, die die Suszeptibilität gegenüber *L.major* fördern. Vitamin D dadurch, indem es über Arginase die Konzentration des leishmaniziden NO verringert (Ehrchen et al., 2007). Ein Transkriptioneller Koaktivator in T-Zellen auf den die Änderungen des Zytokinmilieus Einfluß nehmen kann ist BOB.1/OBF.1. Er erhöht die Aktivität des IFN-y und IL-2 Promotors. (Brunner et al., 2007).

Vor allem aber haben wir erstmalig gezeigt, dass die Epidermis an der Schaffung des lokalen Zytokinmilieus beteiligt ist. Wir konnten zei-



<u>Abbildung 1:</u> Cellular expression pattern of osteopontin in epidermis of footpads 16 h after infection with *L.major* (by *in-situ*-hybridization) (A = antisense RNA B s = sense RNA probe)

gen, dass die Keratinozyten resistenter Mausstämme große Mengen wichtiger Zytokine für eine Th1- Entwicklung exprimieren (IL-4, Osteopontin, IL-12), während dies bei suszeptiblen Mäusen nicht der Fall ist. Um zu diesen Erkenntnissen zu gelangen, wandten wir Gene Array Analysen, Laser-Mikrodissektion und in-situ Hybridisierung an (Fig) (Ehrchen et al. Manuskript eingereicht).

In der Folge sollen weitere differentiell regulierte Gene identifiziert, zellulär zugeordnet und auf ihren Einfluss in der Th1/Th2-Differenzierung und Infektion untersucht werden. Außerdem soll untersucht werden, wie diese Zytokine die Dissseminierung der Leishmanien in die Lymphknoten und dort die T-Zell Antwort beeinflusst.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Ehrchen J, Helming L, Varga G, Pasche B, Loser K, Gunzer M, Sunderkötter C Sorg C, Roth J, Lengeling A (2007): Vitamin D receptor signaling contributes to susceptibility to infection with Leishmania major. FASEB J 21(12): 3208-3218. [IF 6,7]

Sindrilaru A, Seeliger S, Ehrchen JM, Peters T, Roth J, Scharffetter-Kochanek K, Sunderkötter CH (2007) Site of blood vessel damage and relevance of CD18 in a murine model of immune complex-mediated vasculitis. J Invest Dermatol 127(2): 447-454. [IF 4,5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Brunner C, Sindrilaru A, Girkontaite I, Fischer KD, Sunderkötter C, Wirth T (2007). BOB.1/OBF.1 controls the balance of TH1 and TH2 immune responses. EMBO J 26(13): 3191-3202. [IF 10,1]

Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, Tenbrock K, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2007) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. Blood 109(3): 1265-1274. [IF 10,4]

Nigg AP, Zahn S, Rückerl D, Hölscher C, Yoshimoto T, Ehrchen JM, Wölbing F, Udey MC, von Stebut E (2007). Dendritic cell-derived IL-12p40 homodimer contributes to susceptibility in cutaneous leishmaniasis in BALB/c mice. J Immunol 178(11): 7251-7258. [IF 6,2]

Sindrilaru A, Seeliger S, Ehrchen JM, Peters T, Roth J, Scharffetter-Kochanek K, Sunderkötter CH (2007) Site of blood vessel damage and relevance of CD18 in a murine model of immune complex-mediated vasculitis J Invest Dermatol 127(2): 447-454. [IF 4,5]

Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkötter C, Schulze-Osthoff K, Roth J (2007) MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program Blood 109(6): 2453-2460. [IF 10,4]

Kooperationen

Prof. Dr. Dr. Martin Steinhoff, Hautklinik (IZKF Stei2/027/06): Analyse des Infektionsverlaufs in Mäusen die eine genetische Depletion für den Rezeptors des Faktors X (PAR2 -/-) Mäuse tragen.

Prof. Dr. Roth, Experimentelle Dermatologie (IZKF Ro2/012/06): Analyse des Einflusses von epidermal produzierten immunmodulatorischen Substanzen auf die Funktion von Makrophagen und Granulozyten.

Prof. Dr. Bremer, Institut für klinische Radiologie (IZKF Forschungsgruppe 3): Analyse der Infiltration von Entzündungszellen durch vitale Markierung von Entzündungszellen und Detektion der Migration in vivo mittels tomographischer Bildgebung im Nahinfrarot-Bereich.

Prof. Dr. Stefan Beissert, Hautklinik (IZKF Lo2/065/04): Analyse der experimentellen Leishmaniasis in transgenen Mäusen die IL15 in der Epidermis überexprimieren.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 -
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF	96.015€
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2007	22.000€
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie, Allg. Dermatologie
Fachgebiet	Dermatologie

Teilvorhaben Wi2/023/07

Das Potential spermatogener Stammzellen zum Zellersatz im Hoden und Knochenmark

J. Wistuba / S. Koschmieder / J. Gromoll

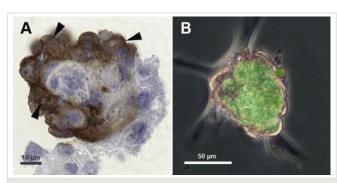
The project aims to investigate spermatogonial stem cells (SSCs) for the generation of pluripotent stem cells that should be utilized to repopulate the haematopoietic system of myeloablated recipients. Exploiting such adult stem cells could provide pluripotent stem cells without having to sacrifice embryos. Since spermatogenesis depends on the proliferation of a pluripotent subpopulation of spermatogonia, the SSCs, the testis presents an important source of adult stem cells. SSCs have been isolated from testis, enriched by magnetic activated cell sorting (MACS), and co-cultured with feeder cells. De- and transdifferentiation experiments of SSCs into multipotent adult germ line stem cells have demonstrated the ability of spontaneous differentiation in vitro into derivatives of the three embryonic layers, thus, displaying properties of embryonic stem cells. We validated GFRlpha-1 as the most efficient marker for the isolation and enrichment of SSCs. We succeeded in short-term culture of SSCs from eGFP and CD1 mouse donors, as identified by positive staining for anti-SSEA1 and ALP (Fig. 1) which are ought to be linked to pluripotency. Next we will head

for the long-term culture and propagation of those cells in vitro into novel SSC lines. In collaboration with Prof. Dr. H. Schöler and Dr. K. Ko from the MPI Münster, we studied a murine SSC line of the strain OG2/ROSA26. This SSC line was proven to be lacZ-positive, exhibited a paternal methylation imprint and displayed a germ cell characteristic mRNA expression profile.

The conventional method to test maintained spermatogenic potential of SSCs is intratesticular transplantation but requires high numbers of cells which makes it difficult when using limited numbers of culture-derived cells. We developed a method for *in vitro* differentiation of male germ cells, the soft agar culture system (SACS), which provides structural features close to the natural environment, permitting clonal expansion of germ cells. SSCs cultured in SACS completed spermatogenesis *in vitro*. Thus, this culture system allows testing spermatogenic potential of a small number of SSCs, replacing testicular experiments.

Haematopoietic plasticity of SSCs was assessed *in vivo*, using the SSC line OG2/ROSA26. Cells were transferred onto OP9 bone marrow-derived stromal feeders in a differentiation medium. After 5-13 days, the differentiating cells were examined by FACS analysis. The appearance of cells positive for the haematopoietic marker CD45 suggests that SSCs can be transformed *in vitro* into haematopoietic cells.

We started transplantation experiments into bone marrow ablated recipients first with SSCs. The success of transplantation was assessed taking advantage of the CD45.1 (recipient cells) and CD45.2 (donor cells) congenic mouse system. In case of differentiation of SSCs into haematopoietic cells, the donor cells would be CD45.2 positive. Recipients are positive for CD45.1 Interestingly, when OG2/ROSA26 SSCs were transplanted into CD45.1 positive recipients, we detected donor-derived CD45.2 positive cells in peripheral blood and in bone marrow of recipients, six weeks after transplantation, indicating colonization and differentiation of the SSCs in the hosts' haematopoietic system. Surviving transplanted donor cells might not only colonize the bone marrow but also other organs of the hosts. To asses the putative homing of the lacZ transgenic donor cells, organs of the recipient mice were histologically analysed for lacZ expression. We detected donor cells, indicated by blue staining, in the recipients' spleens.



<u>Abbildung 1:</u> SSCs isolated from immature eGFP mouse testes A) Anti-SSEA1 staining of cell aggregates revealed that SSEA1 positive cells appear to leave the cluster (arrowheads). B) Small cells aggregates proven to express eGFP are also positively stained for ALP.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Stukenborg JB, Wistuba J, Luetjens CM, Abu Elhija M, Huleihel M, Lunenfeld E, Gromoll J, Nieschlag E, Schlatt S (2007). Co-culture of spermatogonia with somatic cells in a novel three-dimensional Soft-Agar-Culture-System. J Androl: ahead of print. [IF 2,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Wistuba J, Mittag J, Luetjens CM, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E, Bauer K (2007) Male congenital hypothyroid Pax 8-/- mice are infertile despite adequate treatment with thyroid hormone. J Endocrinol 192: 101-111. [IF 3,1]

Zeschnigk M, Albrecht B, Buiting K, Kanber D, Eggermann T, Binder G, Gromoll J, Prott EC, Seland S, Horsthemke B (2008) IGF2/H19 hypomethylation in Silver-Russell syndrome and isolated hemihypoplasia. Eur J Hum Genet 16: 328-334. [IF 3,7]

Henke A, Marc Luetjens C, Simoni M, Gromoll J (2007) Chorionic gonadotropin beta-subunit gene expression in the marmoset pituitary is controlled by steroidogenic factor 1, early growth response protein 1, and pituitary homeobox factor 1. Endocrinology 148: 6062-6072. [IF 5,2]

Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, Schüring AN, Nieschlag E (2007) Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46,XX male syndrome, compared with 47,XXY Klinefelter patients. J Clin Endocrinol Metab 92: 3458-3465. [IF 5,8]

Gromoll J, Lahrmann L, Godmann M, Müller T, Michel C, Stamm S, Simoni M (2007) Genomic checkpoints for exon 10 usage in the luteinizing hormone receptor type 1 and type 2. Mol Endocrinol 21:1984-1996. [IF 4,9]

Steidl U, Steidl C, Ebralidze A, Chapuy B, Han HJ, Will B, Rosenbauer F, Becker A, Wagner K, Koschmieder S, Kobayashi S, Costa DB, Schulz T, O'Brien KB, Verhaak RG, Delwel R, Haase D, Trümper L, Krauter J, Kohwi-Shigematsu T, Griesinger F, Tenen DG (2007) A distal single nucleotide polymorphism alters long-range regulation of the PU.1 gene in acute myeloid leukemia. J Clin Invest 117: 2611-2620. [IF 15,8]

Koschmieder S, D'Alò F, Radomska H, Schöneich C, Chang JS, Konopleva M, Kobayashi S, Levantini E, Suh N, Di Ruscio A, Voso MT, Watt JC, Santhanam R, Sargin B, Kantarjian H, Andreeff M, Sporn MB, Perrotti D, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H, Tenen DG (2007) CDDO induces granulocytic differentiation of myeloid leukemic blasts through translational up-regulation of p42 CCAAT enhancer binding protein alpha. Blood 110: 3695-3705. [IF 10,4]

Sargin B, Choudhary C, Crosetto N, Schmidt MH, Grundler R, Rensinghoff M, Thiessen C, Tickenbrock L, Schwäble J, Brandts C, August B, Koschmieder S, Bandi SR, Duyster J, Berdel WE, Müller-Tidow C, Dikic I, Serve H (2007) Flt3-dependent transformation by inactivating c-Cbl mutations in AML. Blood 110: 1004-1012. [IF 10,4]

Agrawal S, Unterberg M, Koschmieder S, zur Stadt U, Brunnberg U, Verbeek W, Büchner T, Berdel E, Serve H, Müller-Tidow C (2007) DNA methylation of tumor suppressor genes in clinical remission predicts the relapse risk in acute myeloid leukemia. Cancer Res 67:1370-1377. [IF 7,7]

Agrawal S, Hofmann WK, Tidow N, Ehrich M, van den Boom D, Koschmieder S, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2007) The C/EBPdelta tumor suppressor is silenced by hypermethylation in acute myeloid leukemia. Blood 109: 3895-3905. [IF 10,4]

Kooperationen

PD Dr. Carsten Müller-Tidow, Medizinische Klinik und Poliklinik A: Dr. Müller-Tidow gives advice concerning the haematopoietic in vitro differentiation experiments and for the bone marrow transplantation experiments and the analysis of the recipient mice.

Institut für Integrierte Funktionelle Genomik: In collaboration with the Integrated Functional Genomics Unit of the IZKF we will use low density Taq-Man arrays, suitable for the highly sensitive simultaneous quantification of up to 40 different mRNAs.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 -	
Externe Rufe	-		
IZKF Publikationen (lfd. Pro	jekt)	1	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Stiftungen	219.214€	
Preise		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2007	15.900 €
Förderdauer	01/2007-06/2008#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	2013
Beteiligte Institutionen	Institut für Reproduktionsmedizin, Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Reproduktionsmedizin, Endokrinologie, Hämatologie

[#] Zwischenbegutachtung.

Teilvorhaben Re2/039/07

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

U. Rescher

Die Ausbildung von Zell-Zell-Kontakten sowie die Umstrukturierung des Zytoskeletts sind Schlüsselelemente der Kontrolle von Adhäsion, Motilität, zellulärer Transformation und Metastasierung. Phosphatidylinositid-angereicherte Membran-Mikrodomänen, wie z.Bsp. PI(4,5)P₃-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)P₃. 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. Wir postulieren, dass die Regulation der Tyrosinphosphorylierung von Annexin 2 ein wichtiges Element in der Aufrechterhaltung bzw. der pathologischen Destabilisierung der Adhäsionskomplexe darstellt. Hierzu haben wir uns zunächst auf die Generierung der benötigten Mutanten bzw, die Etablierung der Methoden konzentriert. Wir haben mittlerweile die Expression der verschiedenen Annexin 2 Mutanten (phospho-mimicking bzw. Phosphorylierungs-inkompetent) in Hefe und die Aufreinigung etabliert und begonnen, die Bindung an PI(4,5)P, mittels Surface Plasmon Resonance zu charakterisieren. Die von uns zur Analyse der Ausbildung epithelialer Architektur benutzte 3D-Kultur von Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) Zellen haben wir auf die Tubulogenese nach Gabe von HGF als Modellsystem der epithelial-mesenchymalen Transition ausgeweitet und generieren zu Zeit MDCK-Klone, die die verschiedenen Annexin 2-Mutanten stabil exprimieren.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Rescher U, Gerke V (2007) S100A10/p11: family, friends and functions. Pflugers Arch 455: 575-82. [IF 4,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

van de Graaf SF, Rescher U, Hoenderop JG, Verkaart S, Bindels RJ, Gerke V (2007) TRPV5 is Internalized via clathrin-dependent endocytosis to enter a Ca2+-controlled recycling pathway. J Biol Chem 283: 4077-4086. [IF 5,8]

Lange C, Starrett DJ, Goetsch J, Gerke V, Rescher U (2007) Transcriptional profiling of human monocytes reveals complex changes in the expression pattern of inflammation-related genes in response to the annexin A1-derived peptide Ac1-25. J Leukoc Biol 82: 1592-1604. [IF 4,6]

Martin-Belmonte F, Gassama A, Datta A, Yu W, Rescher U, Gerke V, Mostov K (2007) PTEN-mediated apical segregation of phosphoinositides controls epithelial morphogenesis through Cdc42. Cell 128: 383-97. [IF 29,2]

Kooperationen

Keine.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 2
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Proj	ekt)	-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	47.990 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13
Sachmittel 2007	30.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Zellbiologie

3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems (Koordinator: H.-C. Pape)

Teilvorhaben Küh3/064/04 - SCHLUSSBERICHT

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

J. Kühn / W. Hafezi

Ziel des Projektes war es, HSV-1-Strukturproteine zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren, die für die bidirektionale Ausbreitung von HSV-1 zwischen Epithelien und Peripheren Nervensystem (PNS) benötigt werden. Hierfür wurden replikationsfähige autofluoreszierende Deletionsmutanten der viralen Gene US6 (gE), US9, Us11 und UL49 erzeugt. Als Kontrolle dienten der Wildtyp-Stamm HSV-1 17 sowie HSV-1 17-Derivate mit extragenischer Expression eines Autofluoreszenzmarkers. Die phänotypische Charakterisierung der Deletionsmutanten erfolgte in einem Doppelkammer-Organmodell basierend auf Trigeminalexplantaten vom Huhn. Die selektive Virusaufnahme in distale Axone en bloc-kultivierter Trigeminalexplantate induzierte einen von Monolayerkulturen deutlich abweichenden Infektionsverlauf. Dieser zeichnete sich durch stochastisches Auftreten Reporterprotein-positiver sensorischer Neuronen sowie durch spontanes Sistieren der produktiven Infektion einige Tage nach Infektion einhergehend mit einer zunehmenden Expression der 2kb major-LAT (latency-associated transcript) RNA aus (Abbildung 1A). Der Verlauf der HSV-1-Infektion in Trigeminalexplantaten vom Huhn weist somit überraschende Ähnlichkeit zu etablierten Tiermodellen auf. Wir schließen daraus, dass das hier etablierte Organmodell wesentliche Aspekte der frühen Infektionsphase und Latenzetablierung im Trigeminalganglion korrekt abzubilden vermag. Die Deletion der o.g. äußeren Tegument- und Hüllbestandteile reduzierte vor allem die Zell-zu-Zell-Ausbreitung während des Virusexits im Organmodell. Nichtessentielle Strukturproteine mit Effekt auf Viruseintritt in distale Axone und retrograden axonalen Transport ließen sich dagegen nicht identifizieren. Von den untersuchten Mutanten wiesen vor allem die UL49- und US11-Deletionsmutante einen gegenüber permanenten Zellkulturen (Vero-Zellen) veränderten Phänotyp in Trigeminalexplantaten auf. Die verminderte Replikationsfähigkeit der UL49-Deletionsmutante im Organmodell könnte auf die gestörte Inkorporation der in der sehr frühen Infektionsphase regulatorisch wichtigen viralen Proteine ICPO, ICP4 und UL48 in Virionen zurückgehen (Hafezi et al., 2005). Der Verlust von US11 bewirkte eine deutliche Attenuierung von HSV-1 im Organmodell, insbesondere bei niedrigen Infektionsdosen (Abbildung 1B). In Poly-I:C-vorbehandelten Trigeminalexplantaten zeigte die US11-Deletionsmutante nur noch minimale Ausbreitungsfähigkeit. Die in vitro (Fibroblastenkulturen) beschriebene Aufhebung Typ I-Interferon-vermittelter antiviraler Effektormechanismen in der späten Infektionsphase durch US11 dürfte daher zu dem beobachteten Phänotyp der US11-Deletionsmutante im Organmodell beitragen und scheint gene-

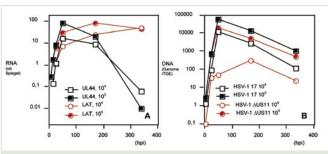


Abbildung 1: Replikation von HSV-1 im Organmodell

Abbildung 1A: Verlauf viraler Transkripte nach direkter Infektion der Explantate mit 10^4 und 10^5 pfu HSV-1 17,

Abbildung 1B: Genomspiegel nach direkter Infektion mit 10 4 und 10 5 pfu HSV-1 17 und HSV-1 Δ US11EGFP.

rell für die Ausbreitung von HSV-1 in intakten, natürlichen Zielgeweben wie dem PNS von Bedeutung sein.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Hafezi W, Bernard E, Cook R, Elliott G (2005) Herpes simplex virus tegument protein VP22 contains an internal VP16 interaction domain and a C-terminal domain that are both required for VP22 assembly into the virus particle. J Virol 79: 13082-13093. [IF 5,2]

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 2007

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)		
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	29.822€
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2007	14.000 €
Förderdauer	06/2004-10/2007#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie - Klinische Virologie
Fachgebiet	Klinische Virologie

^{*} Verlängerung 10 Monate, Überbrückungsfinanzierung. DFG-Antrag bewilligt.

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

Im Frühstadium der Alzheimererkrankung degenerieren Neurone des Locus coeruleus. Daraus resultiert eine Verarmung der Projektionsareale (z.B. entorhinaler Kortex und Hippokampus) an Noradrenalin. Diese scheint den klassischen Neuropathologien wie Amyloid-ß (Aß) Plaque- und Tauablagerungen voranzugehen.

Während die Effekte des noradrenergen Transmittersystems auf Prozesse von Lernen und Gedächtnis vielfach beschrieben worden sind, bleibt unklar, inwieweit die Defizienz dieses Transmitters zu der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen bei Alzheimererkrankung beiträgt. Ziel des Forschungsvorhabens ist die Etablierung eines Mausmodells, das die klassischen Pathologien mit der Transmitterunterversorgung kombiniert.

Das etablierte APP/PS1 (Aß Vorläufer Protein/Presenilin1)-Modell mit erkrankungstypischen Aß-Ablagerungen wurde mit einen Dopaminß-Hydroxylase (DBH)-Defizienz Modell, das eine Noradrenalinverarmung aufweist, kombiniert (DBH (-/-), APP/PS1).

In einem Verhaltenstest für räumliches Lernen (Morris Water Maze) erzielten die DBH (-/-), APP/PS1 die schlechtesten Resultate. Die etablierten Modelle DBH (-/-) und APP/PS1 zeigten unabhängig voneinander verschlechtertes Lernen. Zur Erfassung möglicher synaptischer Korrelate wurde die Langzeitpotenzierung (LTP), ein etabliertes synaptisches Modell für Lernvorgänge, im Hippokampus in vitro untersucht. DBH (-/-), APP/PS1 zeigen eine signifikante Reduktion früher als auch später Phasen der LTP, die eine einfache Summation der Effekte bei DBH (-/-) und APP/PS1 Mäusen überstieg. Die Analyse der neuropathologischen Korrelate die APP-Prozessierung und die Aß $_{1-40}$ und Aß $_{1-42}$ Konzentrationen ergaben keine Veränderung bei Noradrenalindefizienz.

Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse eine Beeinträchtigung des Lernvermögens und der synaptischen Plastizität durch Noradrenalinmangel in einem Modell der Alzheimer-Erkrankung. Diese ist unabhängig von APP Prozessierung und Aß-Level. Die Defizite sind in Übereinstimmung mit kognitiven Einschränkungen der Patienten der Alzheimererkrankung zu sehen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Kalinin S, Gavrilyuk V, Polak PE, Vasser R, Zhao J, Heneka MT, Feinstein DL (2007) Noradrenaline deficiency in brain increases beta-amyloid plaque burden in an animal model of Alzheimer's disease. Neurobiology of Aging 28:1206-1214. [IF 5,6]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Heneka MT, Landreth GE (2007) PPARs in the brain. Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids 1771:1031-1045 [IF 3,1]

Heneka MT, O'Banion MK (2007) Inflammatory processes in Alzheimer's disease. Journal of Neuroimmunology 184:69-91[IF 2,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Jacobs AH, Rueger MA, Winkeler A, Li HF, Vollmar S, Waerzeggers Y, Rueckriem B, Kummer C, Dittmar C, Klein M, Heneka MT, Herrlinger U, Fraefel C, Graf R, Wienhard K, Heiss WD (2007) Imaging-guided gene therapy of experimental gliomas. Cancer Research 67: 1706-1715. [IF 7.7]

Broicher T, Kanyshkova T, Landgraf P, Rankovic V, Meuth P, Meuth SG, Pape HC, Budde T (2007) Specific expression of low-voltage-activated calcium channel isoforms and splice variants in thalamic local circuit interneurons. Mol Cell Neurosci 36: 132-145. [IF 4,6]

Meis S, Munsch T, Sosulina L, Pape HC (2007) Postsynaptic mechanisms underlying responsiveness of amygdaloid neurons to cholecystokinin are mediated by a transient receptor potential-like current. Mol Cell Neurosci 35: 356-367. [IF 7,7]

Szinyei C, Narayanan RT, Pape HC (2007) Plasticity of inhibitory synaptic network interactions in the lateral amygdala upon fear-conditioning in mice. Eur J Neurosci 25: 1205-1211. [IF 3,7]

Kooperationen

Keine.

Daten des Forschungs	vorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 -	
Externe Rufe	W3 Ruf an die Universi angenommen	W3 Ruf an die Universität Bonn angenommen	
IZKF Publikationen (lfd. Proj	ekt)	1	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB TRR3, DFG, Sander-Stiftung	431.885 €	
Preise	Max-Planck-Forschung	spreis (HC. Pape)	
IZKF Förderung			
Personal	1 E13/2, 1 E8		
Sachmittel 2007	25.100€		
Förderdauer	01/2006-12/2008		
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Keine Angabe		
Beteiligte Institutionen	Klinik für Neurologie, A Neurologie	btlg. Molekulare	
Fachgebiet	Neurobiologie		

Teilvorhaben You3/016/06

Molekulare Mechanismen der neuronalen Deregulation 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

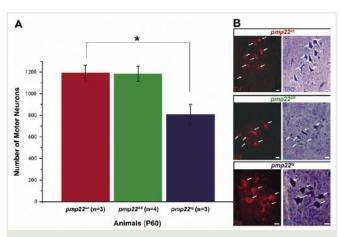
entsprechende histologische und funktionelle Symptome aufweisen.

Um zu überprüfen, ob die axonale Demyelinisierung mit dem Untergang motorischer Neurone einhergeht, haben wir mittels retrograden Fluoreszenz-Labellings Vorderhorn-Neurone über den *N. ischiadicus* in Mäusen quantifiziert.

Wir konnten zeigen, dass die Anzahl von Motorneuronen in PMP22 defizienten Tieren im Vergleich zum Wildtyp nicht reduziert ist wogegen in PMP22 überexprimierenden Tieren am 60. postnatalen Tag eine Reduktion von retrograd anfärbaren Motoneuronen zu sehen ist (Abb 1)

Um eine differentielle Genexpression in Vorderhorn-Motoneuronen analysieren zu können, haben wir hierzu die Methode der Laser-Mikro-Dissektion (LMD) erfolgreich an Gefrierschnitten des Rückenmarks etableirt und konnten hierdurch von insgesamt 15 Tieren zu jeweils 5 vergleichbaren Gruppen (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. Zu diesen Genen gehören verschiedene Gene der Cholesterinbiosynthese, Zelladhäsioonsvermittelnde Gene und Gene die bekanntermaßen als Stressindikatoren für Neurone gelten. Eine veränderte Expression auf Proteinebene konnte für einen Teil dieser Kandidaten in immunhistochemischen Untersuchungen an Rückenmarksschnitten verifiziert werden.

Neben diesen Untersuchungen haben wir erfolgreich ein Kokulturmodell von Schwann Zellen und Sensiblen Spinalganglienzellen etab-



<u>Abbildung 1:</u> Quantifizierung von Dil markierten lumbalen Motoneuronen (L1-L3) im Vorderhorn des Rückenmarkes 7 Tage nach Einbringen von Dil in den N. ischiadicus und Gegenfärbung mit Tolouinblau (TBO).

A Anzahl der Motoneuronen in den verschiedenen Gruppen (wildtyp, pmp $22^{0/0}$, pmp $22^{0/8}$, am 60. postnatalen Tag (P60). * p < 0.05, independent Student's t-test; Fehlerbalken repräsentieren SEM.

B Tranversale Gefrierschnitte durch das spinale Vorderhorn nach Aufnahme von Dil (Balken entspricht 25 μm): (A) pmp22 wt (wildtyp), (B) pmp22 $^{0/0}$ ("knockout") and (C) pmp22 tg (pmp22 Überexpression). Korrespondierende Schnitt zeigen Motoneurone, die mit TBO gegengefärbt wurden. (Balken entspricht 25 μm). Die Dil angefärbten Zellkörper sprechen für einen intakten retrograden Transport von Dil.

liert, um im Weiteren die identifizierten Kandidaten bezüglich ihrer biologischen Wertigkeit und Funktion zu untersuchen. Die Etablierung von Kokulturmodellen zwischen Motoneuronen und Schwann Zellen erfolgt ebenfalls.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Heredia A, Bui CC, Suter U, Young P, Schaffer TE (2007) AFM combines functional and morphological analysis of peripheral myelinated and demyelinated nerve fibers. Neuroimage 37: 1218-26. (geteilte Letztautorenschaft) [IF 5,6]

Warnecke T, Duning T, Schwan A, Lohmann H, Epplen JT, Young P (2007) A novel form of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia caused by a new SPG7 mutation. Neurology 69: 368-375. [IF 5,7]

Tersar K., Boentert M., Berger P., Bonneick S., Wessig C., Toyka K., Young P., Suter U. (2007) Mtmr13/Sbf2-Deficient Mice: An Animal Model for CMT4B2. Hum Mol Gen 16: 2991-3001. [IF 8,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Dziewas R, Schilling M, Engel P, Boentert M, Hor H, Okegwo A, Ludemann P, Ringelstein EB, Young P. Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007, 78(3): 295-297. [IF 3,6]

Kleffner I, Deppe M, Mohammadi S, Schiffbauer H, Stupp N, Lohmann H, Young P, Ringelstein EB (2007) Diffusion Tensor Imaging Demonstrates Fiber Impairment in Susac Syndrome. Neurology: Epub Oct 24. [IF 5,7]

Kooperationen

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

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

Prof. Dr. W. Schäbitz, GCSF in Schwann Zellen;

Prof. Dr. S. Nicol, Analysen des PNS von GCSF-defizienten Mäusen;

Integrier te Funktionelle Genomik (IFG), 2-cycle-Amplifizierung, Hybridisierung, Genexpressionsanalytik (Affymetrix).

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 2
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 SHK
Sachmittel 2007	23.942 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie, Neurobiologie

Teilvorhaben Bud3/005/07

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

T. Budde / T. Seidenbecher

Das Ziel des beantragten Projekts ist es, die Rezeptorsubtypen zu identifizieren, die über Kopplung an G-Proteine die Wirkungen von Transmittern der aufsteigenden Hirnstammprojektion, der corticopetalen Projektion und der corticofugalen Projektion vermitteln und so entscheidenden Einfluss auf die Aktivität im thalamocorticalen System nehmen. Dabei standen im ersten Jahr der Projektförderung muskarinische Acetylcholin (ACh)-Rezeptoren (mAChR) im Fokus.

Um den spezifischen Beitrag von G-Proteinen der G_g/G₁₁-Familie zur Funktion von thalamocorticalen Schaltneuronen zu analysieren, wurde eine genetische knock-out-Strategie eingesetzt. Dabei wurde eine doppelt defiziente Mauslinie eingesetzt ($G\alpha_a/G\alpha_{11}$ -Mäuse: ein Vorderhirn-spezifischer, konditioneller $G\alpha_{\alpha}$ knock-out wurde in eine konstitutiv $G\alpha_{11}$ -defiziente Mauslinie eingebrachte; N. Wettschureck / S. Offermanns, Heidelberg). Die Ausschaltung des $G\alpha_a$ -Gens hatte keinen Effekt auf das Membranruhepotential (V_{rest}) von Schaltneuronen (Wildtyp: Vrest = -71 ± 1 mV, n = 18; $G\alpha_{11}^{-/-}$: V_{rest} = -69 ± 1 mV, n = 27; $G\alpha_q/G\alpha_{11}$ · : V_{rest} = -70 ± 1 mV, n = 32). Um eine ausreichende Aktivierbarkeit des T-Typ-Ca²⁺-Stromes, der den charakteristischen thalamischen Ca²⁺Potentialen unterliegt (siehe Abb. 1B), zu erreichen, wurden die Zellen durch eine Gleichstrominjektion bei einem einheitlichen Potential von -72 mV gehalten. Unter diesen Bedingungen rufen depolarisierende Strompulse (100-200 pA, 800 ms Dauer; Fig. 1A, inset) eine Salve von 2-6 Aktionspotentialen hervor, die dem Ca²⁺-Potential aufsitzen (Fig. 1A, 1B). Die Frequenz der Aktionspotentiale war in allen Genotypen sehr ähnlich (Wildtyp: f = 156 ± 11 Hz, n = 6; $G\alpha_{11}^{-1}$: $f = 135 \pm 5$ Hz, n = 5; $G\alpha_{n}/G\alpha_{11}^{-1}$: $f = 163 \pm 5$ Hz, n = 10). In Wildtyp- (23 ± 2 mV, n = 6) und $G\alpha_{11}$ -Mäusen (18 ± 5 mV, n = 5) induzierte die Gabe von Muskarin (50 μ M) eine deutliche Depolarisation des Membranpotentials (Abb. 1C, 1D). Dieser Effekt war damit verbunden, dass ein stufenförmiger depolarisierender Strompuls eine tonische Folge von Aktionspotentialen mit geringeren Frequenzen induzierte (Wildtyp: $f = 26 \pm 4$ Hz, n = 6; $G\alpha_{11}^{-1/2}$: $f = 34 \pm 5$ Hz, n = 5; Fig. 1A). Bei doppelt defizienten Mäusen dagegen war die Muskarin-induzierte Depolarisation des Membranpotentials signifikant kleiner (2 ± 1 mV, n = 9; Fig. 1C, 1D), wodurch ein Reizpuls weiterhin Salvenaktivität auslöste ($f = 152 \pm 7$ Hz, n = 8; Fig. 1B). Durch den Einsatz spezifischer Antikörper und pharmakologischer Substanzen, die bevorzugt an bestimmte Subtypen der muskarinischen Rezeptorfamilie binden (Pirenzepin, 4-DAMP) konnte auf eine etwa gleichförmige Beteiligung von m₁AChR und m₃AChR an der Muskarin-induzierten Depolarisation geschlossen werden. Damit ergeben sich zwei neue Aspekte der Physiologie des thalamocorticalen Systems: (1) Die Depolarisation, die der Transmitter ACh in thalamocorticalen Schaltneuronen induziert, wird zu etwa gleichen Teilen durch m, AChR und m, AChR vermittelt, wobei (2) die Transduktion über $G\alpha_{\mathfrak{q}}$, aber nicht $G\alpha_{\mathfrak{1}\mathfrak{1}}$ erfolgt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine Angaben.

Kooperationen

Kooperation mit dem Projekt Heneka / Pape zur Wirkung des Neurotransmitters Noradrenalin im Thalamus.

Kooperation mit dem Projekt Schwab zum Beitrag von Ca2+-abhängigen K*-Kanälen zur Zellmotilität.

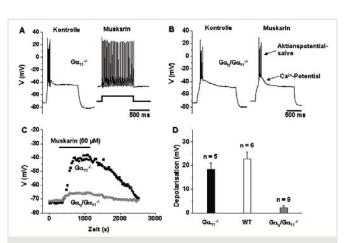


Abbildung 1: (A, B) Effekt von Muskarin auf das Feuerverhalten von Schaltneuronen aus $G\alpha_{11}^{-/-}$ (A) und $G\alpha_{n}/G\alpha_{11}^{-/-}$ -Mäusen (B). Sowohl Wildtyp-, als auch $G\alpha_{11}$ /-Mäuse wurden als Kontrolltiere benutzt. Die Zellen wurden durch DC-Strominjektion bei einem Membranpotential von ~-72 mV gehalten. Unter Kontrollbedingungen induzieren positive Reizpulse (100 - 200 pA, 800 ms Dauer; siehe Reizprotokoll in A) typische Aktionspotentialsalven (linke Spannungsspuren). Die Applikation von Muskarin (50 μM; rechte Spannungsspuren) führt zu einer Depolarisation des Membranpotentials, die in $G\alpha_n/G\alpha_{11}$ -/--Mäusen signifikant geringer ist, als in Kontrollmäusen. Dieser Effekt ist in Kontrolltieren damit verbunden, dass ein depolarisierender Reizpuls eine tonische Folge von Aktionspotentialen auslöst. In $G\alpha_{_0}/G\alpha_{_{11}}$ -/--Mäusen dagegen bleibt die Salvenaktivität erhalten. (C) Zeitabhängigkeit des Muskarineffekts. Der waagerechte Balken zeigt die Dauer der Substanzapplikation an. (D) Gemittelte Werte der Muskarin-induzierten Membrandepolarization in Zellen aus verschiedenen Genotypen (schwarzer Balken, $G\alpha_{11}$; weißer Balken, Wildtyp; grauer Balken, $G\alpha_{\alpha}/G\alpha_{11}$.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- 4 -	
Externe Rufe	-		
IZKF Publikationen (lfd. Pr	ojekt)	-	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB TRR3	134.268 €	
Preise		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 WHK
Sachmittel 2007	15.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Epilepsieforschung, Institut für Physiologie I
Fachgebiet	Zelluläre u. Integrative Neurophysiologie

Teilvorhaben Pan3/008/07

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

C. Pantev / K. Domschke

Exekutive Kontrollfunktionen, wie die Fehlerevalution oder die Verhaltensinhibition, bilden wesentliche Grundfunktionen optimal-adaptiven Verhaltens. Störungen dieser kognitiven Funktionen sind daher überzufällig häufig mit psychopathologischen Phänomenen assoziiert. Die neuronalen Korrelate und genetischen Determinanten dieser Prozesse sind allerdings nach wie vor nur unzureichend untersucht. Dieses Projekt verfolgt daher im Wesentlichen zwei Hauptziele. Zum einen soll durch die Integration magnetoenzephalographischer (MEG) und funktionell-magnetresonanztomographischer Daten (fMRT) ein genaueres Verständnis für die relevanten neuroanatomischen Netzwerke erarbeitet werden. Die dafür notwendigen Verfahren werden zunächst anhand einfacher somatosensorischer Stimulationen validiert und anschließend auf die in einem motorischen Inhibitionsparadigma gewonnen Daten angewandt. Die Untersuchung von Zusammenhängen genetischer Mechanismen und der neuronalen Korrelate der Reaktionsinhibition (als Teilaspekt exekutiver Kontrollfunktionen) bildet den zweiten Schwerpunkt dieses Vorhabens. Obwohl bekannt ist, dass exekutive Kontrollfunktionen hereditär beeinflusst sind, ist das Wissen über die genauen genetischen Prozesse immer noch gering.

Bisher durchgeführte Pilotstudien belegen die Überführbarkeit von auditorischen oder visuellen Inhibitionsparadigmen in die somatosensorische Modalität. So gelang anhand einer taktilen, lateralisierten Stop-Signal Aufgabe die Evozierung der für dieses Paradigma typischen elektrophysiologischen Potenziale: der N200 und der P300. Die gewonnen Daten belegen weiterhin eine starke funktionelle Lateralisation zugunsten der linken Hemisphäre bei Männern. Diese hemisphärische Spezialisierung konnte bei Frauen nicht beobachtet werden. Im Rahmen der Methodenentwicklung wurde bereits das neuronale Korrelat der N200 erschlossen. Diese Quellenanalysen wurden auf Basis realistischer Volumenleitermodelle, erstellt anhand T1-gewichteter struktureller magnetresonanztomographischer Bilder, und einer sLORETA basierten Minimum Norm Lösung durchgeführt. Demnach scheint der midcinguläre Kortex für die Entstehung der N200 wesentlich. In Übereinstimmung mit dieser Analyse finden sich auch deutliche Zusammenhänge zwischen der strukturellen Asymmetrie, gemessen an dem Ausmaß anterior cingulärer Fissurisation, und der funktionellen Lateralisation. Die hier erarbeiteten Befunde tragen hohes Potenzial, deutlich zum Verständnis normaler und psychpathologischer Kognitionen beitragen zu können.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine.

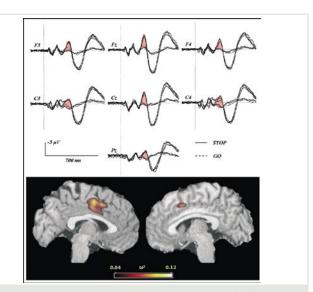
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Okamoto H, Stracke H, Ross B, Kakigi R, Pantev C (2007) Left hemispheric dominance during auditory processing in a noisy environment. BMC Biol 15: 5-52. [IF 3,5]

Okamoto H, Stracke H, Wolters CH, Schmael F, Pantev C (2007) Attention improves population-level frequency tuning in human auditory cortex. J Neurosci 27: 10383-90. [IF 7,5]

Kooperationen

FG4 – Dr. med. Carsten Konrad – Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychiotischen Erkrankungen – Kooperation bei der Planung und Auswertung funktionell magnetresonanztomographischer Untersuchungen



<u>Abbildung 1:</u> Evozierte elektrophysiologische Aktivität (EEG) einer taktilen Stop-Signal Aufgabe (obere Darstellung). Die N200 (rot unterlegt) ist deutlich ausgeprägter während Inhibitionsdurchgängen. Die untere Darstellung zeigt Regionen mit neuronaler Aktivierung bei Inhibition, gemessen an der N200.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 1	
Externe Rufe	-		
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	41.162 €	
Preise		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E13/2
Sachmittel 2007	5.770 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Keine Angabe
Beteiligte Institutionen	Institut für Biomagnetismus u. Biosi- gnalanalyse, Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Biosignalanalyse, Biomagnetismus, Psychiatrie

D. Nachwuchsförderung

Forschungsgruppen | Rotationsstellen | Wissenschaftliche Abschlüsse

1. Forschungsgruppen des IZKF

Nach einer Analyse der ACRC im Jahr 2001 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 2007 arbeiteten 3 Forschungsgruppen innerhalb der Schwerpunkte des Zentrums. Sie stellen ihre Ergebnisse aus dem Berichtsjahr im Folgenden dar.

Forschungsgruppe 3 (FG3) Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik

C Bremer

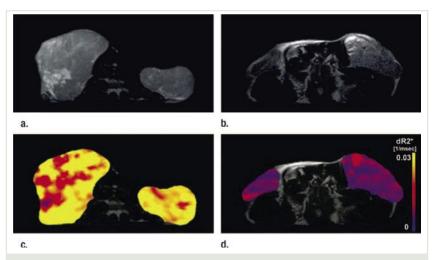
1) MR-tomographische Untersuchungen zur Angiogenese und anti-angiogener Therapie

In diesem Teilprojekt konnte eine MR tomographische Messmethode etabliert werden, bei der durch die Injektion langzirkulierender, intravasaler Eisenoxide Surrogatparameter der Tumorangiogenese (ΔR2* 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) sowie in ersten Untersuchungen zur Wirksamkeit antivaskulärer Therapieformen eingesetzt werden. Aktuelle Weiterentwicklungen der Messtechnik erlauben einen verbesserten Dynamikbereich der Sequenz mit optimierter Reproduzierbarkeit der Meßergebnisse sowie eine gleichzeitige Messung von R2 und R2*

in einer Sequenz. Die gleichzeitige Messung beider Parameter wird momentan für die Abschätzung der durchschnittlichen Gefäßgrösse (vessel size imaging) eingesetzt.

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. Mit Hilfe geeigneter MR-Relaxometriesequenzen kann sowohl eine Quantifizierung von Fe-markierten Zellen als auch zur eine Charakterisierung der Eisenverteilung durchgeführt (d.h. Unterscheidung von Zell-gebundenem und freien Eisen). Das Homing von Fe-markierten endothelialen Progenitorzellen in Tumoren kann mit dieser Methode MR-tomographisch longitudinal verfolgt werden kann. Des Weiteren konnten erfolgreich Zellmarkierung mit Fluorochromen (NIR-Farbstoffe) durchgeführt, die sich aufgrund ihrer Lipophilie unspezifisch in Zellmembranen anreichern. Mit Hilfe der Fluoreszenz-Reflexions-Bildgebung (FRI) und der Fluoreszenz-mediierten Tomographie (FMT) ist eine sensitive Erfassung von Fluorochrom-markierten Zellen in vivo möglich. Die gewonnenen fluoreszenz-tomographischen Daten können dabei direkt ex vivo fluoreszenzmikroskopisch korreliert werden.



<u>Abbildung 1:</u> Darstellung anti-vaskulärer Therapieeffekte mit Hilfe der USPIO unterstützten MRT

HT1080 Fibrosarkom-Xenograft wurden mit Hilfe eines Target-spezifischen thrombogenen Peptides behandelt (b:T2w Bild, d: Δ R2* Parameterbild). Im Vergleich zur Kontrolle (a: T2w Bild, d: Δ R2* Parameterbild) zeigt sich bereits 4h nach Therapiebeginn eine drastische Reduktion der Tumorperfusion, die über der Messung der Änderung der Querrelaxationsrate (Δ R2*) quantifiziert werdend kann (aus: Perisgehl et al. Radiology 007)

3) Etablierung optischer Bildgebungsverfahren zur Tumordetektion und -charakterisierung

Optische Verfahren im Nahinfrarot-Bereich weisen eine sehr hohe Sensitiviät in für die Detektion von molekularen Tracern in vivo auf. Sowohl die planare Mehrkanal- Reflexionsbildgebung als auch die Fluoreszenz-mediierte Tomographie (FMT) als 3-dimensionales, quantitatives optisches Bildgebungsverfahren stehen der Arbeitsgruppe zur Verfügung. Zur Darstellung molekularer Marker der Tumorangiogenese konnte ein zyklisches RGD-Peptid erfolgreich and einen NIR-Fluoreszenzfarbstoff (Cy5.5) gekoppelt werden. Mit diesem Tracer ist eine nicht invasive Bildgebung der Expression von $\alpha \nu \beta_2$ -Integrinen in Tumor-Xenograft-Modellen möglich. Eine Darstellung weiterer Angiogenese – relevanter Targets (z.B. Aminopeptidase N) konnte mit Hilfe eines zyklischen NGR-Peptides durchgeführt werden, welches an Cy5.5 gekoppelt wurde. In jüngster Zeit konnte die 2. Generation eines FMT Gerätes in der Arbeitsgruppe etabliert werden. Dieses sogenannte, free space FMT' erlaubt eine optische Tomographie in vertikaler Position ohne die Verwendung von sog., index matching fluid', was eine Ko-Registrierung mit anderen Verfahren wie z.B. der MRT deutlich vereinfacht. Derzeit erfolgen erste Arbeiten zu multimodalen optischen Bildgebung in vivo.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Meier N, Bieker R, Kooijmann H, Tombach B, Mester R, Berdel W, Heindel W, Bremer C (2007) Assessment of Bone Marrow Angiogenesis in patients with Acute Myeloid Leukaemia by Contrast Enhanced MRI with clinically approved iron oxides. Radiology 242: 217-224. [IF 5,3]

Von Wallbrunn A, Höltke C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2007) In vivo imaging of integrin alphanubeta(3) expression using fluorescence-mediated tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 745-754. [IF 4,0]

Höltke C, Von Wallbrunn A, Kopka K, Schober O, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2007) A fluorescent photoprobe for the imaging of endothelin receptors. Bioconj Chem 18: 685-694. [IF 3,8]

Persigehl T, Bieker R, Matuszewski L, Wall A, Kessler T, Kooijman H, Meier N, Ebert W, Berdel W, Heindel W, Mesters R, Bremer C (2007) Early, non-invasive monitoring of anti-angiogenic tumor treatment by USPIO enhanced MRI in mice. Radiology 244: 449-456. [IF 5,3]

Kuhlpeter R, Dahnke H, Matuszewski L, Perisgehl T, von Wallbrunn A, Allkemper T, Heindel W, Schaeffter T, Bremer C (2007) R2/R2* mapping for sensing cell bound superparamagnetic nanoparticles. Radiology 245: 449-457. [IF 5,3]

Persigehl T, Matuszewski L, Kessler T, Wall A, Meier N, Ebert W, Berdel W, Heindel W, Mesters RM, Bremer C (2007) Prediction of anti-angiogenic treatment efficacy by iron oxide enhanced parametric MRI. Inv Radiol 42: 791-796. [IF 3,4]

Wall A, Persigehl T, Hauff P, Licha K, Schirner M, Müller SA, von Wallbrunn A, Matuszewski L, Bremer C (2007) Differentiation of angiogenic burden in human breast cancer xenografts using a new perfusion type optical contrast agent (SIDAG). Br Ca Res, in press. [IF 4,2]

Von Wallbrunn A, Waldeck J, Hoeltke C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2007) In vivo optical imaging of CD13/APN - expression in tumor xenografts. J Biomed Opt, in press. [IF 2,9]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Matuszewski L, Tombach B, Heindel W, Bremer C (2007) Molekulare und parametrische Bildgebung mit Eisenoxiden. Radiologe 47: 34-42. [IF 0,7]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Thoennissen NH, Schliemann C, Brunnberg U, Schmidt E, Staebler A, Stegger L, Bremer C, Schleicher C, Mesters RM, Müller-Tidow C, Berdel WE. Chemotherapy in metastatic malignant triton tumor: report on two cases. Oncol Rep. 2007, 18(4):763-7. [IF 1,6]

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-Resourcen (PET, MRT, NIRF)

Priv. Doz. Dr. G. Theilmeier, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin: Gemeinsame Nutzung von etablierten Tiermodellen; Nutzung von vorhandenen Bildgebungs-Resourcen (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 Tumortherapien; Cell tracking Studien zur Darstellung es Homings von endothelialen Progenitorzellen.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- 5 -	
Externe Rufe	W2 Ruf an die RWTH Aachen abgelehnt		
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		15	
Patente/Lizenzen	EP2006/008701	1	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 656, BMBF, EU	431.245	
Preise		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2007	25.000€
Förderdauer	07/2003-06/2008
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

Ziel der Forschungsgruppe 4 ist es, die neurobiologischen Grundlagen von Lern- und Gedächtnisdefiziten zu untersuchen. Ein besonderer Fokus liegt auf affektiven Erkrankungen.

Das Arbeitsgedächtnis ist dem Langzeitgedächtnis zeitlich vorgeschaltet. Einflüsse biologischer Faktoren auf das räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis konnten wir bei gesunden Probanden nachweisen und publizieren. Eine fMRT-Untersuchung zur Funktion des verbalen Arbeitsgedächtnisses von remittierten depressiven Patienten wurde in einer relativ großen und gut gematchten Stichprobe abgeschlossen und ausgewertet. Typische Arbeitsgedächtnisnetzwerke konnten mittels Bildgebung sichtbar gemacht werden. Bei Patienten, die nach einer depressiven Episode wieder einen normalen Stimmungszustand erreicht haben, bestehen in Abhängigkeit von der Gedächtnislast Veränderungen der Arbeitsgedächtnisnetzwerke in limbischen Arealen (Manuskript eingereicht). Analysen zum Einfluss genetischer Faktoren auf Arbeitsgedächtnisfunktionen (genomic imaging) laufen.

Zur detaillierten Erforschung des Arbeitsgedächtnisses wurde ein weiterführendes Arbeitsgedächtnisexperiment für das fMRT entwickelt. Eine Studie mit 30 gesunden Normalprobanden wurde abgeschlossen und ausgewertet, unsere Hypothesen und die Qualität des neuen Paradigmas konnten bestätigt werden. Daraufhin wurde eine Folgestudie bei akut depressiven Patienten initiiert, die zurzeit läuft und im Frühjahr 2008 abgeschlossen wird. Zur Abgrenzung zwischen anderen frontalen Funktionen und Arbeitsgedächtnisprozessen wurde im Rahmen einer Rotationsstelle eine Studie bei Patienten mit geriatrischer Depression begonnen.

Zur Funktion des Langzeitgedächtnisses, insbesondere deklarativer Lernprozesse, wurde eine weitere fMRT-Studie bei depressiven Patienten abgeschlossen. Diese befindet sich in der Analysephase.

Zur Erforschung nicht deklarativer Lernprozesse wurde ein Experiment zur klassischen Konditionierung neu entwickelt und im fMRT getestet. Die Rekrutierung läuft.

Auf dem Arbeitsgebiet Morphometrie wurden voxelbasierte Methoden und oberflächenbasierte Methoden neu etabliert. In enger Kooperation mit mehreren auswärtigen Institutionen wurden kognitive Aufgaben mit der Gehirnmorphologie korreliert und es wurden mehrere Manuskripte eingereicht. Eine oberflächenbasiert morphometrische Studie in Kooperation mit dem Laboratory of Neurolmaging in Los Angeles gibt Grund, die bisherige Publikationslage zum Hippocampus bei Depressionen kritisch zu bewerten. Eine gerade abgeschlossene Zwillingsuntersuchung zu dieser Thematik wird hier weiteren Aufschluss bringen.

Die Methodik in der Forschungsgruppe 4 wurde auf mehreren Ebenen weiterentwickelt. Auf Hardware- und Betriebsystemebene wurde das hochleistungsfähige Rechnernetz ausgebaut und funktionell optimiert. Die Automatisierung der Bildanalysen wurde durch Programmierung neuer Rechenroutinen vorangetrieben und zur breiten Anwendbarkeit gebracht. Bzgl. der Analysemethodik konnte die funktionelle Konnektivitätsanalyse (seed-regression) etabliert werden. Weiterhin sind wir nun in der Lage, auf der Basis von psycho-physiologischen Interaktionsmodellen (PPI) den Einfluss von psychologischen und physiologischen Variablen auf die Aktivierung von Hirnarealen zu berechnen. Eine Promotion zur Independent Component Analysis (ICA) konnte zeigen, dass durch ICA identifizierte Faktoren die Genauigkeit von konventionellen Analysen, die auf dem Allgemeinen Linearen Modell (GLM) basieren, verbessern.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Butler T, Pan H, Tuescher O, Engelien A, Goldstein M, Epstein J, Weisholtz D, Root JC, Protopopescu X, Cunningham-Bussel AC, Chang L, Xie XH, Chen Q, Phelps EA, Ledoux JE, Stern E, Silbersweig DA (2007). Human fear-related motor neurocircuitry. Neuroscience. 30;150(1):1-7. [IF 3,4]

Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2007). Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. J Psychiatry Neurosci. 32(6):423-9. [IF 4.1]

Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T (2007). Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. Genes Brain Behav. 6(7):672-6. [IF 4,4]

Schöning S, Engelien A, Kugel H, Schäfer S, Schiffbauer H, Zwitserlood P, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Greb RR, Lehmann W, Heindel W, Arolt V, Konrad C (2007). Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. Neuropsychologia 45(14):3203-14. [IF 3,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Kooperationen

Gemeinsames DFG-Projekt mit dem Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse des UKM 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 im IZKF-Projekt Pan3/008/07 mit dem Institut 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."

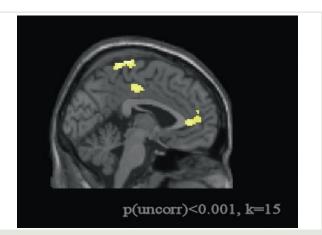


Abbildung 1: Unsere Untersuchungen mittels funktioneller MRT bei depressiven Patienten in Remission zeigen, dass Patienten auch nach Erreichen eines normalen Stimmungszustandes eine veränderte Gehirnaktivität bei Gedächtnisaufgaben haben. Hier die Mehraktivierung von Patienten gegenüber Kontrollen bei einer Arbeitsgedächtnisaufgabe.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	7 17 2
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		8
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF	1.270 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E10
Sachmittel 2007	25.000€
Förderdauer	08/2003-06/2008
Geplante Gesamtlaufzeit 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 antigenpräsentierenden Zellen.

CREM α ist transkriptionell aktiviert in T Zellen von Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (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. Wir haben erfolgreich die TATA-Box des CREM Promotors 1 mutiert und die AP-1 Bindungsstelle identifiziert. Der TATA-less Promoter 2 verfügt über mehrere SP1-Bindungsstellen, die wir ebenfalls identifiziert haben.

2. CREMa reguliert die Antigenpräsentation.

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 wir durch ChIP-Experimente bestätigt und mittels Reporter-Konstrukten auf ihre funktionelle Relevanz und Regulierbarkeit durch CREM getestet haben. Dabei haben wir eine signifikante Anreicherung für Gene gefunden, die in Antigen-Aufnahme, Prozessierung und Präsentation involviert sind. Des Weiteren haben wir eine CREM Bindungsstelle auf dem CD-86 Promoter identifiziert und charakterisiert. Ein Ausschalten der CREM- Bindungsstelle durch Mutagenese führt zu einer Verminderung der Luziferase- Aktivität und zu der Unfähigkeit von CREM, die Promotor-Aktivität zu beeinflussen. Wir generierten Dendritische Zellen (DCs) von CREM -/- Mäusen und zeigten eine verstärkte Expression von CD86 im Vergleich zu ihren Wildtyp Geschwistern. Wir haben CREM -/- Mäuse in Ova-spezifische T Zell Rezeptor transgene Mäuse gekreuzt und eine verstärkte antigen-abhängige Proliferation der T-Zellen in vitro, gefunden, die mit CREM -/- DCs kokultiviert wurden. In vivo zeigen Mäuse nach Transferexperimente mit haptenisierten -/-DCs eine vermehrte Krankheitsaktivität im Kontaktallergiemodell.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA, Nacken W, Foell D, van der Poll T, Sorg C, Roth J (2007) Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat Med 13: 1042-1049. Epub 2007 Sep 2 [IF 28,9]

Viemann D, Schmidt M, Tenbrock K, Schmid S, Müller V, Klimmek K, Ludwig S, Roth J, Goebeler M (2007) The contact allergen nickel triggers a unique inflammatory and proangiogenic gene expression pattern via activation of NF-KB and HIF-1a. J Immunol 187: 3198-3207. [IF 6,5]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2007

Tenbrock K, Juang YT, Kyttaris VC, Tsokos GC (2007) Altered Signal Transduction in SLET cells. Rheumatology (Oxford) 46: 1525-1530. [IF 4,1]

Kooperationen

1. Funktionelle Charakterisierung des S100A12 Promoters. Projektleiter Dirk Föll und Harutunyan Melkonyan, Institut für Experimentelle Dermatologie (Fö2/026/04). Die Klonierung des S100A12 Promoters 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 (Na2/009/04). 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 Leihmaniasis in CREM Mäusen (Kooperation mit Arbeitsgruppen Ehrchen und Sunderkötter).

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	1 1	
Externe Rufe	-		
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		7	
Patente/Lizenzen		1	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	41.396 €	
Preise		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2007	25.000 €
Förderdauer	07/2003 - 06/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Keine Angabe
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Molekularbiologie

[#] Seit 10.07 als Oberarzt in der Kinderklinik Aachen tätig. Projekt wird regulär beendet.

2. Rotationsprogramm - Freistellung vom Klinikdienst im Berichtsjahr

Das Rotationsprogramm für junge Mediziner bildet neben den IZKF-Forschungsgruppen eine wichtige Säule des IZKF-Nachwuchsprogramms. Es ermöglicht den in der Klinik engagierten Wissenschaftlern für eine bestimmte Zeit von ihren klinischen Verpflichtungen freigestellt zu werden und sich ganz der Grundlagen-orientierten wissenschaftlichen Arbeit im Rahmen der geförderten Forschungsvorhaben zu widmen. Die Freistellung wird mittels eines kurzen Abschlußberichtes dem Vorstand gegenüber belegt. Über 70 Mediziner haben dieses Programm bisher genutzt, davon konnten 50% in der Folge eine Habilitation abschließen.

Nach Abschluss der neuen Tarifverträge für Ärztinnen und Ärzte (TV-Ä) und Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter (TV-L) sah sich das Zentrum bei der Durchführung dieses wertvollen Nachwuchsinstrumentes einer schwierigen Problematik ausgesetzt. War es in der Vergangenheit möglich gewesen, die Vertretung in den Kliniken über IZKF-Mittel gegen zu finanzieren, mussten die Rotationskandidaten ab 2007 tatsächlich auf die Personalstellen des IZKF wechseln. Da der Vorstand sich grundsätzlich entschieden hat, die Mitarbeit in einem Rotationsprojekt für wissenschaftlich ambitionierte Ärzte wie gehabt nach TV-L zu vergüten, hat die Geschäftsführung des Zentrums eine

finanzielle Lösung mit dem Geschäftsbereich Personal gefunden, die finanzielle Härten für die Mediziner aufgrund des Tarifvertragswechsels ausgleicht. In Anerkennung der individuellen Qualifikationen und Leistungen werden Zulagen zum Wissenschaftlergehalt für die Zeit der Freistellung gewährt. Unter Berücksichtigung dieser Rahmenbedingungen wurde es notwendig, das Programm ausschließlich auf junge Mediziner (äquivalente Entgelte der Tarifstufen Ä1 1. und 2. Jahr) als Kandidaten zu begrenzen. Darüber hinaus wurde vereinbart, dass die Rotationskandidaten zusätzliche Verträge für die Ableistung von Bereitschaftsdiensten bei Wahrnehmung der opt-out-Regelung mit der Verwaltung abschließen können. Diese Dienste werden über die Kliniken abgerechnet. Die Einteilung der gesamten Arbeitszeit (einschließlich der Bereitschaftsdienste nicht mehr als 54 Stunden pro Woche) wird unter Berücksichtigung der gesetzlichen Ruhezeitregelung mit dem jeweiligen Teilvorhabenleiter abgestimmt.

Erst nach Abschluss der allgemein gültigen Regelungen für das Rotationsprogramm wurde dieses im Mai 2007 neu ausgeschrieben. Einige Personalstellen waren deshalb in der ersten Hälfte des Jahres nicht besetzt.

Rotation-			Institut / Klinik,	Freist	Freistellung	
Nr.			Forschungsvorhaben	von	bis	
Rot65	Larmann, Jan	Die Rolle der Leukozyten-Rekrutierung für das TMLeD- abhängige ventrikuläre Remodeling im Modell der Nachlast- induzierten LV-Hypertrophie	Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin	02.06	01.07	
Rot68	Dannlowski, Udo	Modulierung von Gedächtnisfunktionen durch emotionale Reize und affektive Zustände bei Gesunden und depressiven Patienten	Psychiatrie u. Psycho- therapie	10.06	09.07	
Rot69	Liersch, Rüdiger	Etablierung eines murinen Knochenmark-Transplantations- Modells in der Maus	Medizinische Klinik A, Hämatologie / Onkologie	11.06	10.07	
Rot70	Pauser, Sylvia	verlängert	Allg. Dermatologie u. Venerologie	01.07	06.08	
Rot71	Däbritz, Jan	in progress	Kinder- u. Jugendmedizin, Allg. Pädiatrie	09.07	80.80	
Rot72	Tsianakas, Athanasios	in progress	Allg. Dermatologie u. Venerologie	09.07	08.08	
Rot73	Thoennissen, Nils	Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung	Medizinische Klinik A, Hämatologie / Onkologie	09.07	04.08	
Rot74	Rauch, Astrid V.	in progress	Psychiatrie u. Psycho- therapie	10.07	07.08	

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

Diplomarbeiten				
IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss- jahr
Re2/039/07	Hausrat, Torben	Annexin A2 bei Adhäsions- und Migrationsprozessen	WWU Münster, FB Biologie	2007
FG 4	Hulst, Hanneke	Depression following mild traumatic brain injury	Vrije Universiteit Amsterdam, Netherlands, Dept. of Biol. Psychology	2007
FG 4	Van Stralen, Heleen	Mood Congruent Memory in Major Depression	Vrije Universiteit Amsterdam, Netherlands, Dept. of Biol. Psychology	2007
FG 4	Dannlowski, Udo	Amygdala-prefrontal functional connectivity during emotion processing in unipolar depression	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
ZPG1 - IFG	Marzalek, Rafael	Binding partners of neuropeptides FF and AF in spinal cord and CSF	Univ. Krakow, Dept. of Neurobiochemistry	2007
ZPG1 - IFG	Pirkl, Alexander	IR-MALDI-IT	WWU Münster, FB Physik	in progress

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Schwerpunkt 1	: Gefäßwand und	Myokard			
The1/068/04	Gillmann, Hans-Jörg	Effekte der Lektindomäne des Thrombomodulin auf die myokardiale Wundheilung	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
The1/068/04	Kaczmarek, Dominik	Wirkungen von Lidocain auf das myokardiale Remodeling	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
The1/068/04	Hubrich, Svenja	Rolle des Syndecan-4 für die Leukozyten-Endothel-Interaktion	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Mü1/004/07	Sur, Huyen	Bedeutung des Transkriptionsfaktors ATF1 für die vaskuläre Funktion	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Mü1/004/07	Steingräber, Annika	Bedeutung des Transkriptionsfaktors CREM für die vaskuläre Funktion	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Kih1/020/07	Blosa, Maren	Aktivierung von "brain-type" Na [*] -Kanälen durch Skorpionspeptide im Myokard	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Kih1/020/07	Damke, Dierk	Effekt parasympathischer Stimulation auf Arrhythmien im deltaKPQ-SCN5A knock-in Mutationsmodell des kardialen Natriumkanals mit langem QT Syndrom 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Kih1/020/07	Theis, Kathrin	Effekt des Natriumkanalblockers Flecainid auf Arrhythmien in vivo im deltaKPQ-SCN5A knock-in Mutationsmodell des kardialen Natriumkanals mit langem QT Syndrom 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Kih1/020/07 ZPG4a	Blana, Andreas	Vorhofelektrophysiologie in einem Modell des langen QT- Syndroms Typ 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Keh1/037/07	Bertling, Anne	Interaktion von Mikroorganismen mit Komponenten des Hämostase-Systems	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Schwerpunkt 2	: Entzündung und	Transplantation			
Hei2/042/04	Fehrmann, Carsten	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida	in progress	WWU Münster, FB Medizin	ja
Ka2/061/04	Geueke, Andrea	Molekulares Profil und phänotypische Analyse von enterohämorrhagischen und enteropathogenen Escherichia coli der Serogruppe 026	2007	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ra2/109/04	Schoemberg, Tobias	Biomechanische Analyse des Einflusses Gentamicin- beschichteter Implantate auf Osteomyelitis-infizierte Tibiae im Rattenmodell	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ra2/109/04	Forkel, Philipp	Einfluss Gentamicin-beschichteter Implantate auf die Osteomyelitis – eine histologische Analyse im Ratteninfektionsmodell	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ra2/109/04	Pallinger, Anja	Mikrobiologische Analysen des Einflusses Gentamicin- beschichteter Implantate auf die Osteomyelitis im Ratteninfektionsmodell	in progress	Tierhochschule Hannover, FB Veterinär-Medizin	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Ra2/109/04	Goldmann, Fania	Mikrobiologische und immunhistologische Evaluation der Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in der Therapie einer Osteomyelitis am Ratteninfektionsmodell	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ra2/109/04	Günther. Daniel	Radiologische und histomorphometrische Evaluation der Wirksamkeit Gentamicin-beschichteter Implantate in der Therapie einer Osteomyelitis am Ratteninfektionsmodell	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ra2/109/04	Große Siestrup, Michaela	Histologische Untersuchungen zur Osteoklastendifferenzierung im Verlauf einer experimentell induzierten Osteomyelitis	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Fö2/005/06	Kaiser, Thomas	Fäkales S100A12: Evaluation als Entzündungsmarker	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ge2/017/06	Aareskjold, Elin	Factors controlling regulated secretion in human endothelial cells	2007	WW Münster, FB Biologie	nein
Ge2/017/06	Pulido, Rojo	Identifizierung und Charakterisierung endothelialer SNAREs	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Kuc2/018/06	Syrieyx, Oliver	Charakterisierung des GALT nach Deletion des Chemokin- Rezeptors CCR6	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Kuc2/018/06	von Wedel, Julia	Verlauf der Infektion mit Yersinia enterocolitica in der CCR6 defizienten Maus	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Schae2/026/06	Babelova, Andrea	Einfluss von Biglycan auf die Entstehung von Glomerulosklerose und interstitieller Fibrose	2007	WWU Münster, FB Medizin u. Biologie	ja
Schae2/026/06	Moreth, Kristin	Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis	in progress	WWU Münster, FB Medizin & Biologie	ja
Stei2/027/06	Kempkes, Cordula	Rolle von ECE-1 bei neurogener Entzündung	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Stei2/027/06	Feld, Micha	Rolle von Neuropeptidrezeptoren bei Entzündung und Immunität	in progress	WWU Münster. FB Biologie	nein
Ser2/038/06	Choudhary, Chuna Ram	Oncogenic Flt3:Signaling properties and molecular mechanisms	2007	WWU Münster, FB Biochemie	nein
Si2/039/06	Werbick, Cornelia	Modulation der Invasivität von klinischen MRSA-Stämmen durch pls	2007	WWU Münster, FB Medizin	nein
Si2/039/06	Ridder- Schaphorn, Sabine	Dynamik der <i>S. aureus</i> -Besiedelung der oberen Atemwege bei jungen CF-Patienten	2007	WWU Münster, FB Medizin	nein
Si2/039/06	Wagner, Britta	Der Einfluss von Staphylokokken auf den Zelltod von humanen peritonealen Mesothelzellen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Si2/039/06	Wörmann, Cathrin	Proinflammatorische Wirkung verschiedener Isoformen von <i>S. aureus</i> Protein A <i>in vitro</i>	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Si2/039/06	Kherkheulidze, Salome	Bakterielle Invasion, α -Hämolysinfreisetzung und nachfolgende Zelltodinduktion als wichtige Virulenzfaktoren bei Staphylokokk eninfektionen an diabetischen Fußulcera	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Pap2/003/07	Neugebauer, Katja	Untersuchung zur Rolle von Syndecan-4 bei der Zytokin- abhängigen Knochen- und Knorpelzerstörung synovialer Fibroblasten bei der Rheumatoiden Arthritis	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Pap2/003/07	Pundt, Noreen	Die Rolle der PI3-Kinase-abhängigen Signalwege in der Entwicklung des Apoptose-resistenten, invasiven Phenotypes synovialer Fibroblasten in der rheumatoiden Arthritis	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Mül2/018/07	Isken, Fabienne	Epigenetische Regulation in der myeloischen Differenzierung	in progress	WWU Münster, FB Biochemie	nein
Re2/039/07	Konietzko, Vera	Interaktionen des AnnexinA2/S100A10-Komplexes mit zellulären Liganden	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Re2/039/07	Quiskamp, Nina	Annexine als Regulatoren zellulärer Motilität	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Schwerpunkt 3:	Neuromedizin				
Hen3/003/06	Hammer- schmidt, Thea	Noradrenerge Modulation neurodegenerativer Prozesse im Hippokampus	in progress	WWU Münster, FB Chemie	ja
Bud3/005/07	Broicher, Tilman	Charaterization of the T-type Ca ²⁺ curents of thalamic neurons in a rat model of absence epilepsy	2007	WWU Münster, FB Biologie	ja
Bud3/005/07	Ehling, Petra	Analyse der Funktion von Adenylatzyklasen im Thalamus	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Bud3/005/07	Kamuf, Benjamin	Analyse der thalamokortikalen und kortikothalamischen Projektion im horizontalen Hirnschnitt von Nagern	in progress	WWU Münster, FB Zahnmedizin	ja
Bud3/005/07	Pawlowski, Mathias	Die entwicklungsabhängige Expression von Schrittmacherkanälen im Thalamus	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Pan3/008/07	Enriquez- Geppert, Stefanie	Untersuchung exekutiver Kontrollfunktionen mittels MEG und fMRT	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
You3/016/06	Nattkämper, Heiner	Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die Genregulation in spinalen Motorneuronen	2007	WWU Münster, FB Medizin / Biologie	ja
You3/016/06	Gess, Burkhard	Inhibition of N-cadherin and beta-catenin function reduces axon-induced Schwann cell proliferation.	in progress	WWU Münster, FB Medizin	ja

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

Nachwuchs-/Forschungsgruppen

Nachwuchs-/For	scnungsgruppen				
FG3	Kuhlpeter, Rebecca	Strategien zur Quantifizierung Eisen-makierter Zellen mittels MRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG3	Eisenblätter, Michel	Zellmarkierungsstrategien mit Membran-affinen Cyaninfarbstoffen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG3	Kellert, Julia	Quantifizierung der SPIO - induzierten Änderung der R2* Geweberelaxationsrate mit Hilfe der MRT Relaxometrie	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG3	Häger, Florian	Darstellung der $\alpha\nu\beta\text{-Expression}$ von atherosklerotischen Plaques im ApoE-/- Modell	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG3	Waschkau, Bianca	Molekulare Bildgebung spezifischer Tumorepitope mit zielgerichteten, fluoreszierenden Tracern	in progress	WWU Münster, FB Medizin / Biologie	nein
FG 4	Bauer, Christine	Visuelles Arbeitsgedächtnis und semantische Abrufleistung bei Transsexualität	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Beizai, Pirus	Untersuchung der kognitiven Verarbeitung mittels fMRT im Geschlechtsvergleich	2007	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Lipina, Katherina	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei remittierter Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Lueg, Gero	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei akuter Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Fuchs, Anneke	Volumen und Form des Hippocampus bei akuter Depression - eine Analyse krankheitsspezifischer Einflussfaktoren	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Nebel, Christiane	Einfluss verschiedener Segmetierprotokolle auf die morphologische Bestimmung von Form und Volumen des Hippocampus	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Pachur, Christine	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei remittierter Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin	ja
FG 4	Pletziger, Eva	(vorl. Arbeitstitel) Untersuchung der kognitiven Verar-beitung mittels fMRT bei Patienten mit Transsexualität	2007	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Rehband, Irina	Voxelbasierte Morphometrie in der Gedächtnisforschung	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Röttger, Christian	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses mittels fMRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Schöning, Sonja	Einfluss neurobiologischer Faktoren auf die Funktion des Arbeitsgedächtnisses	in progress	WWU Münster, FB Psychologie,	ja
FG 4	Sehlmeyer, Christina	Aversive Konditionierung in der funktionellen MRT	in progress	WWU Münster, FB Psychologie	nein
FG 4	Pyka, Martin	Konnektivitätsanalyse und Independent Component Analysis (ICA) in der funktionellen MRT	in progress	WWU Münster, FB Biologie / OCC	nein
FG 4	Ukas, Tim	Morphologische Analysen des Hippocampus in MRT Bildern	in progress	WWU Münster, FB Medizin,	nein
FG 4	Wiedemeyer, Christian	Pilotuntersuchungen zur Independent Component Analysis (ICA) in der funktionellen MRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin,	nein
FG 4	Wortmann, Viola	Morphologie des Hippocampus bei akuten Depressionen	in progress	WWU Münster, FB Medizin,	nein
FG 4	Wulff, Leonard	Morphologische Analysen der Amygdala in MRT Bildern	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert		
FG 5	Konrad Benedyk	Transkriptionelle Regulation des CREM Promoters in blutbildenden Zellen	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja		
Schwerpunkt Ze	Schwerpunkt Zentrale Projektgruppen (Servicegruppen)						
IFG	Grote, Jens	Charakterisierung von Proteinen mittels Kopplung von Oberfläch enplasmonenresonanz und Massenspektrometrie (SPR-MS)	2007	WWU Münster, FB Chemie	nein		
IFG	El Hassan, Mogahid	Nocardia proteomics	2007	Univ. Khartoum, FB Mikrobiologie	nein		
IFG	Wang, Weiqun	Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von allergenen Proteinen in Umweltproben mittels zweidimensionaler Musteranalyse	in progress	WWU Münster. FB Chemie	nein		
ZPG4a	Aleynichenko, Elena	Intrauterines Ultraschallmonitoring der Herzfunktion	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		
ZPG4a	Liebig, Sonja Katharina	Bedeutung der Proteinphosphatase 2 und der Guanylylcyclase A für die Herzfunktion	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		
ZPG 4a	Veltrup, Ilka	Doppler-Echokardiographische Verlaufsuntersuchungen von Herzdilatation und Herzhypertrophie an zwei Beispielen: Transgener Mausmodelle mit einer herzspezifischen Überexpression von Proteinphosphatase-2A und Guanylylzyklase-A Knockouts.	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		
ZPG4a	Vogel, Mathis	EKG im Verlauf bei CREM-transgenen Mäusen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		
ZPG4a	Waldeyer, Christoph	In vivo Untersuchungen an pop-defizienten Mäusen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		
ZPG 4b	Galla, Frederick	Messung der Nierenperfusion der Maus mittel ¹⁸ F-PET	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		
ZPG 4b	Grewe, Christoph	Nicht-invasive Quantifizierung der myokardialen Perfusion der Maus	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein		

Habilitationen					
IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Venia legendi	Universität, Fachbereich	Förderung als
Fö2/005/06	Viemann, Dorothee	Role of endothelial signaling networks in inflammation	in progress	WWU Münster, FB Medizin	PL
Kuc2/018/06	Lügering, Andreas	Antagonisierung von Zytokinen und Chemokinen als therapeutisches Konzept chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	2007	WWU Münster, FB Medizin	PL
Schae2/026/06	Zeng-Brouwers, Jinyang	Molekulare Analyse und Beeinflussbarkeit der Wechselwirkungen von Biglycan mit Makrophagen bei Sepsis	in progress	WWU Münster, FB Medizin	WM
Stei2/027/06	Seeliger, Stefan	Rolle von PAR-Rezeptoren und S100 Proteinen bei Entzündung und Immunität	2008	WWU Münster, FB Medizin	WM
Stei2/027/06	Rattenholl, Anke	Proteinase-aktivierte Rezeptoren bei der Entzündung und Tumorgenese	in progress	WWU Münster, FB Medizin	WM
Lo2/017/07	Loser, Karin	Effects of Langerhans cells and regulatory T cells on cutaneous immune responses	2007	WWU Münster, FB Medizin	PL
FG 4	Engelien, Almut	Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie und Magnetoenzephalographie an psychiatrischen Patienten: Neurobiologie der Störungen von Wahrnehmung und Kognition	in progress	WWU Münster, FB Medizin	PL
FG 4	Konrad, Carsten	Gedächtnisfunktionen bei Depressionen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	PL
FG 5	Tenbrock, Klaus	Regulation des Immunsystems durch CREM	2007	WWU Münster, FB Medizin	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 vier Zentrale Projektgruppen aus den Mitteln des IZKF Münster gefördert.

Zentrale Projektgruppe 1 (ZPG1) Integrierte Funktionelle Genomik

S. Ludwig

Die IFG bietet als Dienstleistungseinheit und Technologieplattform den Wissenschaftlern modernste Methoden der Proteomik, Genomik und Bioinformatik. 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 (schräg dargestellt) werden mit interessierten Wissenschaftlern in Kooperationen bearbeitet.

Genomik:

- > Genexpressionsanalytik: Affymetrix GeneChip System 7G
- > ABI RT-PCR, TaqMan Low Density Arrays
- > RNA-Qualitätskontrolle mittels Agilent Bioanalyzer 2100 Lab-on-a-Chip Technologie (Pico, Nano)
- > Promotor-Analytik via Biochip
- > Genepix Pro 4000B Scanner zum Auslesen von Glasslides
- > Laser-Capture Mikrodissektion (P.A.L.M)
- ${\scriptstyle \rightarrow}\ {\sf Robotik}\ {\sf für}\ {\sf ELISA}\ {\sf und}\ {\sf PCR-Experimente}\ {\sf mit}\ {\sf Tecan-Roboter}$

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 Grundauswertung von Microarrays / Exon-Chips / Custom-made Chips, Erstellung von Kandidatenlisten regulierter Gene und Anfertigung eines ausführlichen Auswertungsprotokolls
- Weitergehende Auswertung von Expressionsdaten, z.B. funktionelle Charakterisierung mit GeneOntology-Bezeichnern, Gene set enrichment Analyse, Pathway Analyse, Clustering
- › Bereitstellung von Hard- und Software für Selbstauswertung (Stratagene ArrayAssist, Stratagene PathwayArchitect, Genedata Expressionist)
- > Statistische Beratung zu experimentellem Design
- > Neue und bekannte Transkriptionsfaktorbindungsstellen in Promotoren
- > Auswertung von TaqMan low-density Daten

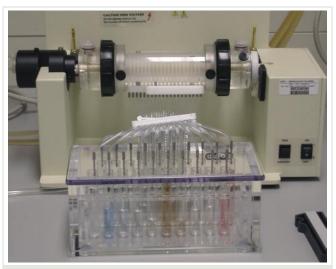


Abbildung 1: Rotofor System

Vorfraktionierung von Proteingemischen für die Sub-Proteomanalyse. Das Gerät trennt in der flüssigen Phase durch präparative isoelektrische Fokussierung (IEF)

Neuerungen im Berichtsjahr

Folgende neue Methoden und Software/Hardware wurden im Jahr 2007 neu in der IFG implementiert:

Genomik:

- > Prozessierung von Exon Arrays (Affymetrix)
- > Prozessierung von selbst gespotteten Promotor Arrays (ChIP-on-Chip)

Proteomik:

- Installierung eines Q-TOF Premier High-end Massenspektrometers mit Elektrospray- und MALDI-Quelle führt zur deutlichen Verbesserung der Messmöglichkeiten
- > Verfahren zur Trennung von Proteingemischen unter Aktivitätserhalt
- Atmosphärendruck-MALDI-Massenspektrometrie an einer Ionenfalle führt zu neuen mechanistischen Erkenntnissen für Anwendungen mit Infrarot-Lasern sowie einer Patentanmeldung (Verfahren läuft)

Bioinformatik:

- Update von Software-Versionen und Lizenzen: Stratagene PathwayArchitect 3.0
- > Neuanschaffung von Software: Stratagene ArrayAssist 5.5

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Arias-Loza P-A, Hu K, Dienesch C, König S, Mehlich A-M, Jazbutyte V, Fritzemeier K-H, Hegele-Hartung C, Neyses L, Pelzer T (2007) Both estrogen receptor subtypes, ER alpha and ER beta, attenuate cardiovascular remodeling in aldosteron-salt treated rats. Hypertension 50: 432-438. [IF 6,0]

Domagk D, Schaefer KL, Eisenacher M, Braun Y, Wai DH, Schleicher C, Diallo-Danebrock R, Bojar H, Roeder G, Gabbert HE, Domschke W, Poremba C (2007) Expression analysis of pancreatic cancer cell lines reveals association of enhanced gene transcription and genomic amplifications at the 8q22.1 and 8q24.22 loci. Oncol Rep 17: 399-407. [IF 1,6]

Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, Tenbrock T, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2007) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. Blood 109: 1265-1274. [IF 10,4]

Hoffmann S, Jonas E, König S, Preusser-Kunze A, Willbold D (2007) Nef protein of human immunodeficiency virus type 1 binds ist own myristoylated N-terminus. Biol Chem 388: 181-183. [IF 2,8]

König S, Scholzen TE (2007) Mass spectrometric monitoring of membrane processing: Neuropeptide digestion by skin cells. Biomacromol Mass Spectrom 1: 187-191. [neues Journal, noch kein IF]

König S, Kollas O, Dreisewerd K (2007) Generation of highly-charged peptide and protein ions by atmospheric pressure matrix-assisted infrared laser desorption ionization ion trap mass spectrometry. Anal Chem 79: 5484-5488. [IF 5,6]

Scholzen T, König S, Fastrich M, Böhm M, Luger T (2007) Terminating the stress: Peripheral peptidolysis of propiomelanocortin-derived regulatory hormones by the dermal microvascular endothelial cell extracellular peptidases neprylisin and angiotensin-converting enzyme. Endocrinology 148: 2793-2805. [IF 5,2]

Lasseck J, Schröer U, König S, Thanos S (2007) Regeneration of retinal ganglion cell axons in organ culture is increased in rats with hereditary buphthalmos. Exp Eye Res 85: 90-104. [IF 2,8]

Liedtke T, Naskar R, Eisenacher M, Thanos S (2007) Transformation of adult retina from the regenerative to the axogenesis state activates specific genes in various subsets of neurons and glia cells. Glia 55: 189-201. [IF 5.0]

Scobioala S, Klocke R, Kuhlmann M, Tian W, Hasib L, Milting H, König S, Eisenacher M, El-Banayosy A, Tenderich G, Michel G, Breithardt G, Nikol S (2007) Up-regulation of nestin in the infarcted myocardium potentially indicates differentiation of resident cardiac stem cells into various lineages including cardiomyocytes. FASEB J ePub ahead of print [IF 6,7]

Tessmer N, König S, Malkus U, Reichelt R, Pötter M, Steinbüchel A (2007) Heat-shock protein HspA mimics the function of phasins sensu strictu in recombinant strains of Escherichia coli accumulating polythioesters or polyhydroxyalkanoates. Microbiology 153: 366-374 [IF 3,1]

Viemann D, Schmidt M, Tenbrock K, Schmid S, Müller V, Klimmek K, Ludwig S, Roth J, Goebeler M (2007) The contact allergen nickel triggers a unique inflammatory and proangiogenic gene expression pattern via activation of NF-kB and hypoxia-inducible factor-1a. J Immunol 178, 3198-3207 [IF 6,3]

Zeller M, Levkau B, König S (2007) Protein kinase B autophosphorylation affects activity. Biomacromol Mass Spectrom 1: 179-186 [neues Journal, noch kein IF]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Keine Angaben.

Kundenstamm

Die angegebene Liste wurde auf verantwortliche Leiter beschränkt.

a) IZKF Münster

- > Dr. Wittkowski [Fö2/026/04]
- > PD Dr. Vogl [Ro2/012/06]
- > Dr. Föll [Fö2/026/04]
- > PD Dr. Tenbrock [FG5]
- > Dr. Viemann [Fö2/026/04]
- > Dr. Rattenholl [Stei2/027/06]
- > Dr. Nacken [Na2/009/04]
- > Dr. Roebrock [Ro2/012/06]
- > Prof. Dr. Roth [Ro2/012/06]
- > Prof. Dr. Müller [Mü1/004/07]> Prof. Dr. von Eiff [Keh1/037/07]
- > Dr. Löffler [Si2/039/06]
- > Prof. Dr. Schmidt [SchMA2/027/08]
- > Dr. Fabritz [Kih1/020/07]

- > PD Dr. Rescher [Re2/039/07]
- > Prof. Dr. Steinhoff [Stei2/027/06]
- > Prof. Dr. Ludwig [Lud2/032/06]
- > Prof. Dr. Schulze-Bahr [Schu1/031/07]
- > Prof. Dr. Young [You3/106/06]
- > Prof. Dr. Müller-Tidow [Mül2/096/04]
- > Prof. Dr. H. Serve [Ser2/o38/06]

b) Fakultät

- Experimentelle Ophthalmologie [Thanos]
- > Experimentelle Nephrologie [Edemir, Schlatter]
- > Frauenklinik [Stute]
- > Hautklinik [Scholzen, Roostermann]
- > Institut für Humangenetik [Dworniczak]
- > Institut für Neuropathologie [Hasselblatt]
- > Institut für Pharmakologie und Toxikologie [Seidl]
- > Klinik f. Psychiatrie u. Psychotherapie [Hohoff]
- Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde [Lanvers-Kaminsky]
- > Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin [Jürgens]
- > Klinik und Poliklinik für Neurologie [Franke, Lohmann, Nattkemper, Strecker]
- > Leibnitz-Institut für Arterioskleroseforschung (LIFA) [Böking, Lorkowski]
- Medizinische Klinik und Poliklinik A [Disselhoff, Hömme, Knop]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik B [Wetsphal]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik D [Gabriels, Pavenstädt, Preston]

c) Evtorno Instituto

- Institut für Biochemie, WWU Münster
- > Institut für Mikrobiologie, WWU Münster
- > Institut für Botanik, WWU Münster
- > Institut für Pharmakologie, Bio- und Phytochemie, WWU Münster
- > Institut für Zoophysiologie, WWU Münster
- > Institut für Biochemie, WWU Münster
- > Pharmazeutische & Medizinische Chemie, WWU Münster
- > Experimentelle Radiotherapie, Universität Tübingen
- > Institut für Zoologie, Universität Osnabrück
- > National Diagnostics Center, Ireland
- > Institut für Biologie, Universität Marburg
- > Zentrum für Pathologie, Köln
- > Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universität Köln
- Orthopädische Rheumatologie, Orthopädische Klinik der FAU Erlangen-Nürnberg
- > Max Planck Institut für Züchtungsforschung, Köln
- > Institut für Dermatologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- > Institut für Biologie, Lehrstuhl für Genomforschung, Bielefeld
- > Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie, Kiel
- Klinik für Dermatologie und Venerologie, Rostock
 Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie, Köln
- > Institut für Biologie, Freiburg
- > Institut für Biologie, Aachen
- Fachklinik Hornheide
- > Institut für Pathologie, Universität Ulm
- > LIFAS

d) Industrie

- > Arrows Biomedical GmbH, Münster
- > Eco GmbH, Köln
- > Evonik Degussa GmbH, Frankfurt
- Friesland Foods, Deventer, NL
- > GE Healthcare Europa GmbH
- > SIRS Lab GmbH, Jena

Aus den Einnahmen der IFG wurden zusätzliches Personal (1 MTA und 1 Student. Hilfskraft) sowie generelle Servicekosten wie Wartungsverträge, Reparaturkosten und Verbrauchsmaterialien finanziert.

Daten des Forschungsvorhabens *					
Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	21 25 25 6			
IZKF Publikationen 2007		13			
Patente/Lizenzen		-			
Erlöse (netto)		225.000 €			
Workshops et al. 2007	4 th Conference on Si	ngle Cell Analysis			
Industriekooperationen		27.330 €			

IZKF Förderung	
Personal	4 E13, 3 E9, 1 E6/2
Sachmittel 2007	0 €
Förderdauer	06/2001-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	IZKF Münster, Zentrale Mittel
Fachgebiet	Funktionelle Genomik

Methodenentwicklung Teilvorhaben Z2 - SCHLUSSBERICHT Entwicklung eines genomischen Oligonukleotid-Arrays für die funktionelle Systembiologie C. Müller-Tidow

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 dieses 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 posttransla-

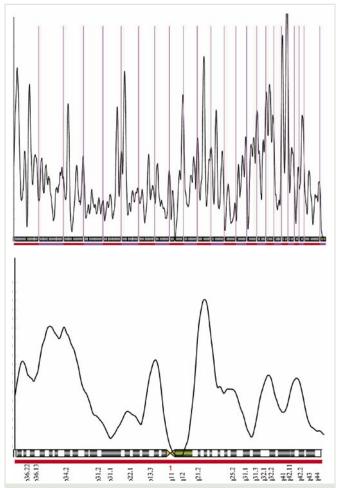
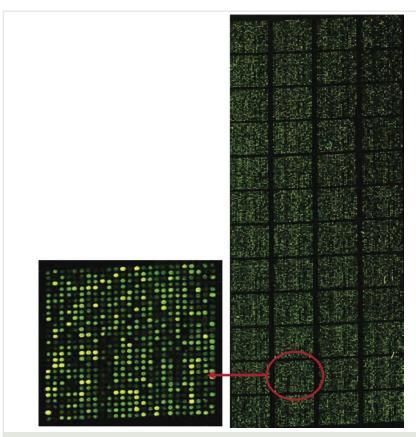


Abbildung 1: Chromosomale Verteilung der genomischen Sonden.

(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.

tionale Histonmodifikationen ausgelöst darstellen. Damit bilden genomische Arrays einen vielfältig nutzbaren Ansatz, um systembiologische Forschung in verschiedensten Forschungsgebieten zu betreiben.



<u>Abbildung 2:</u> Beispielarray: Das Spotten der Arrays erfolgt durch das Netwerk 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.

Normal

Abbildung 3: Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

In diesem Experiment wurde DNA von einem Bronchialkarzinom und von korrespondieredendem Lungengewebe mittels MeDIP analysiert. Die Multidimensionale Skalierung erfolgte aufgrund einer Class Comparision 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.

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 zeigt die Verteilung der genomischen Oligonukleotide über das gesamte Genom sowie als Ausschnitt über Chromosom 1.

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 die nachfolgende Abbildung 2:

Reproduzierbarkeit der Ergebnisse

Um die Reproduzierbarkeit zu analysieren, führten wir Methyierungsanalysen 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.

Bisherige Applikationen

Der Oligonukleotidarray hat bereits in verschiedenen Arbeitsgruppen am IZKF und anderen Gruppen der medizinischen Fakultät Anwendung gefunden. Dabei wurden Untersuchungen zu Transkriptionsfaktorbindungsstellen, zu Histonmodifikationen und zu globalen Methylierungsmustern durchgeführt. Erste Publikationen zur ChIP-Chip Technologie sind innerhalb der Fakultät bereits entstanden, weitere befinden sich in Vorbereitung.

Die Oligonukleotidarrays bilden darüber hinaus bereits die Grundlage für gestellte Anträge bei der DFG, der Deutschen Krebshilfe und anderen Stiftungen, die bereits positiv beschieden wurden.

Zum Abschluss der Implementierungsphase veranstaltete die IFG einen gut besuchten Workshop, der die Mitglieder des IZKF und der Medizinischen Fakultät über die Anwendungsmöglichkeiten informierte.

Publikationen

Hoemme C, Peerzada A, Behre G, Wang Y, McClelland M, Nieselt K, Zschunke M, Disselhoff C, Agrawal S, Isken F, Tidow N, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2008) Chromatin modifications induced by PML-RARalpha repress critical targets in leukemogenesis as analyzed by ChIP-Chip. Blood 111: 2887-2895. [IF 10,4]

IZKF Förderung	
Personal	- (Ergänzung durch IFG)
Sachmittel 2007	80.000 €
Oligonukleotide 2006	100.000 €
Laufzeit	07/2006-12/2007
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik A

Zentrale Projektgruppe 2 (ZPG2) **Transgene Tiermodelle**

I. Brosius

The main aim of this project is to provide researchers with transgenic animal model, 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 generated 129SV x C57Bl6 hybrid ES cell line with the very high potency for the germ-line transmission. This line was used for all KO projects we have performed. In 2007 we have generated several transgenic and KO mouse lines, and performed "in vitro" fertilization and embryo transfer experiments.



Abbildung 1: Pronucleus injection.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Khanam T, Rozhdestvensky TS, Bundman M, Galiveti CR, Handel S, Sukonina V, Jordan U, Brosius J, Skryabin BV (2007) Two primate-specific small non-protein-coding RNAs in transgenic mice: neuronal expression, sub cellular localization and binding partners. Nucleic Acids Res 35: 529-39. [IF 6,3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Huchon D, Chevret P, Jordan U, Kilpatrick CW, RanwezV, Jenkins PD, Brosius J, Schmitz J (2007) Multiple molecular evidences for a living mammalian fossil. Proc Natl Acad Sci U S A 104:7495-7499. [IF 9,6]

Kriegs JO, Churakov G, Jurka J, Brosius J, Schmitz J (2007) Evolutionary history of 7SL RNA-derived SINEs in Supraprimates. Trends Genet 23: 158-161. [IF 9,9]

Krull M, Petrusma M, Makalowski W, Brosius J, Schmitz J (2007) Functional persistence of exonized mammalian-wide interspersed repeat elements (MIRs). Genome Res 17: 1139-45. [IF 10,3]

Kundenstamm

1. List of the transgenic mice 2007

- PTGM nCre: Dr. Thomas Weide (Innere Med. D Molekulare Nephrologie)
- > GF-IL17: Dr. Marcus Müller (Klinik für Neurologie)
- STOP-ATF4: Prof. Müller, Jan Schulte (Institut für Pharmakologie und Toxikologie Domagkstr. 12)
- Super Tie2-FLAG-GC-A: Prof. Kuhn (Universität Würzburg, Physiologisches Institut Röntgenring 9, 97070 Würzburg)
- > PBSIISK(+)-CAG-CAT: Dr. Moritz Bünemann (Department of Pharmacology, Versbacherstr. 9, 97078 Wuerzburg)
- VA-CREM alpha/CD2: Dr. Tenbrock (Inst. für Exp. Dermatologie Röntgenstr. 21)

2. List of the KO/chimaeric mice or targeted ES cell lines 2007

- > We have successfully generated numerous 100% chimaeric mice for the CD163 KO: Dirk Foell, MD (Department of Pediatrics UKM, Albert-Schweitzer-Str. 33)
- > We have generated several high % chimaeric mice for the KIBRA KO: Prof. Pavenstädt (Medizinische Klinik und Poliklinik D, UKM Albert-Schweitzer-Str. 33)
- > We continue to perform the "knock-in" experiments for the cyclin A1 gene: Prof. Dr. C. Müller-Tidow (Medizinische Klinik A, Hämatologie und Onkologie, Domagkstr. 3)
- > We have successfully generated several 100% chimaeric mice for the LASP KO: PD Dr. Elke Butt-Doerje (Universitätsklinik Würzburg, Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Grombühlstr. 12, 97080 Wuerzburg)

3. "in vivo" fertilization experiments performed in 2007

N Nos lem -/- KO mice: M. Hermes (Inst. für Molekulare Neurologie, Mendelstr. 7)

4. Embryo transfer experiments performed in 2007

TRESK-1KO (C3H): Prof. E. Wischmeyer (Physiologisches Institut der Universität Würzburg, Lehrstuhl II Roentgenring 9, 97070 Würzburg)

Aus den Einnahmen der IFG wurden zusätzliches Personal (2 Student. Hilfskräfte), Tierhaltungskosten und zusätzliche Sachmittel finanziert.

Daten des Forschungsvorhabens *				
Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	5 3 4		
IZKF Publikationen 2007		1		
Patente/Lizenzen		-		
Erlöse (netto)		29.854		
Workshops et al. 2007		Keine		
Industriekooperationen		Keine		

IZKF Förderung	
Personal	2 E9
Sachmittel 2007	15.000 €
Förderdauer	06/1996-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulargenetik

Zentrale Projektgruppe 4a (ZPG4a) - Elektrophysiologie Kleintierphänotypisierung – Elektrophysiologie und funktionelle Echokardiographie

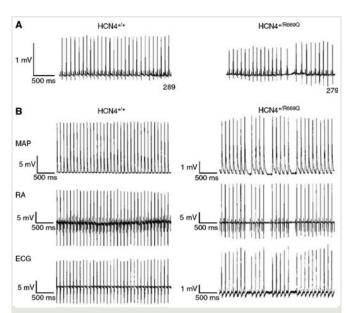
Für die Untersuchung der funktionellen Bedeutung molekularer Veränderungen auf die Funktion des Organismus sind genetisch manipulierte Kleintiermodelle wesentliche Hilfsmittel. Da die unaufhörliche Kontraktion des Herzens seine Funktion wesentlich beeinflusst, sind Untersuchungen am Herzen wesentlich auf in-vivo-Messungen von elektrischen und elektrophysiologischen Veränderungen einerseits und hämodynamisch-kontraktilen Veränderungen andererseits angewiesen, die sich gegenseitig bedingen. Die ZPG4a stellt mit EKG, telemetrischer Langzeit-Überwachung von EKG und Blutdruck, elektrophysiologischer Untersuchung am schlagenden Mausherzen und Kleintier-Echokardiographie diese Untersuchungen im IZKF standardisiert auf international kompetitivem Niveau zur Verfügung. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene standardisierte Belastungs- und Trainingsprogramme entwickelt, um die Herzfunktion unter Belastung und nach Training untersuchen zu können. Die Techniken werden, vor allem für die Expertise bei den funktionellen Untersuchungen und für die elektrophysiologischen Techniken, neben der Beteiligung an IZKF-Projekten und der Einbindung in den SFB 656 zunehmend von international renommierten externen Partnern angefragt: So ist eine größere externe Arbeit mit Beteiligung der ZPG4a im EMBO Journal angenommen (Abb. 1), eine weitere Untersuchung, die gemeinsam mit internationalen und lokalen Partnern durchgeführt wird und Grundlage für ein laufendes IZKF-Projekt ist (Kirchhefer / Fabritz, gefördert ab 1.1.2007), steht kurz vor der erneuten Einreichung. Die ZPG4a ist seit 2007 an der "European North-American Atrial Fibrillation Research Alliance" der Fondation LeDucq beteiligt, die molekulare Ursachen von Vorhofflimmern untersucht.

Ab Frühjahr 2008 wird der ZPG4a ein aus Mitteln des BMBF (Kompetenznetz Vorhofflimmern) angeschafftes hochauflösendes epikardiales Aktivierungsmappingsystem am schlagenden Mausherzen zur Verfügung stehen. Erste Messungen in Münster sind bereits im Rahmen der LeDucq- und AFNET-Kooperationen erfolgt. Während ähnliche Systeme an einigen Orten weltweit für die Untersuchung der elektrischen Aktivierung der Herzkammer bei Mäusen eingesetzt werden, ist die Anwendung eines solchen Systems auf den Maus-Vorhof beinahe ein Alleinstellungsmerkmal der ZPG4a. In der ZPG4a soll dieses System in Kooperation mit internationalen Partnern etabliert und weiterentwickelt werden. Über Kontakte im SFB 656 werden gemeinsam mit Mitarbeitern aus der mathematischen Fakultät Algorithmen zur Analyse der Echokardiographiedaten und der Automatisierung der EKG-Analysen entwickelt. Wir entwickeln Techniken für eine lokale Ultraschall-gesteuerte Applikation von Pharmaka, Genvektoren und Zellen bei der Maus. Bedingt durch die geförderten Forschungsvorhaben besteht Interesse, die Methoden der ZPG4a auf den Vorhof anzuwenden.

Neuerungen im Berichtsjahr

Die ZPG 4a erweitert in Absprache mit den Kunden und Nutzern weiter die vorhandenen Methoden, die vor allem dem kardiovaskulären Schwerpunkt zur Verfügung gestellt werden. Um die funktionellen Auswirkungen spezifischer genetischer Veränderungen zu erfassen, hat die Gruppe folgende Techniken entwickelt und weltweit erstmalig standardisiert angewandt:

- (1) Die echokardiographische Quantifikation von Vorhofgröße und Vorhoffunktion
- (2) die funktionelle und morphologische Untersuchung des rechten Ventrikels
- (3) die elektrophysiologische Untersuchung am isolierten, schlagenden Mausherzen
- (4) die Quantifizierung von Herzfrequenzvariabilität und chronotroper Kompetenz und



<u>Abbildung 1:</u> A: Sinuspausen bei wachen, telemetrisch im EKG überwachten Mäusen mit heterozygoter knock-in-Expression der R669Q-Mutation im HCN4-Gen.

B: Sinuspausen im isolierten, nach Langendorff perfundierten Mausherzen von R669Q-HCN4 +/- Mäusen. Diese Tiere weisen keine cAMP-Bindungsstelle im HCN4-Kanal auf. Interessanterweise hat dies nicht den erwarteten Effekt auf die Herzfrequenzregulierung unter Belastung, aber verursacht Pausen. Diese Untersuchungen erfolgten in Kooperation mit dem Forschungszentrum Jülich (AG Professor Kaupp) und wurden kürzlich publiziert (Harzheim D, et al. EMBO J, epub 2008).

(5) standardisierte Belastungs- und Trainingsprotokolle. Die Techniken werden nicht nur lokal von den langjährigen Partnern im IZKF und in der Fakultät, sondern auch von nationalen und internationalen Kooperationspartnern genutzt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Kirchhof P, Klimas J, Fabritz L, Zwiener M, Jones LR, Schäfers M, Hermann S, Boknik P, Schmitz W, Breithardt G, Kirchhefer U, Neumann J (2007) Stress and high heart rate provoke ventricular tachycardia in mice expressing triadin. J Mol Cell Cardiol 42: 962-971. [IF 4,2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener HC, Goette A, Hindricks G, Hohnloser S, Kappenberger L, Kuck KH, Lip GY, Olsson B, Meinertz T, Priori S, Ravens U, Steinbeck G, Svernhage E, Tijssen J, Vincent A, Breithardt G. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J 2007;28:2803-2817. [IF 7,2]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- > Müller / Schmitz (Mü1/004/07)
- > Kirchhefer / Fabritz (Kih1/020/07)
- > Pavenstädt (Pa1/011/08)
- > Nikol / Schäbitz (Nik1/032/08)
- > ZPG4b (M Schäfers)

b) Fakultät

- > Eckhardt Büssemaker, Medizinische Klinik D (bewilligtes IMF-Projekt)
- > Rainer Klocke, Medizinische Klinik C, UKM
- Hans Schöler u. Mitarbeiter, MPI für Molekulare Biomedizin, Münster

- > SFB 656 "MoBil"
- > Xiao Jiang, Institut für Informatik, WWU Münster
- > Christian Pott, Medizinische Klinik C, UKM (bewilligtes IMF-Projekt)
- > Stefan Klotz, Klinik und Poliklinik für THG-Chirurgie

c) Externe Institute

- > Institut für Pharmakologie, Universität Halle (ehem. IZKF-Mitglieder)
- Institut für Pathophysiologie, Universität Essen (ehem. IZKF-Mitglied, SFB 656-Mitglied)
- Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg (ehem. IZKF-Mitglied)
- > Klinik für Kardiologie, Universität Würzburg
- > Nationales Genomforschungsnetz: German Mouse Clinic, gsf, München
- > Institut für Inhalationsbiologie, gsf, München
- > Institut für biologische Informationsverarbeitung, Forschungszentrum lülich
- > Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie I, Universität Würzburg
- > Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Göttingen
- > Department of Physiology, University of Maastricht, Niederlande
- > Akademisch Medisch Centrum, Universität Amsterdam, Niederlande
- > Charité Universitätsmedizin, Standort Berlin-Buch / MDC
- Charité Universitätsmedizin, Center for Cardiovascular Research, Berlin-Mitte

d) Industrie

- Cardiovascular Therapeutics Inc.

Aus den Einnahmen wurden EKG-Transmitter für das telemetrische System angeschafft.

Daten des Forschungsvorhabens *				
Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	5 7 13 1		
IZKF Publikationen 2007		1		
Patente/Lizenzen		-		
Erlöse (netto)		10.800 €		
Workshops et al. 2007		keine		
Industriekooperationen		k.A.		

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E9, 1 Wiss. HK
Sachmittel 2007	4.000 €
Förderdauer	06/2004-06/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie u. Angiologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Kardiologie

Zentrale Projektgruppe 4a (ZPG4a) - Spezielle Ultraschalldiagnostik Kleintierdiagnostik - Funktionelle Phänotypisierung in vivo

J. Stypmann

Seit 1999 steht die spezielle Ultraschalldiagnostik der ZPG IVa allen IZKF Mitgliedern, der Fakultät sowie externen Kooperationen auf höchstem wissenschaftlichem Niveau zur funktionellen in-vivo-Charakterisierung von Kleintieren zur Verfügung. Schwerpunktmäßig können die kardio-vaskuläre Phänotypisierung von Mäusen vom Embryo bis zum erwachsenen Alttier, aber auch inflammatorische und onkologische Fragestellungen untersucht werden. Methodisch steht dazu ein Ultraschallgerät (VEVO 770, Fa. VisualSonics) mit hochfrequenten Schallköpfen und einer temporalen Auflösung bis zu 1000 frames per second mit minimaler räumlicher Auflösung bis 35 µm zur Verfügung. Genetisch manipulierte Mausmodelle mit akutem oder chronischem Myokardschaden, Tumor- oder Angiogenesekonstrukte können state-of-the-art im kurz- und langfristigen Verlauf unter Trainings- bzw. Stressbedingungen charakterisiert werden. Die Anwendung von Ultraschallkontrastmitteln eröffnet darüber hinaus Therapiemöglichkeiten und Untersuchungen zum molekularen Imaging und zum Cell Trafficking. Enge inhaltliche Vernetzungen bestehen mit dem SFB 656 (MoBil), zum EIMI, der ZPG 4b und im IZKF.

Neuerungen im Berichtsjahr

Die sonographischen und echokardiographischen Methoden zur Untersuchung von Kleintieren stehen unverändert wie im letzten Bericht dargelegt zur Verfügung. Eine erhebliche personelle, methodische und apparative Stärkung der Möglichkeiten der speziellen Ultraschalldiagnostik in der ZPG 4a des IZKF Münster ist durch die Berufung von Professor Dr. Klaus Tiemann auf die Lancier-Stiftungprofessur für Cardiovaskuläres Imaging zu erwarten und wird organisatorische Umstrukturierungen im Sinne einer weiteren Spezialisierung auf eine verbesserte Bildgebung nach sich ziehen. Neuerungen im Bereich der Ultraschalltechnologie mit digitalen Sektorschallköpfen und z.B. "second harmonic imaging" im Rahmen der Entwicklung der nachfolgenden Gerätegeneration für das VEVO 770 werden verbesserte Untersuchungsalgorhythmen zur Detektion von Endokardgrenzen und von Ultraschallkontrastmitteln erlauben. Es wurde im Berichtszeitraum methodische Grundlagenarbeit zur Verbesserung der Triggerung auf

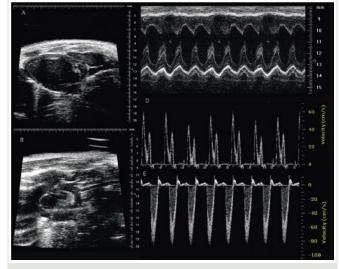


Abbildung 1: Echokardiographie bei der Maus:

(A) parasternal lange Herzachse (D) Mitralklappeneinstrom
(B) Aortenbogen (E) Aortenklappenausstrom

(C) M-Mode

EKG und Atmung geleistet. Grundlagen zur 3D-Rekonstruktion muriner Organe aus Ultraschallbildern wurden erarbeitet. Erste methodische Ansätze zur lokale ultraschallvermittelten Freisetzung und Therapie mit Pharmaka erscheinen erfolgversprechend. Auf der Grundlage von Basisarbeiten aus dem IZKF und des SFB 656 wurden Genvektoren und Imaging der Zellmigration bei der Maus getestet. Perspektivisch könnte dieser methodische Ansatz eine selektive ultraschallvermittelte Applikation von viralen oder nicht-viralen Genvektoren mit regionaler Expression z.B. in der Vorderwand der Aorta oder im Bereich der Vorderwand des linken Ventrikels zu ermöglichen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Ghanem A, Troatz, C, Elhafi N, Dewald O, Heeschen C, Nickenig G, Stypmann J, Tiemann K (2007) Quantitation of Myocardial Borderzone using 3-D-Echocardiography after Chronic Infarction in Rats - Incremental Value of low-dose Dobutamine. Ultrasound Med Biol. 34: 559-566 [IF 2,0]

Lang N, Hermann S, Hold S, Mienkina M, Stegger L, Stypmann J, Schober O, Schafers M, Schafers KP, Schmitz G (2007) Hybrid 3D Sono/PET in a mouse. Eur J Nucl Med Mol Imaging; 282: 1706-7 [IP 4,0]

Spira D, Stypmann J, Tobin DJ, Petermann I, Mayer C, Hagemann S, Vasijeva O, Günther T, Schüle R, Peters C, Reinheckel T (2007) Cell type - specific functions of the lysosomal protease Cathepsin L in the heart. J Biol Chem 282:37045-52 [IP 5,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Milberg P, Hilker E, Ramtin S, Cakir Y, Stypmann J, Engelen MA, Monnig G, Osada N, Breithardt G, Haverkamp W, Eckardt L (2007) Proarrhythmia as a Class Effect of Quinolones: Increased Dispersion of Repolarization and Triangulation of Action Potential Predict Torsades de Pointes. J Cardiovasc Electrophysiol 18:647-654 [IP 3,3]

Wohlschlaeger J, Schmitz KJ, Palatty J, Takeda A, Takeda N, Vahlhaus C, Levkau B, Stypmann J, Schmid C, Schmid KW, Baba HA (2007) Roles of cyclooxygenase-2 and phosphorylated Akt (Thr308) in cardiac hypertrophy regression mediated by left-ventricular unloading. J Thorac Cardiovasc Surg 133:37-43 [IP 3,6]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- > Kopka / Schäfers (Ko1/031/04)
- > Boknik / Gergs / Neumann (Bo1/101/04)
- > Müller-Tidow (Mül2/096/04)
- > Theilmeier / Herzog (The1/068/04)

b) Fakultät

- > Sigrid Nikol / Rainer Klocke, Medizinische Klinik C, UKM
- > SFB 656 "MoBil"

c) Externe Institute

- Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
- Nationales Genomforschungsnetz: German Mouse Clinic, München
- Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie I, Universität Würzburg
- > Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Göttingen
- > Anatomisches Institut, Universität Kiel
- Department of Medical Physiology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands
- Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Daten des Forschungsvorhabens *			
Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	4 2 7	
IZKF Publikationen 2007		3	
Patente/Lizenzen		-	
Erlöse (netto)		0 €	
Workshops et al. 2007		keine	
Industriekooperationen		k.A.	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2
Sachmittel 2007	4.000 €
Förderdauer	06/2004-06/2008
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 targetspezifischer Tracer – eine hoch selektive und spezifische molekulare Bildgebung ermöglicht.

In 2007 wurden mit verschiedenen IZKF-Partnern etwa 450 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 18F-FDG quantifiziert. Andere eingesetzte Tracer waren u.a. Fluorid (18F), das zur Darstellung des Knochenstoffwechsels sowie zur quantitativen Nierenfunktionsdiagnostik eingesetzt wurde (weltweit erstmals Transfer dieser Diagnostik in die Maus), 11C-HED zur Darstellung der sympathischen Innervation sowie 13N-NH3 und H2150 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.

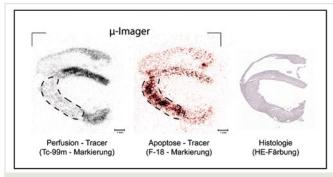


Abbildung 1: Hochauflösende digitale Autoradiographie (µ-Imager) eines Mausherzens (horizontale Langachse) 3 h nach Ischämie/Reperfusion der LAD und in-vivo Applikation von zwei Radiotracern. Aus den gemessenen Daten eines Gewebsschnitts lassen sich die einzelnen Tracerinformationen auftrennen. Hier: Der Perfusionstracer (links) erlaubt die Bestimmung der area-at-risk (gestrichelte Linie), in der sich der experimentelle Apoptose-Tracer (mitte) deutlich anreichert.

Neuerungen im Berichtsjahr

Im Jahr 2007 wurde die molekulare Bildgebung mittels target-spezifischer Radiotracer in der ZPG 4b um die digitale Autoradiographie erweitert. Der aufgestellte Micro-Imager (Biospace Lab, Frankreich) ermöglicht eine äußerst hochauflösende (15 µm) und sensitive Messung der Tracerverteilung in Gewebeschnitten, die auch quantifiziert werden kann. Die notwendigen Protokolle wurden 2007 bereits weitgehend etabliert. Die Bereitstellung dieser Technik ermöglicht nicht nur die quantitative Messung molekularer Tracer in kleinsten Organstrukturen, sondern die erzeugten Bilddaten können mit histologischen Daten (z.B. Immunhistologie) korreliert werden (Abbildung 1, rechts, HE-Färbung), was besonders wertvoll für die Verifikation der Targetspezifität ist. Durch die Entwicklung geeigneter Protokolle ist es nun möglich die Verteilung verschiedener Radiotracer in einem einzelnen Gewebsschnitt zu separieren und abzubilden (Abbildung 1, links u. mitte). Damit lassen sich mehrere molekulare / funktionelle Parameter in einem experimentellen Setup erfassen. Nach der Etablierungsphase (2007) steht diese innovative Technologie nun im Rahmen der ZPG 4b für die molekulare Bildgebung zur Verfügung.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2007

Breyholz HJ, Wagner S, Levkau B, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2007). A 18F-radiolabeled analogue of CGS 27023A as a potential agent for assessment of matrix-metalloproteinase activity in vivo. Q J Nucl Med Mol Imaging. 51: 24-32. [IF 2,1]

Kirchhof P, Klimas J, Fabritz L, Zwiener M, Jones LR, Schäfers M, Hermann S, Boknik P, Schmitz W, Breithardt G, Kirchhefer U, Neumann J (2007). Stress and high heart rate provoke ventricular tachycardia in mice expressing triadin. J Mol Cell Cardiol 42: 962-71. [IF 4,9]

Lang N, Hermann S, Hold S, Mienkina M, Stegger L, Stypmann J, Schober O, Schäfers M, Schäfers KP, Schmitz G (2007). Hybrid 3D Sono/PET in a mouse. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 34: 1706-7. [IF 4,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2007 (Auswahl)

Büther F, Stegger L, Dawood M, Range F, Schäfers M, Fischbach R, Wichter T, Schober O, Schäfers KP (2007) Effective methods to correct contrast agent-induced errors in PET quantification in cardiac PET/CT. J.Nucl.Med. 48: 1060-1068. [IF 5,0]

Stegger L, Lipke CS, Kies P, Nowak B, Schober O, Buell U, Schäfers M, Schaefer WM (2007) Quantification of left ventricular volumes and ejection fraction from gated 99mTc-MIBI SPECT: validation of an elastic surface model approach in comparison to cardiac magnetic resonance imaging, 4D-MSPECT and QGS. Eur.J.Nucl.Med.Mol.Imaging. 34: 900-909. [IF 4,0]

Wagner S, Breyholz HJ, Law MP, Faust A, Höltke C, Schröer S, Haufe G, Levkau B, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2007) Novel fluorinated derivatives of the broad-spectrum MMP inhibitors N-hydroxy-2(R)-[[(4-meth oxyphenyl)sulfonyl](benzyl)- and (3-picolyl)-amino]-3-methyl-butanamide as potential tools for the molecular imaging of activated MMPs with PET. J.Med.Chem. 50: 5752-5764. [IF 5,1]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- > C. Bremer [FG 3]
- > K. Kopka [Ko1/031/04]
- > C. Müller-Tidow [Mül2/018/07]
- > M. Stelljes [ZPG 4b]
- > J. Stypmann, P. Kirchhof [ZPG4a]
- > T. Kessler, R. M. Mesters [Kess2/023/04]

b) Fakultät

- > Experimentelle Neurologie [Heneka, Reilmann, Schäbitz]
- Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Pädiatrische Hämatologie/Onkologie [Hotfilder]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik C [Nikol]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik D [Schlatter, Gabriëls]
- > Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Allg. P\u00e4diatrie [Seeliger]
- Klinik und Poliklinik für Chirurgie [Vohwinkel]

c) Externe Institute

- > Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, WWU [Sindermann]
- > Institut für Pathophysiologie, Universität Duisburg-Essen [Levkau]
- Kardiologie, Universität Würzburg [Pelster]
- > Physik V, Universität Würzburg [Jakob]
- Herz- und Kreislaufphysiologie, Universität Düsseldorf [Schrader]
- > K.Tiemann, Kardiologie, Universität Bonn [Tiemann]
- > Neurologie, Charite Universität Berlin [Wunder]

Die Einnahmen werden für Wartung und Reparaturen verwendet.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	6 9 7 3	
IZKF Publikationen 2007		3	
Patente/Lizenzen		-	
Erlöse (netto)		4.260 €	
Workshops et al. 2007		keine	
Industriekooperationen		k.A.	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13, 1 E9
Sachmittel 2007	23.000 €
Förderdauer	06/2004-12/2008
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.

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-Massenspektro- meter (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
Ultimate vollintegrietes 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
Tandem-Massenspektrometer MALDI / API Q-TOF Premiere Quadrupole Time of Flight	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-0269-2007
Fluorescence Molecular Tomographic Imaging System	FG3	Prof. Dr. C. Bremer bremerc@uni-muenster.de	LA-0272-2007
Micro Imager M40	ZPG 4b	Prof. Dr. M. Schäfers schafmi@uni-muenster.de	LA-0268-2007

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
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 M steinho@uni-muenster.de	LA-213-2003
Gel-Print Workstation (MWG Biotech)	Physiologie	L. Albermann Alberml@uni-muenster.de	LA-086-1998

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Centro Universelles Mikroplatten-Luminometer	Exp. Dermatologie	PD Dr. C. Kerkhoff Kerkhoc@uni-muenster.de	LA-212-2003
Fluorometer (Messung von Ca2+-Signalen, Kon-formations- 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 Biolmaging 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
Hybridisierungsofen (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 Thermocyler 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
Pulsfeldelekrophoresegerät (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 (Amaxa GmbH) zum DNA Transfer in Nukleus per Elektroporation	Physiologie II	Prof. Dr. H. Oberleithner Oberlei@uni-muenster.de	LA-196-2002
Nucleofector (Amaxa GmbH)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-212-2003
Genepix 4000B Scanner	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-0257-2006
Eppendorf Concentrator System	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-0262-2006
GeneChip Autoloader für den GeneChip Scanner	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-0274-2007
BIO-RAD MicroPulser	Inst. für Med. Mikrobiologie	Fr. Dr. C. Heilmann heilmac@uni-muenster.de	LA-0275-2007
Eppendorf Zentrifuge 5424 mit Kitrotor	ZPG1, IFG	H. Stegemann HStege@uni-muenster.de	LA-0264-2007

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

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
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) incl. Imaging System	Innere Medizin D	Prof. Dr. R. Schaefer Schaefe@uni-muenster.de	LA-113-1998
Laser-Scan-Mikroskop (Leica) mit Mikroinjektionseinrichtung	Med. Physik u. Bio- physik	Prof. Dr. R. Peters Petersr@uni-muenster.de	IZKF-SthL-95-5
Inverses Fluoreszenzmikroskop (Leica)	Exp. Ophthalmolo- gie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos Solon@uni-muenster.de	LA-135-1999
Stereo-Fluoreszenzmikrokop 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 (Reichelt)	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 2007 auf insgesamt 4.345.400 €. Davon wurden 67.200 € als Anteil des IZKF zum Unterhalt und weiteren Aufbau der Patent- und Verwertungsagentur Clinic Invent (Vgl. Technologietransfer) aufgewendet. Auch bei Neuausschreibung der Forschungsgruppe "Systembiologie" ergab sich kein kompetitives Bewerberfeld, so dass diese Forschungsgruppe nicht besetzt wurde. Außerdem fällt der Prozentsatz der Nachwuchsförderung an der Gesamtfinanzierung durch verzögerte Ausschreibung des Rotationsprogramms (siehe Abschnitt D2) geringer aus.

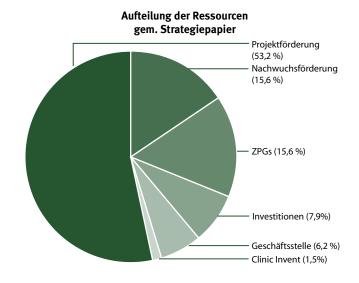
Kosten nach Programmen (in TEUR)				
Projektförderung	Personal WM	1.166,9		
	Personal NWM	565,4		
	Verbrauch	577,5		
Nachwuchsförderung	Forschungsgruppen	425,8		
	Rotation	254,2		
ZPGs	Personal	543,3		
	Verbrauch	134,1		
Investitionen		342,1		
Geschäftsstelle / ZM		268,9		
Clinic Invent		67,2		
Gesamt		4.345,4		

Im Bonusprogramm wurden insgesamt 87.925 € ausgeschüttet. Diese Mittel konnten die Arbeitsgruppen flexibel innerhalb des Haushaltsjahres 2007 verwenden für zusätzliches Personal, Investitionen oder als ergänzende Sachmittel. Sie sind in den Angaben der Summen zur Projektförderung enthalten. Folgende Summen wurden als Ergänzung zur Verfügung gestellt:

<u>Projekt</u>	Projektende	Bonus
Ka2/061/04	31.05.2007	24.472€
Küh3/064/04	30.06.2007	20.000€
The1/068/04	31.08.2007	8.592 €
Hei2/042/04	30.06.2007	34.861 €

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 weitere geplante Investitionen sowie die Einrichtung neuer Forschungsgruppen und geplanter Forschungsvorhaben wurde eine Rückstellung von 1.191.524 € in das Haushaltsjahr 2008 vorgenommen



Technologieverwertung, Patente/Lizenzen

Im Jahr 2007 wurden insgesamt 17 Beratungsgespräche mit den Wissenschaftlern teils vor Ort oder per Telefon von Clinic Invent durchgeführt. Zur weiteren kontinuierlichen Erschließung des Patentpotenzials wurden außerdem insgesamt 87 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 Inanspruchnahmen und 17 laufende Verwertungsprojekte bearbeitet sowie insgesamt 4 Lizenzverträge abgeschlossen. Zurzeit stehen zwei F&E-Verträge sowie drei Lizenzverträge unmittelbar vor Unterzeichnung.



Im Berichtsjahr hat Clinic Invent die Vermarktung von 'Research Tools' wie Antikörper, transgene Mauslinien, Vektoren, Zellinien etc. als weiteren Meilenstein in das Aufgabenfeld aufgenommen. Es konnten 4 monoklonale Antikörper lizensiert werden.

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 Publi-

cation Screen an. Diese Dienstleistung wird von den Wissenschaftlern immer häufiger in Anspruch genommen. Dieser sonst üblicherweise nicht angebotene Service könnte jedoch noch besser genutzt werden.

Um den regelmäßigen Kontakt zu den Wissenschaftlern aufrechtzuerhalten, wird ein Newsletter von Clinic Invent herausgegeben. Die "PatentNews" enthalten aktuelle Informationen und praktische Tipps zum Patenschutz von Erfindungen aus dem Bereich der Biomedizin und Medizintechnik und richten sich an alle aktiv forschenden Wissenschaftler. Der Newsletter erscheint im Internet auf den Webseiten von Clinic Invent und dem IZKF Münster. Im Jahr 2007 verzeichnete die Webseite von Clinic Invent mehr als 1700 Besucher. 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 Patenmanagern 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 2007 wurden folgende Einrichtungen und Verwertungsprojekte von Clinic Invent betreut:

- > Universitätsklinikum Münster,
- > IZKF Münster.
- > 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.

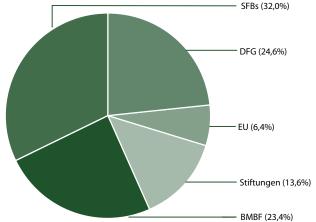
Einwerbung qualifizierter Drittmittel

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 Drittmitteleinnahmen der Medizinischen Fakultät und damit zur Ge-

währleistung 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 2007 (in TEUR) DFG 1.314,5 SFBs 1.712,8 **BMBF** 1.256,2 EU 344,2 Land NRW 0 Stiftungen 728,4 Sonstige 0 Gesamt 5.356,1

Anteil an der Gesamteinwerbung (%)



Einwerbung qualifizierter Drittmittel durch IZKF-Projektleiter Aufgelistet sind hier die ausgebuchten Mittel im Jahr 2007. Preisgelder, einmalige Förderungen und Heisenberg-Stipendien wurden nicht berücksichtigt.

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2007
Schwerpunkt 1:	Gefäßwand und Myd	okard			
The1/068/04	Theilmeier	Phänotypisierung operativer Tiermodelle an der Maus	SFB 656, TP Z2	07.05-06.08	52.843€
The1/068/04	Theilmeier, T.Frenzel	APC zur Behandlung des post-CPR SIRS an der Maus	Else Kröner-Freseni- us-Stiftung	04.06-03.08	38.408 €
The1/068/04	Theilmeier, Herzog	Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das maladaptive myokardiale Remodeling	DFG, TH667/6-1	2007-2009	0 €
Mü1/004/07	Müller FU, Schmitz W	Bedeutung cAMP-abhängiger Transkriptionsfaktoren bei der Herzinsuffizienz	DFG, MU 1376/10- 3	02.07-01.10	30.731 €
Kih1/020/07	Kirchhefer U	Mutationen von kardialen Ca2+-regulatorischen Prote- inen als Ursache für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien	DFG, Ki653/13-1 und 13-2	01.05-11.08	33.256 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2007
Kih1/020/07	U. Kirchhefer, E. Schulze-Bahr	Mutationen von kardialen Ca2+-regulatorischen Prote- inen als Ursache für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien	DFG, KI 653/13-1, KI 653/13-2	07.05-08.08	7.788€
Kih1/020/07	Stypmann J, Tie- mann K, Fabritz L	Experimenteller Ultraschall von der Perfusion zum targeted Imaging	SFB 656-C3	07.05-06.09	88.895 €
Schu1/031/07	E. Schulze-Bahr, P. Kies	Nuklearmedizinischen Untersuchungen bei Patienten mit QT-Syndrom und LQTS-Mäusen	SFB 656, Teilpro- jekt C1	07.05-06.09	83.165 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr E	Angeborene QT- und Brugada-Syndrome: Genetische Heterogenität, Diagnosevalidierung, und Krankheitsex- pressivität und idiopathischem Kammerflimmern	DFG, Schu 1082/3- 1 und 1082/3-2	01.04-12.07	26.102€
Schu1/031/07	E. Schulze-Bahr	"Genomics of Sudden Cardiac Death", Transatlantic Network of Excellence	Fondation Leducq, Paris	01.07-12.10	13.012€
Keh1/037/07 u. Hei2/042/04	Heilmann, Peters, Kehrel	Staphylococcus aureus Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Bakterien, Thrombo- zyten und Endothel	SFB 293, TP A6	07.96-12.08	103.599€
Keh1/037/07	von Eiff	Genetik und Regulation des Staphylococcus aureus Small Colony Variant-Phänotyps	DFG, EI 247/7-1	07.06-06.09	32.383 €
Keh1/037/08 u. Hei2/042/04	von Eiff, Becker, Peters	Analyse der Mikroevolution von Staphylococcus aureus bei hospitalisierten Patienten, Verbundprojekt "Kom- petenznetz Genomforschung an pathogenen Bakterien – PathoGenoMik-Plus"	BMBF-PTJ-BIO/ 0313801B	07.06-06.09	74.516€
Keh1/037/09	von Eiff, Becker, Kahl, Peters	Prerequisites for successful Staphylococcus aureus nasal colonization: Impact of strain-specific features and of the nasal microenvironment" im Rahmen des Verbundprojektes "The Skin – barrier and target to Staphylococcus aureus: from colonization to invasive infection	BMBF 01KI07100	08.07-07.10	29.858€
Keh1/037/10	Kahl, von Eiff, Sinha	Populationsdynamik von Staphylococcus aureus: Besteht ein Zusammenhang zwischen genomischer Flexibilität und epidemiologischer Fitness?	DFG KA 2249/1-3	01.20-12.09	66.334 €
	Nolekulare Aspekte d	-			
Kess2/023/04	Kessler	Postnatale Vasculogenese bei bösartigen Neubildungen	Deutsche Krebshil- fe, Projekt 10-2167	05.05-04.07	10.637 €
Hei2/042/04	Heilmann / Peters	Molecular mechanisms of Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus aureus biofilm formation on biotic and abiotic surfaces	DFG, GRK 1409/1	10.06-03.11	28.471 €
Hei2/042/04	Heilmann	Charakterisierung der Bedeutung der Autolysin/Adhäsine Aaa und Atl bei der Staphylococcus aureus Kolonisation von eukaryonten Gewebe	DFG, HE 3546/2-1	01.06-01.09	40.044 €
Hei2/042/04 u. Keh1/037/07	Heilmann / Peters / Kehrel	Staphylococcus aureus Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Bakterien, Thrombo- zyten und Endothel	SFB 293 A6, DFG	07.96-12.08	103.599€
Hei2/042/04	Heilmann / Becker	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylococcus sp. und Candida sp.	DFG, HE 3546/3-1	07.07-07.10	14.388 €
Hei2/042/04 u. Keh1/037/07	von Eiff / Peters / Becker	Analyse der Mikroevolution von Staphylococcus aureus bei hospitalisierten Patienten	PTJ-Bio/0313801B BMBF	07.06-06.09	74.516€
Hei2/042/04	von Eiff, Becker, Kahl, Peters	Prerequisites for successful Staphylococcus aureus nasal colonization: Impact of strain-specific features and of the nasal microenvironment	BMBF 01KI07100	08.07-07.10	29.858€
Ka2/061/04	Karch	Identifizierung und Charakterisierung endothelschädi- gender Shiga Toxin-unabhängiger Virulenzfaktoren von enterohämorrhagischen Escherichia coli	DFG, SPP 1130, Ka 717/4-2, 4-3	03.05-02.07 und 03.07-02.09	82.863€
Ka2/061/04	Karch	Network of Excellence ,EuroPathoGenomics'	EU LSHB-CT-2005- 512061	05.05-04.09	38.764 €
Ka2/061/04	Karch	Die Bedeutung der Serinproteasen von enterohämor- rhagischen Escherichia coli für die Entwicklung einer hämorrhagischen Kolitis	DFG, SFB293, TP A18	01.06-12.08	83.941 €
Ka2/061/04	Karch	ldentifizierung und Charakterisierung der Adhäsine von enterohämorrhagischen E. coli O157	DFG, GR1409	10.06-04.11	33.118€
Ka2/061/04	Karch	ERA Net PathoGenoMics: Entschlüsselung der Schnitt- flächen zwischen kommensalen und extraintestinalen E. coli – Projektteil Münster	EU, 0313937C	03.07-02.10	66.374€
Ka2/061/04	Friedrich AW	Escherichia coli Shiga toxins: Functional analysis of cellular ligands	DFG, FR 2569/1-1	09.07-08.10	7.423€

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2007
Ka2/061/04	Karch	BMBF-Forschungsnetzwerk "FBI-Zoo: Interdisciplinary Research Network: Food-borne zoonotic infections of humans": Teilprojekt "Shiga toxin-producing Escherichia coli: Environmental-vehicle-human interface"	BMBF, 01KI07124	10.07-09.10	175.278€
Fö2/005/06	Föll / Ehrchen / Lügering	Functional characterization of GM-CSF induced monocyte subsets and analysis of their relevance in Crohn's disease	Broad Medical Research Program, IBD-0201R	09.07-08.09	10.505€
Fö2/005/06	D. Föll	Die Bedeutung des granulozytären Proteins S100A12 in Entzündungen: Sekretion, Rezeptorbindung und proinflammatorische Effekte	DFG, FO 354/2-2	01.06-12.07	45.910€
Ro2/012/06	Föll / Roth	Die Bedeutung des granulozytären Proteins S100A12 in Entzündungen: Sekretion, Rezeptorbindung und pro- inflammatorische Effekte	DFG, FO 354/2-2	01.06-12.07	45.910€
Ro2/012/06	Vogl / Roth	Die Rolle von S100A8 und S100A9 in der Tubulin-vermit- telten Zellmotilität in Phagozyten	DFG VO 882/2-1	10.07-10.09	786€
Ro2/012/06	Roth / Ehrchen	Phagocytic stress response and survival strategies during <i>S. aureus</i> infection	BMBF Fkz: 01Kl07100	10.07-10.10	41.522€
Ro2/012/06	Roth / Viemann	Characterization of the influenza-induced stress response in endothelial cells	BMBF 01KI07130	10.07-09.10	6.234 €
Ro2/012/06	Roth	Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten	SFB 293, TP A16	01.06-12.08	103.343 €
Ge2/017/06	Gerke	Die Bedeutung des endothelialen Zytoskeletts bei der Transmigration von Leukozyten	DFG, SFB 293, TP A3	01.03-12.05 und 01.06-12.08	75.634€
Ge2/017/06	V. Gerke	Funktionelle Analyse von Vertebraten- und Drosophila Annexinen	DFG, SFB 629, TP A1	07.03-06.07 und 07.07-06.11	96.418€
Ge2/017/06	V. Gerke	Internalisierung von Proteinen der extrazellulären Matrix zur Regulation ihrer extrazellulären Konzentration und biologischen Aktivität	DFG, SFB 492, TP A7	01.03-12.05 und 01.06-12.08	0€
Schae2/026/06	Schaefer RM	Pathogenetische Bedeutung der kleinen, leucinreichen Proteoglycane Decorin und Biglycan bei der diabetischen Nephropathie	DFG, SFB 492, Projekt B10	01.03-12.05 und 01.06-12.08	58.442€
Schae2/026/06	Bruckner P	Suprastructure of the extracellular matrix: Macromolecular alloys and networks	DFG, SFB 492, Projekt A2	01.06-12.08	84.477 €
Schae2/026/06	Bruckner P	Adhesive interactions between <i>Staphylococcus aureus</i> and suprastructures of the extracellular matrix: Determinants of invasive infections	DFG, SFB 492, Projekt B9	01.06-12.08	87.329€
Stei2/027/06	Steinhoff	Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endo- thel, Epithel und Leukozyten	SFB 293, Projekt A14	01.06-12.08	74.998€
Stei2/027/06	Steinhoff	Extrazelluläre Matrix: Biogenese, Assemblierung und zelluläre Wechselwirkungen	SFB 492, Projekt B13	01.06-12.08	86.551€
Stei2/027/06	Steinhoff	Die molekulare Charakterisierung des Neurokinin Rezeptors 1	DFG, STE1014/2-1	01.05-12.07	13.104€
Stei2/027/06	Steinhoff	Role of intracellular endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) as a regulator of neuropeptide function and signalling in the skin	DFG, STE1014/2-2	01.08-12.10	0€
Lud2/032/06	Ludwig	Molekulare Mechanismen der Genexpression im Endothel	DFG, SFB 293, TP A17	01.06-12.08	93.346€
Lud2/032/06	Ludwig	Molecular Factors and Mechanisms of Transmission and Pathogenicity of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus	EU STREP "EURO- FLU"	01.07-12.09	37.676€
Lud2/032/06	Ludwig	Entwicklung und in vitro/in vivo Untersuchung der antiviralen Wirksamkeit von ASA/Furosemid und der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen	BMWT/AIF	11.06-03.08	43.422€
Lud2/032/06	Ludwig	FLURESEARCHNET; Molecular signatures determining pathogenicity and species transmission of influenza A viruses	BMBF 01KI07130	10.07-09.10	94.367 €
Ser2/038/06	Brandts	Der Phosphatidylinositol-3-Kinase / AKT-Signalweg bei der akuten myeloischen Leukämie: Mechanismen der Aktivierung und Funktion in der leukämischen Transfor- mation	DFG, BR1945/2-1, 2-2	10.03-03.07	13.051 €
Ser2/038/06	Serve	Evaluation der Rolle von Flt3-Mutationen in der Initiation, Progression und Maintenance der AML	DFG, Se 600/3-1	01.05-07.07	16.413€

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2007
Ser2/038/06	Brandts	Erythropoesis and P. falciparum sequestration in severe malarian anemia	DFG, Br 1945/6-1	02.07-01.08	15.342€
Ser2/038/06	Serve / Müller-Tidow	Molekulare Mechanismen der myelo-monozytären Differenzierung und der Monozytenfunktion: Rolle des Wnt-Signalweges	DFG, SFB293, TP A15	01.06-12.08	74.882€
Ser2/038/06	Serve/Berdel	European Leukemia Net, Teilprojekt Treatment Research, New Targets, New Drugs	EU RP6, Eur. Leuke- mia Net, WP16	01.04-12.09	10.884 €
Ser2/038/06	Brandts/Serve	ldentifikation transformierender Onkogene bei der akuten myeloischen Leukämie	R05/13, Carreras- Stiftung	08.05-07.08	27.751 €
Ser2/038/06	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	05.05-06.08	66.933 €
Ser2/038/06	Schwäble/Serve	Untersuchung der Rolle von RGS-2 in der Transformation und Differenzierung myeloischer Zellen	10-2258-Schw-1, Dt. Krebshilfe	06.05-08.07	93.344 €
Si2/039/06	Sinha / Peters / Bruckner	Adhäsive Interaktionen zwischen Staphylococcus aureus und Matrix-Suprastruktur als Determinanten invasiver Infektionen	DFG, SFB492, Projekt B9	01.06-12.08	87.329€
Si2/039/06	Kahl / v. Eiff / Sinha	Populationsdynamik von Staphylococcus aureus: Besteht ein Zusammenhang zwischen genomischer Flexibilität und epidemiologischer Fitness?	DFG, Ka 2249/1-3	12.06-11.09	66.334 €
Pap2/003/07	Pap	Die Rolle des Transmembran-Heparansulfat-Proteogly- kans Syndecan-4 in der stabilen Aktivierung synovialer Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis	DFG	06.07-05.10	63.900€
Pap2/003/07	Pap	Analyse des Beitrages erhöhter IL-16 Expression in synovialen Fibroblasten zur rheumatoiden Arthritis	DFG	11.07-10.10	1.322€
Lo2/017/07	Loser / Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung des kutanen RANK-RANKL vermittelten Signalwegs für die UV-induzierte Hautkarzi- nogenese und die Metastasierung von Hauttumoren	Deutsche Krebshil- fe (Fördernummer: 107891)	11.07-10.10	3.575€
Lo2/065/04	Beissert	Bedeutung von dendritischen Zellen bei der Entwicklung von Entzündungen und Autoimmunität	DFG; SFB293, Projekt B8	01.06-12.08	101.588€
Mül2/018/07 u. Ser2/038/06	Serve / Müller-Tidow	Molekulare Mechanismen der myelo-monozytären Differenzierung und der Monozytenfunktion: Rolle des Wnt-Signalweges	SF293, Projekt A15	01.06-12.08	74.882€
Mül2/018/07 u. Ser2/038/06	Müller-Tidow/ Serve	The role of receptor tyrosine kinases in the metastatic process of early stage non-small cell lung cancer	Mu1328/4-2, DFG	05.05-04.08	85.941 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Expression und pathogenetische Bedeutung des Zellzyklusregulators Zyklin A1 in soliden Tumoren	10-2155-Mü3, Dt. Kebshilfe	03.04-02.07	50.975 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow / Steffen	Die Bedeutung von Histonmodifikationen für die Pathogenese und Therapie der Fusionsprotein- assoziierten AML	Carreras-Stiftung, DJCLS R 06/39f	10.06-09.08	111.728€
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Chromatin-Modifikation durch chromosomale Translo- kationen in der Pathogenese der Akuten Myeloischen Leukämie	MU1328/3-1, DFG: Heisenberg- Stipen- dium	07.04-06.07	0€
Mül2/018/07	Müller-Tidow/ Serve	Chromatin modifications and the transcriptome in acute myeloid leukemia	NGFN-2, WP3-SP3, Acute Leukemias, BMBF	07.04-06.07 und 07.07-06.08	149.264 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Cyclin A1 collaborating oncogenes in the pathogenesis of AML	106698 Teilpr. 6, Verbundprojekt, Dt. Krebshilfe	05.05-04.08	115.159€
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Identifizierung und Charakterisierung epigenetisch inaktiverter Tumorsuppressorgene beim NSCLC	Deutsche Krebshil- fe 107888	12.07-11.10	0€
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Die Bedeutung von INCA1 als Zellzyklusregulator bei der AML	DFG, MU1328/6-1	01.08-12.10	0€
Sun2/019/07	Sunderkötter	Die unterschiedlichen Funktionen der Subpopulationen muriner Blutmonozyten	DFG, SU 195/3-1	07.06-06.08	54.189€
Sun2/019/07	Sunderkötter	Deutsches Netzwerk Sklerodermie, Teilprojekt C2	BMBF Fkz: 01GM0310	10.03-09.08	0€
Sun2/019/07	Sunderkötter / Beissert / Stein- hoff / Luger	Impact of the leukocyte response on control or dissemination of <i>S. aureus</i> in skin infection	BMBF Fkz: 01Kl07100	08.07-03.10	41.826€
Sun2/019/07	Föll/ Ehrchen/ Lügering	Functional characterization of GM-CSF induced monocyte subsets and analysis of their relevance in Crohn`s disease	Broad medical Research Project	09.07-08.08	10.505€

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2007	
Wi2/023/07	Wistuba, Gromoll	Fertility in the Klinefelter syndrome by testicular stem cell transplantation – an experimental approach in the XXY mice	DFG WI 2728/1-1	01.05-12.07	27.479 €	
Wi2/023/07	Wistuba, Luetjens	Langzeit-Suppression von Gonadotropinen und Sperma- togenese bei nicht-humanen Primaten durch Testoste- ronundekanoat und Norethisteronenanthat: Hormonelle und molekulare Wirkung, Effektivität, Reversibilität und Nebenwirkungen	DFG SI 526/2-1	01.06-12.09	0€	
Wi2/023/07	Gromoll	Epimutations and male infertility	DFG GR 1547/8-1	01.06-12.09	34.345 €	
Wi2/023/07	Koschmieder	Effect of BCR-ABL on self-renewal and differentiation of haematopoietic stem cells	DFG KO 2155/2-1	01.05-12.07	25.397 €	
Wi2/023/07	Koschmieder	Requirement for STAT5 for FLT3-ITD versus BCR-ABL mediated transformation	Thyssen Stiftung, Az. 10.05.2.178	01.05-12.07	29.876 €	
Wi2/023/07	Koschmieder	Analyse der V617F JAK2-Mutation in vivo bei der Entstehung von myeloproliferativen Syndromen	Carreras-Stiftung, DJCLS R 06/39f	01.06-12.09	94.667 €	
Wi2/023/07	Koschmieder	Is Bcr-Abl expression relevant for the survival of cancer stem cells in chronic myeloid leukaemia?	MRC - G0600782	01.07-12.10	7.450 €	
Re2/039/07	Rescher/Gerke	Regulation of the chemoattractant receptors of the formyl peptide receptor family	DFG, RE 2611/1-1	12.05-11.07	47.987 €	
Schwerpunkt 3:	Molekulare Mechanis	men von Erkrankungen des Nervensystems				
Küh3/064/04	Hafezi	Funktion des essentiellen Tegumentproteins UL37 von HSV-1 für Virusmorphogenese und axonale Ausbreitung	DFG HA5132/2-1	08.07-06.09	29.822€	
Hen3/003/06	Heneka	Peroxisom Proliferator aktivierter Rezeptor gamma vermit- telte Modulation neuroinflammatorischer und neurodege- nerativer Mechanismen in der Alzheimer Erkrankung	DFG, He 3350/6-1	01.06-12.08	100.033 €	
Hen3/003/06	Heneka	Evaluation PPARg – vermittelter antineoplastischer Effekte in in vitro und in vivo Modellen cerebraler Gliome	Sander-Stiftung, Az. 2006.001.01	10.06-09.08	58.104 €	
Hen3/003/06	Heneka	Modulation of neurodegeneration and neuroinflammation by the liver X receptor in Alzheimer`s disease	DFG, He 3350	ab 01.08	0€	
Hen3/003/06	Pape	Rolle intrathalamischer Neurone für Spike-Wave-Entladungen in einem Modell für Absence Epilepsy	DFG, Pa 336/17-1	01.07-12.09	101.082 €	
Hen3/003/06	Pape	Functional and molecular properties of neurons in the human amygdala Amygdala	SFB/TRR 3, TP C3	07.04-06.08	42.703 €	
Hen3/003/06	Pape	Neurophysiological correlates of seizure-related influ- ences on fear behaviour and fear memory in amygdalo- hippocampal circuits	SFB/TRR 3, TP B7	07.04-06.08	65.659€	
Hen3/003/06	Pape	Neurophysiological correlates of contextual fear memory in amygdalo-hippocampal circuits	DFG, Pa 336/15-1	01.06-12.08	64.303€	
Bud3/005/07	Budde	Veränderte Expression von Schrittmacherkanälen in einem Rattenmodell der menschlichen Absence-Epilepsie	DFG, BU 1019/7-1	03.06-03.08	68.609€	
Bud3/005/07	Seidenbecher	Neurophysiologische Korrelate anfallsbezogener Einflüsse auf Furchtverhalten und Furchtgedächtnis in amygdalo-hippocampalen Schaltkreisen	DFG-SFB/TR3 (D- 210.4499)	07.04-06.08	65.659€	
Pan3/008/07	Pantev, Engelien, Konrad	Multiparametric Analysis of the Correlation of Perceptive and Cognitive Neuronal Signals by Integration of Magne- toencephalography (MEG) and 3T-Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	DFG, PA 392/11-1	09.06-08.08	41.164€	
Forschungsgruppen						
FG3	C. Bremer	Molecular Imaging	EU, 6th FRP, Contract no. LSHG- CT-2003-503259	01.04-12.08	38.311 €	
FG3	M. Schäfers, C. Bremer	Diagnostic Molecular Imaging Network	EU, 6th FRP, Net- work of excellence	01.05-03.10	58.815 €	
FG3	Bremer C, Tombach B	Eisenoxid - unterstützte parametrische und molekulare MRT zur nicht invasiven Tumorcharakterisierung	BMBF Nano4Life; FKZ: 13N8896	09.05-08.08	85.836 €	
FG3	Bremer C, Schäfers M	Target-spezifische optische Kontrastmittel	DFG; SFB 656, Projekt A4	07.05-06.09	104.348 €	
FG3	Bremer C	In vivo molekulare Bildgebung von Target-spezifischen Nanopartikeln	BMBF LUNA, FKZ: 13N8983	08.06-07.09	112.190 €	
FG3	Bremer C	Novel molecular diagnostic tools for the prevention and diagnosis of pancreatic cancer	EU, LSHB-CT-2006- 018771	09.06-08.09	31.746 €	

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2007
FG4	Pantev, Engelien, Konrad	Multiparametric Analysis of the Correlation of Perceptive and Cognitive Neuronal Signals by Integration of Magne- toencephalography (MEG) and 3T-Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	DFG, PA 392/11-1	09.06-08.08	0€
FG4	Konrad C, Pfleiderer B	Neuronale Plastizität im Rahmen einer kognitiv-ver- haltenstherapeutischen Intervention bei Patienten mit Panikstörungen. Eine Multizentrische-Studie mit 3T	BMBF	10.06-09.09	350 €
FG5	Tenbrock	Regulation von CREM in Immunzellen	DFG, TE 339/4-2	08.05-08.07	41.396 €
Zentrale Projektg	ruppen				
IFG / ZPG1	König S	Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von allergenen Proteinen in Umweltproben mittels zweidimensionaler Musteranalyse	BMWi, KF0439701MD6	01.07-12.10	43.633 €
ZPG4a	Stypmann J, Tie- mann K, Fabritz L	Experimenteller Ultraschall von der Perfusion zum targeted Imaging	SFB 656-C3	07.05-06.09	88.895€
ZPG4a	Law M, Kirchhof P, Biermann M	Autonome Innervation des Herzens	SFB 656-A5	07.05-06.09	84.997 €
ZPG4a	Kirchhof P	Entstehung und Behandlung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung des Herzens – Untersuchung am Modell der heterozygot Plakoglobin-defizienten Maus	DFG, Ki 731/1-1	01.07-12.08	20.066 €
ZPG4a	Kirchhof P	Atrial fibrillation in a transgenic model	BMBF, AFNET 2, Projekt C1	06.05-05.08	92.164€
ZPG4a	Kirchhof P, Breit- hardt G	The Flec-SL trial (Gesamtsumme 30% / 70%)	BMBF, AFNET 2, Projekt B11	06.04-05.08	309.374 €
ZPG4a	Kirchhof P	Addendum to the Flec-SL trial	DFG-BMBF, pro- gramme "clinical trials"	01.04-12.08	0 €
ZPG4a	Kirchhof P	European North-American Atrial Fibrillation Research Alliance	Fondation LeDucq	10.08-10.13	478€

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. ^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	2007
Veröffentlichungen	Originalartikel in ISI-registrierten Journalenb	350	110	69	80
	Mittlerer Impact Factor	5,436	5,501	5,506	6,016
	Publikationen mit Impact Factor > 3,0	72 %	74 %	76 %	84%
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	36	5	4	4
	Dissertationen	299	26	18	12
	Medizinische Fakultät	167	16	10	7
	MathNat. Fakultät	98	4	5	4
	Zahnmedizin	3	4	2	-
	Externe Fakultäten / Universitäten	27	2	1	1
	Habilitationen	55	10	5	3
Berufungen	W2/C3-Rufe an externe Universitäten	22	2	3	2
	W3/C4-Rufe an externe Universitäten	20	2	3	5

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

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. HC. Pape	Institut für Physiologie I
Beratend im Vorstand	Prof. Dr. V. Arolt	Dekan der Medizinischen Fakultät
	Prof. Dr. W. Schmitz	Prorektor für Forschung u. Wiss. Nachwuchs, WWU Münster
	Prof. Dr. N. Roeder	Ärztlicher Direktor des UKM
	Dr. Ch. Hoppenheit	Kaufmännischer Direktor des UKM

Wissenschaftlicher Beirat des IZKF Münster (seit Februar 2005)#

Vorsitzender	Prof. Dr. M. Dierich	Institut für Hygiene, Medzinische 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

^{*} Die Beiratsmitglieder C.R. Bartram, R. Busse, O.D. Wiestler und C. Weiler sind im Jahr 2007 ausgeschieden. 4 neue Fachgutachter werden 2008 durch das Rektorat neu berufen.

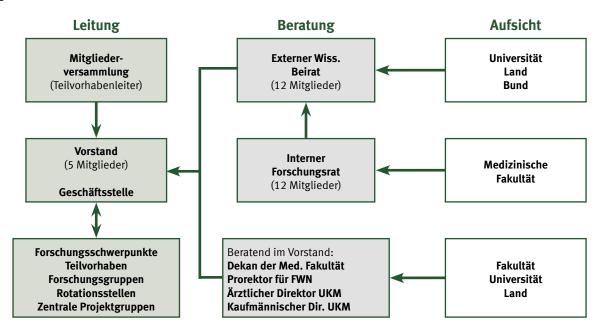
Forschungsrat des IZKF Münster#

Der Fachbereichsrat des Fachbereiches 5 hat in der Sitzung vom 21.11.2006 den Forschungsrat wie folgt neu gewählt:

Vom Vorstand bestellt	Prof. Dr. G. Peters Prof. Dr. T.A. Luger Prof. Dr. F. U. Müller	Vorsitzender des IZKF, Institut für Medizinische Mikrobiologie Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten, Allg. Dermatologie/Venerologie Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Von der Med. Fakultät	Prof. Dr. G. Breithardt	Medizinische Klinik u. Poliklinik C
bestellt	Prof. Dr. V. Gerke	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
	Prof. Dr. J. Kienast	Medizinische Klinik u. Poliklinik A, KMT-Zentrum
	Prof. Dr. HC. Pape	Institut für Physiologie I
	Prof. Dr. E. B. Ringelstein	Klinik u. Poliklinik für Neurologie
	Prof. Dr. H. Serve	Medizinische Klinik u. Poliklinik A
	Prof. Dr. M. Schäfers	Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin
	Prof. Dr. A. Schwab	Institut für Physiologie II
	Prof. Dr. M. Simoni	Institut für Reproduktionsmedizin
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	Institut für Zellbiologie (ZMBE)

[#] Zum Ende des Jahres 2007 sind die Forschungsratsmitglieder H. Serve und M. Simoni nach Annahme externer Rufe ausgeschieden. 2 Forschungsratsmitglieder werden vom Fachbereichsrat Anfang 2008 neu gewählt.

Organigramm des IZKF Münster



Mitglieder des IZKF (Januar - Dezember 2007)

Agrawal, Dr. rer. nat. Shuchi Aldick, Thomas Anhlan, Dr. biol. hom. Darisuren August, Dr. rer. nat. Benjamin Babelova, Andrea Bayer, Dr. rer. nat. Michael Becker, PD Dr. med. Karsten Beissert, Prof. Dr. med. Stefan Benedyk, Konrad Bixel, Dr. rer. nat. Gabriele Bertling, Anne Blosa, Maren Brandts, Dr. med. Christian Bremer, Prof. Dr. med. Christoph Brodde, Dr. rer. nat. Martin Broicher, Tilman Brosius, Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Bruckner, Prof. Dr. phil. Peter Budde, Prof. Dr. rer. nat. Thomas Däbritz, Dr. med. Jan Dannlowski, Dr. med. Udo Domschke, Dr. med. Katharina Ehling, Petra Ehrchen, Dr. rer. nat. Jan Enriquez-Geppert, Stefanie Fabritz, Dr. med, Larissa Fehrmann, Carsten Föll, PD Dr. med. Dirk Fortmüller, Dr. med. vet. Lisa Friedrich, Dr. med. Alexander W. Fuchs, Dr. med. Thomas Gerke, Prof. Dr. rer. nat. Volker Gromoll, Prof. Dr. rer. nat. Jörg Grundmeier, Dr. rer. nat. Matthias Hafezi, Dr. rer. nat. Wali Hammerschmidt, Thea Heilmann, PD Dr. rer. nat. Christine Heneka, Prof. Dr. med. Michael Herzog, Dr. rer. nat. Christine Huster, René

Karch, Prof. Dr. rer. nat. Helge

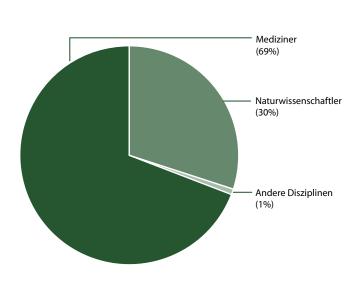
Kehrel, Prof. Dr. rer. nat. Beate Kessler, Dr. med. Torsten Kirchhefer, PD Dr. med. Uwe Kirchhof, Prof. Dr. med. Paulus Konietzko, Vera König, Claudia König, PD Dr. rer. nat. Simone Konrad, Dr. med. Carsten Koschmieder, Dr. med. Steffen Kucharzik, Prof. Dr. med. Torsten Kuhlmann, Dr. rer.nat. Michael Kühn, Prof. Dr. med. Joachim Kühnel, Inga Laakmann, Sandra Lange, Dr. rer. nat. Carsten Larmann, Dr. med. Jan Liersch, Dr. med. Rüdiger Löffler, Dr. med. Markus Löffler, Dr. med. Bettina Lohmann, Dr. rer. nat. Christina Loser, PD Dr. rer. nat. Karin Ludwig, Prof. Dr. rer. nat. Stefan Luger, Prof. Dr. med. Thomas A. Lügering, PD Dr. med. Andreas Matuszewski, Dr. med. Lars Mesters, Prof. Dr. med. Rolf Moreth, Kristin Müller, Prof. Dr. med. Frank U. Müller-Tidow, Prof. Dr. med. Carsten Nattkämper, Heiner Neugebauer, Katja Pantey, Prof. Dr. rer. nat. Christo Pap, Prof. Dr. med. Thomas Pape, Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian Pauser, Dr. med. Sylvia Peters, Prof. Dr. med. Georg Pöter, Michaela Pundt, Noreen Raschke, Prof. Dr. med. Michael Rattenholl, Dr. rer. nat. Anke

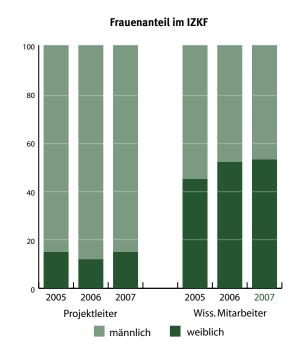
Rescher, PD Dr. rer. nat. Ursula Roebrock, Kirsten Roth, Prof. Dr. med. Johannes Schaefer, Prof. Dr. med. Roland M. Schäfers, Prof. Dr. med. Michael Schirmacher, Anja Schmitz, Prof. Dr. med. Wilhelm Schöning, Sonja Schulze-Bahr, Prof. Dr. med. Eric Schweppe, Christian-Henning Seidenbecher, Dr. rer. nat. Thomas Serve, Prof. Dr. med. Hubert Sieberns, Dr. rer. nat. Kurt Sinha, Prof. Dr. Dr. med. Bhanu Stallmeyer, Birgit Steingräber, Annika Steinhoff, Prof. Dr. med. Dr. rer. physiol. Martin Stracke, Dr. rer. nat. Ralf Stypmann, Dr. med. Jörg Sunderkötter, Prof. Dr. med. Cord Sur, Thi Mong Huyen Teichert, Björn Tenbrock, PD Dr. med. Klaus Theilmeier, Prof. Dr. med. Gregor Thoennissen, Dr. med. Nils Tholema, Dr. rer. nat. Nancv Tsianakas, Dr. med. Athanasios Uekötter, Dr. med. Andreas Varga, Georg Viemann, Dr. med. Dorothee von Eiff, Prof. Dr. med. Christof Westphal, Dr. rer. nat. Sabine Willscher, Edith Wistuba, Dr. rer. nat. Joachim Witte, Patricia Wittkowski, Dr. med. Helmut Young, Prof. Dr. med. Peter Zeng-Brouwers, Dr. med. linyang Zhang, Feng

Insgesamt waren 122 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mitglieder des IZKF Münster im Jahr 2007. Davon 60 Projektleiter/innen und 61 wissenschaftliche Mitarbeiter/innen.

Rauch, Dr. med. Astrid Veronika

Fachrichtung der IZKF-Projektleiter (2007)





Zhang, Dr. med. Wenlan

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 Stellvertreter 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 Wissenschaftlern 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, theoretischmedizinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie klinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler möglichst ausgewogen vertreten sind.

- (4) Der Beirat kann zur Erweiterung seines wissenschaftlichen Sachverstandes 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:
 - die Beschlußfassung über diese Ordnung und deren Änderung

 rung
 - 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
 - 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 Fachbereichrats vom 30.10.2001 in Kraft.

G. IZKF-Publikationsverzeichnis 2007

(Originalartikel in ISI-registrierten Journalen; IF 2006)

- Aldick T, Bielaszewska M, Zhang W, Brockmeyer J, Schmidt H, Friedrich AW, Kim KS, Schmidt MA, Karch H (2007) Hemolysin from Shiga toxin-negative Escherichia coli O26 strains injures microvascular endothelium. Microbes and Infection 9: 282-290. [IF 3,127]
- Asfaha S, Cenac N, Houle S, Altier C, Papez MD, Nguyen C, Steinhoff M, Chapman K, Zamponi GW, Vergnolle N (2007) Protease-activated receptor-4: a novel mechanism of inflammatory pain modulation. British Journal of Pharmacology 150: 176-185. [IF 3,825]
- 3. Asfaha S, Cenac N, Houle S, Altier C, Papez MD, Nguyen C, Steinhoff M, Chapman K, Zamponi GW, Vergnolle N (2007) Protease-activated receptor-4: a novel mechanism of inflammatory pain modulation. Br J Pharmacol 150: 176-185. [IF 3,825]
- Becker K, Almasri AS, von EC, Peters G, Heilmann C, Fegeler W (2007) Systematic survey of nonspecific agglutination by Candida spp. in latex assays. J Clin Microbiol 45: 1315-1318. [IF 3.445]
- Bedke J, Kiss E, Schaefer L, Behnes CL, Bonrouhi M, Gretz N, Horuk R, edrichs-Moehring M, Wildner G, Nelson PJ, Grone HJ (2007) Beneficial effects of CCR1 blockade on the progression of chronic renal allograft damage. Am J Transplant 7: 527-537. [IF 6,843]
- Breyholz HJ, Wagner S, Levkau B, Schober O, Schafers M, Kopka K (2007) A 18F-radiolabeled analogue of CGS 27023A as a potential agent for assessment of matrix-metalloproteinase activity in vivo. Q J Nucl Med Mol Imaging 51: 24-32. [IF 2,062]
- 7. Butler T, Pan H, Tuescher O, Engelien A, Goldstein M, Epstein J, Weisholtz D, Root JC, Protopopescu X, Cunningham-Bussel AC, Chang L, Xie XH, Chen Q, Phelps EA, Ledoux JE, Stern E, Silbersweig DA (30-11-2007) Human fear-related motor neurocircuitry. Neuroscience 150: 1-7. [IF 3,427]
- 8. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, ndrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JGP, Shaffer E, Vergnolle N (2007) Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. Journal of Clinical Investigation 117: 636-647. [IF 15,754]
- Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, ndrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnett NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N (2007) Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. J Clin Invest 117: 636-647. [IF 15,754]
- Choudhary C, Brandts C, Schwable J, Tickenbrock L, Sargin B, Ueker A, Bohmer FD, Berdel WE, Muller-Tidow C, Serve H (1-7-2007) Activation mechanisms of STAT5 by oncogenic Flt3-ITD. Blood 110: 370-374. [IF 10,370]
- Cottrell GS, Padilla B, Pikios S, Roosterman D, Steinhoff M, Grady EF, Bunnett NW (20-4-2007) Post-endocytic sorting of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying protein 1. Journal of Biological Chemistry 282: 12260-12271. [IF 5,808]
- 12. Cottrell GS, Padilla B, Pikios S, Roosterman D, Steinhoff M, Grady EF, Bunnett NW (20-4-2007) Post-endocytic sorting of calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying protein 1. J Biol Chem 282: 12260-12271. [IF 5,808]
- 13. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2007) Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study. J Psychiatry Neurosci 32: 423-429. [IF 4,100]
- 14. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Baune BT, Hohoff C, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Deckert J, Suslow T (2007) Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. Genes Brain Behav 6: 672-676. [IF 4,385]

- 15. Domagk D, Schaefer KL, Eisenacher M, Braun Y, Wai DH, Schleicher C, allo-Danebrock R, Bojar H, Roeder G, Gabbert HE, Domschke W, Poremba C (2007) Expression analysis of pancreatic cancer cell lines reveals association of enhanced gene transcription and genomic amplifications at the 8q22.1 and 8q24.22 loci. Oncol Rep 17: 399-407. [IF 1,567]
- 16. Ehrchen J, Helming L, Varga G, Pasche B, Loser K, Gunzer M, Sunderkotter C, Sorg C, Roth J, Lengeling A (2007) Vitamin D receptor signaling contributes to susceptibility to infection with Leishmania major. FASEB J 21: 3208-3218. [IF 6,721]
- Ehrchen J, Steinmuller L, Barczyk K, Tenbrock K, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Sunderkotter C, Roth J (1-2-2007) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. Blood 109: 1265-1274. [IF 10,370]
- 18. Ehrhardt C, Wolff T, Ludwig S (2007) Activation of phosphatidylinositol 3-kinase signaling by the nonstructural NS1 protein is not conserved among type A and B influenza viruses. J Virol 81: 12097-12100. [IF 5,341]
- Ehrhardt C, Wolff T, Pleschka S, Planz O, Beermann W, Bode JG, Schmolke M, Ludwig S (17-1-2007) The influenza A virus NS1 protein activates the PI3K/Akt pathway to mediate antiapoptotic signaling responses. J Virol[IF 5,341]
- 20. Faust A, Wagner S, Law MP, Hermann S, Schnockel U, Keul P, Schober O, Schafers M, Levkau B, Kopka K (2007) The nonpeptidyl caspase binding radioligand (S)-1-(4-(2-[F-18]fluoroethoxy)benzyl)-5-[1-(2-methoxymethylpyrrolidinyl)sul fonyl]isatin ([18F]CbR) as potential positron emission tomography-compatible apoptosis imaging agent. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 51: 67-73. [IF 2,062]
- 21. Friedrich AW, Zhang W, Bielaszewska M, Mellmann A, Kock R, Fruth A, Tschape H, Karch H (1-7-2007) Prevalence, virulence profiles, and clinical significance of Shiga toxin-negative variants of enterohemorrhagic Escherichia coli O157 infection in humans. Clin Infect Dis 45: 39-45. [IF 6,186]
- 22. Haslinger-Loffler B, Bruck M, Grundmeier M, Peters G, Sinha B (2007) Staphylococcal infections impair the mesothelial fibrinolytic system: the role of cell death and cytokine release. Thromb Haemost 98: 813-822. [IF 2,803]
- 23. Heredia A, Bui CC, Suter U, Young P, Schaffer TE (1-10-2007) AFM combines functional and morphological analysis of peripheral myelinated and demyelinated nerve fibers. Neuroimage 37: 1218-1226. [IF 5,559]
- 24. Hoffmann S, Jonas E, Konig S, Preusser-Kunze A, Willbold D (2007) Nef protein of human immunodeficiency virus type 1 binds its own myristoylated N-terminus. Biol Chem 388: 181-183. [IF 2,752]
- 25. Holtke C, von Wallbrunn A, Kopka K, Schober O, Heindel W, Schafers M, Bremer C (2007) A fluorescent photoprobe for the imaging of endothelin receptors. Bioconjugate Chemistry 18: 685-694. [IF 3,823]
- 26. Holtke C, von WA, Kopka K, Schober O, Heindel W, Schafers M, Bremer C (2007) A fluorescent photoprobe for the imaging of endothelin receptors. Bioconjug Chem 18: 685-694.
- 27. Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D (2007) Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. Gut 56: 1706-1713. [IF 9,002]
- Khanam T, Rozhdestvensky TS, Bundman M, Galiveti CR, Handel S, Sukonina V, Jordan U, Brosius J, Skryabin BV (2007) Two primate-specific small non-protein-coding RNAs in transgenic mice: neuronal expression, subcellular localization and binding partners. Nucleic Acids Res 35: 529-539. [IF 6,317]

- 29. Kindt F, Wiegand S, Loser C, Nilles M, Niemeier V, Hsu SY, Steinhoff M, Kummer W, Gieler U, Haberberger RV (2007) Intermedin: a skin peptide that is downregulated in atopic dermatitis. J Invest Dermatol 127: 605-613. [IF 4,535]
- Kindt F, Wiegand S, Loser C, Nilles M, Niemeier V, Hsu SYT, Steinhoff M, Kummer W, Gieler U, Haberberger RV (2007) Intermedin: A skin peptide that is downregulated in atopic dermatitis. Journal of Investigative Dermatology 127: 605-613. [IF 4,535]
- 31. Kirchhof P, Klimas J, Fabritz L, Zwiener M, Jones LR, Schafers M, Hermann S, Boknik P, Schmitz W, Breithardt G, Kirchhefer U, Neumann J (2007) Stress and high heart rate provoke ventricular tachycardia in mice expressing triadin. J Mol Cell Cardiol 42: 962-971. [IF 4,859]
- 32. Konig S, Kollas O, Dreisewerd K (15-7-2007) Generation of highly charged peptide and protein ions by atmospheric pressure matrix-assisted infrared laser desorption/ionization ion trap mass spectrometry. Anal Chem 79: 5484-5488. [IF 5,646]
- 33. Kuhlpeter R, Dahnke H, Matuszewski L, Persigehl T, von WA, Allkemper T, Heindel WL, Schaeffter T, Bremer C (2007) R2 and R2* mapping for sensing cell-bound superparamagnetic nanoparticles: in vitro and murine in vivo testing. Radiology 245: 449-457. [IF 5,251]
- 34. Lang N, Hermann S, Hold S, Mienkina M, Stegger L, Stypmann J, Schober O, Schafers M, Schafers KP, Schmitz G (2007) Hybrid 3D Sono/PET in a mouse. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 1706-1707. [IF 4,041]
- Lasseck J, Schroer U, Koenig S, Thanos S (2007) Regeneration of retinal ganglion cell axons in organ culture is increased in rats with hereditary buphthalmos. Exp Eye Res 85: 90-104. [IF 2.776]
- 36. Liedtke T, Schwamborn JC, Schroeer U, Thanos S (29-1-2007) Elongation of axons during regeneration involves retinal crystallin beta b-2 (crybb2). Mol Cell Proteomics[IF 9,620]
- 37. Liedtke T, Naskar R, Eisenacher M, Thanos S (15-1-2007)
 Transformation of adult retina from the regenerative to the axonogenesis state activates specific genes in various subsets of neurons and glial cells. Glia 55: 189-201. [IF 5,013]
- 38. Loeser S, Loser K, Bijker MS, Rangachari M, van der Burg SH, Wada T, Beissert S, Melief CJ, Penninger JM (16-4-2007) Spontaneous tumor rejection by cbl-b-deficient CD8+ T cells. J Exp Med 204: 879-891. [IF 14,484]
- 39. Loser K, Apelt J, Voskort M, Mohaupt M, Balkow S, Schwarz T, Grabbe S, Beissert S (1-7-2007) IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice. J Immunol 179: 365-371. [IF 6,293]
- 40. Matus M, Lewin G, Stumpel F, Buchwalow IB, Schneider MD, Schutz G, Schmitz W, Muller FU (2007) Cardiomyocyte-specific inactivation of transcription factor CREB in mice. Faseb Journal 21: 1884-1892. [IF 6,721]
- 41. Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Meier N, Bieker R, Kooijman H, Tombach B, Mesters R, Berdel WE, Heindel W, Bremer C (2007) Assessment of bone marrow angiogenesis in patients with acute myeloid leukemia by using contrast-enhanced MR imaging with clinically approved iron oxides: initial experience. Radiology 242: 217-224. [IF 5,251]
- 42. Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, Puthavathana P, Silberzahn T, Wolff T, Planz O, Ludwig S (2007) Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF-kappaB-inhibiting activity. Cell Microbiol 9: 1683-1694. [IF 5,070]
- 43. Meyer-Rusenberg B, Pavlidis M, Stupp T, Thanos S (2007)
 Pathological changes in human retinal ganglion cells associated with diabetic and hypertensive retinopathy. Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology 245: 1009-1018. [IF 1,609]

- 44. Muller V, Viemann D, Schmidt M, Endres N, Ludwig S, Leverkus M, Roth J, Goebeler M (15-12-2007) Candida albicans triggers activation of distinct signaling pathways to establish a proinflammatory gene expression program in primary human endothelial cells. J Immunol 179: 8435-8445. [IF 6,293]
- 45. Padilla BE, Cottrell GS, Roosterman D, Pikios S, Muller L, Steinhoff M, Bunnett NW (3-12-2007) Endothelin-converting enzyme-1 regulates endosomal sorting of calcitonin receptor-like receptor and beta-arrestins. | Cell Biol 179: 981-997. [IF 10.152]
- 46. Persigehl T, Bieker R, Matuszewski L, Wall A, Kessler T, Kooijman H, Meier N, Ebert W, Berdel WE, Heindel W, Mesters RM, Bremer C (2007) Antiangiogenic tumor treatment: early noninvasive monitoring with USPIO-enhanced MR imaging in mice. Radiology 244: 449-456. [IF 5,251]
- 47. Persigehl T, Matuszewski L, Kessler T, Wall A, Meier N, Ebert W, Berdel WE, Heindel W, Mesters R, Bremer C (2007) Prediction of antiangiogenic treatment efficacy by iron oxide enhanced parametric magnetic resonance imaging. Invest Radiol 42: 791-796. [IF 3,398]
- 48. Rattenholl A, Seeliger S, Buddenkotte J, Schon M, Schon MP, Stander S, Vergnolle N, Steinhoff M (2007) Proteinase-activated receptor-2 (PAR2): a tumor suppressor in skin carcinogenesis. J Invest Dermatol 127: 2245-2252. [IF 4,535]
- Rauch AV, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Suslow T (11-1-2007) Cognitive Coping Style Modulates Neural Responses to Emotional Faces in Healthy Humans: A 3-T fMRI Study. Cereb Cortex[IF 6,368]
- 50. Reichardt P, Dornbach B, Rong S, Beissert S, Gueler F, Loser K, Gunzer M (1-9-2007) Naive B cells generate regulatory T cells in the presence of a mature immunologic synapse. Blood 110: 1519-1529. [IF 10,370]
- 51. Arias-Loza PA, Hu K, Dienesch C, Mehlich AM, Konig S, Jazbutyte V, Neyses L, Hegele-Hartung C, Heinrich FK, Pelzer T (2007) Both estrogen receptor subtypes, alpha and beta, attenuate cardio-vascular remodeling in aldosterone salt-treated rats. Hypertension 50: 432-438. [IF 6,007]
- Roosterman D, Cottrell GS, Padilla BE, Muller L, Eckman CB, Bunnett NW, Steinhoff M (10-7-2007) Endothelin-converting enzyme 1 degrades neuropeptides in endosomes to control receptor recycling. Proc Natl Acad Sci U S A 104: 11838-11843. [IF 9,643]
- Roosterman D, Kreuzer OJ, Brune N, Cottrell GS, Bunnett NW, Meyerhof W, Steinhoff M (2007) Agonist-induced endocytosis of rat somatostatin receptor 1. Endocrinology 148: 1050-1058. [IF 5,236]
- 54. Rudack C, Steinhoff M, Moorenz F, Buddenkotte J, Becker K, von Eiff C, Sachse F (2007) PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappa B, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clinical and Experimental Allergy 37: 1009-1022. [IF 3,668]
- 55. Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, von EC, Sachse F (2007) PAR-2 activation regulates IL-8 and GRO-alpha synthesis by NF-kappaB, but not RANTES, IL-6, eotaxin or TARC expression in nasal epithelium. Clin Exp Allergy 37: 1009-1022. [IF 3,668]
- 56. Sargin B, Choudhary C, Crosetto N, Schmidt MH, Grundler R, Rensinghoff M, Thiessen C, Tickenbrock L, Schwable J, Brandts C, August B, Koschmieder S, Bandi SR, Duyster J, Berdel WE, Muller-Tidow C, Dikic I, Serve H (1-8-2007) Flt3-dependent transformation by inactivating c-Cbl mutations in AML. Blood 110: 1004-1012. [IF 10,370]
- 57. Schaefer L, Tsalastra W, Babelova A, Baliova M, Minnerup J, Sorokin L, Grone HJ, Reinhardt DP, Pfeilschifter J, Iozzo RV, Schaefer RM (2007) Decorin-mediated regulation of fibrillin-1 in the kidney involves the insulin-like growth factor-I receptor and Mammalian target of rapamycin. Am J Pathol 170: 301-315. [IF 5,917]

- 58. Scholzen TE, Konig S, Fastrich M, Bohm M, Luger TA (2007) Terminating the stress: peripheral peptidolysis of proopiomelanocortin-derived regulatory hormones by the dermal microvascular endothelial cell extracellular peptidases neprilysin and angiotensin-converting enzyme. Endocrinology 148: 2793-2805. [IF 5,236]
- 59. Schoning S, Engelien A, Kugel H, Schafer S, Schiffbauer H, Zwitserlood P, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Greb RR, Lehmann W, Heindel W, Arolt V, Konrad C (5-11-2007) Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. Neuropsychologia 45: 3203-3214. [IF 3,924]
- 60. Shpacovitch VM, Seeliger S, Huber-Lang M, Balkow S, Feld M, Hollenberg MD, Sarma VI, Ward PA, Strey A, Gerke V, Sommerhoff CP, Vergnolle N, Steinhoff M (2007) Agonists of proteinase-activated receptor-2 affect transendothelial migration and apoptosis of human neutrophils. Exp Dermatol 16: 799-806. [IF 2,449]
- 61. Sindrilaru A, Seeliger S, Ehrchen JM, Peters T, Roth J, Scharffetter-Kochanek K, Sunderkotter CH (2007) Site of blood vessel damage and relevance of CD18 in a murine model of immune complex-mediated vasculitis. J Invest Dermatol 127: 447-454. [IF 4,535]
- 62. Spira D, Stypmann J, Tobin DJ, Petermann I, Mayer C, Hagemann S, Vasiljeva O, Gunther T, Schule R, Peters C, Reinheckel T (21-12-2007) Cell type-specific functions of the lysosomal protease cathepsin L in the heart. J Biol Chem 282: 37045-37052. [IF 5,808]
- Stander S, Stander H, Seeliger S, Luger TA, Steinhoff M (2007) Topical pimecrolimus and tacrolimus transiently induce neuropeptide release and mast cell degranulation in murine skin. Br J Dermatol 156: 1020-1026. [IF 3,334]
- 64. Stupp T, Naskar R, Thanos S (8-1-2007) Growth-associated protein-43 expression in the lens of rats and primates. Neuroreport 18: 7-11. [IF 2,137]
- 65. Stypmann J, Engelen MA, Breithardt AK, Milberg P, Rothenburger M, Breithardt OA, Breithardt G, Eckardt L, Cordula PN (7-2-2007) Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the healthy rabbit: differences of cardiac function during awake and anaesthetised examination. Int J Cardiol 115: 164-170. [IF 2,234]
- Tersar K, Boentert M, Berger P, Bonneick S, Wessig C, Toyka KV, Young P, Suter U (15-12-2007) Mtmr13/Sbf2-deficient mice: an animal model for CMT4B2. Hum Mol Genet 16: 2991-3001. [IF 8,099]
- 67. Tessmer N, Konig S, Malkus U, Reichelt R, Potter M, Steinbuchel A (2007) Heat-shock protein HspA mimics the function of phasins sensu stricto in recombinant strains of Escherichia coli accumulating polythioesters or polyhydroxyalkanoates. Microbiology 153: 366-374. [IF 0,543]
- 68. Verelst W, Twell D, de FS, Immink R, Saedler H, Munster T (2007) MADS-complexes regulate transcriptome dynamics during pollen maturation. Genome Biol 8: R249 [IF 7,172]
- Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkotter C, Schulze-Osthoff K, Roth J (15-3-2007) MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. Blood 109: 2453-2460. [IF 10.370]
- Viemann D, Schmidt M, Tenbrock K, Schmid S, Muller V, Klimmek K, Ludwig S, Roth J, Goebeler M (1-3-2007) The contact allergen nickel triggers a unique inflammatory and proangiogenic gene expression pattern via activation of NF-kappaB and hypoxia-inducible factor-1alpha. J Immunol 178: 3198-3207. [IF 6,293]

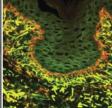
- 71. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA, Nacken W, Foell D, van der PT, Sorg C, Roth J (2007) Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. Nat Med 13: 1042-1049. [IF 28,588]
- von Wallbrunn A, Holtke C, Zuhlsdorf M, Heindel W, Schafers M, Bremer C (2007) In vivo imaging of integrin alpha nu beta(3) expression using fluorescence-mediated tomography. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 34: 745-754. [IF 4,041]
- 73. von WA, Holtke C, Zuhlsdorf M, Heindel W, Schafers M, Bremer C (2007) In vivo imaging of integrin alpha v beta 3 expression using fluorescence-mediated tomography. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 745-754. [IF 4,041]
- 74. Warnecke T, Duning T, Schwan A, Lohmann H, Epplen JT, Young P (24-7-2007) A novel form of autosomal recessive hereditary spastic paraplegia caused by a new SPG7 mutation. Neurology 69: 368-375. [IF 5,690]
- 75. Werbick C, Becker K, Mellmann A, Juuti KM, von EC, Peters G, Kuusela PI, Friedrich AW, Sinha B (1-6-2007) Staphylococcal chromosomal cassette mec type I, spa type, and expression of Pls are determinants of reduced cellular invasiveness of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates. J Infect Dis 195: 1678-1685. [IF 5,363]
- 76. Wittkowski H, Sturrock A, van Zoelen MA, Viemann D, van der PT, Hoidal JR, Roth J, Foell D (2007) Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. Crit Care Med 35: 1369-1375. [IF 6,599]
- 77. Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, Vogl T, Ye F, Yanlin X, Saito K, Uese K, Miyawaki T, Viemann D, Roth J, Foell D (2007) Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. Arthritis Rheum 56: 4174-4181. [IF 7,751]
- 78. Wittkowski H, Foell D, af KE, De RL, De KF, Frosch M, Ulfgren AK, Roth J (2007) Effects of intra-articular corticosteroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 66: 1020-1025. [IF 5,767]
- 79. Zhang W, Mellmann A, Sonntag AK, Wieler L, Bielaszewska M, Tschape H, Karch H, Friedrich AW (2007) Structural and functional differences between disease-associated genes of enterohaemorrhagic Escherichia coli O111. Int J Med Microbiol 297: 17-26. [IF 2,760]
- Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Kronke G, Distler J, Hess A, Pundt N, Pap T, Hoffmann O, Gasser J, Scheinecker C, Smolen JS, van den BW, Schett G (10-7-2007) TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci U S A 104: 11742-11747. [IF 9,643]



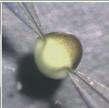
Münster F

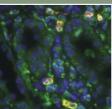


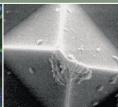














Medizinische Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekanat Adresse des IZKF:
Domagkstraße 3 Domagkstraße 3
48149 Münster 48149 Münster