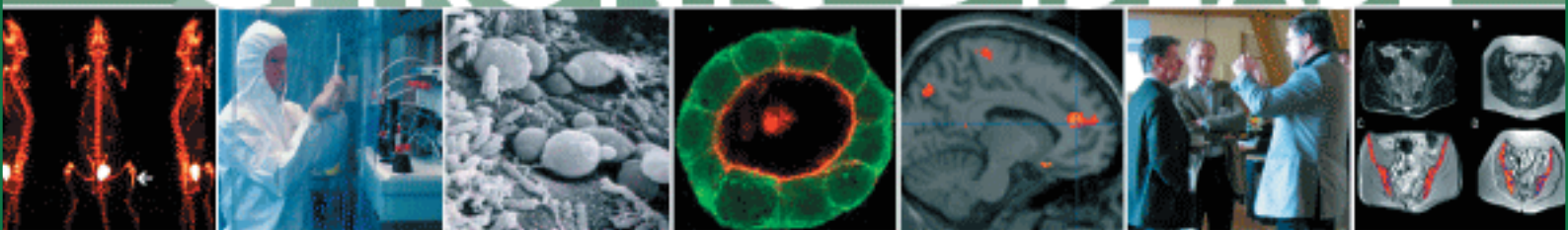


CHRONIC DISEASE



Progress Report 2008

Interdisziplinäres Zentrum
für Klinische Forschung
der Medizinischen Fakultät Münster

Progress Report 2008

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

Dr. rer.nat. Rita Naskar

Umschlagentwurf

Living Page, Münster

Herstellung ZEITDRUCK GmbH, Münster

Auflage 200

Mai 2009

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

Inhaltsverzeichnis

A.	Aufgaben und Ziele des IZKF Münster	5
B.	Arbeit des Zentrums im Jahr 2008	6
1.	Projektübersichten 2008	9
2.	Neue Forschungsvorhaben ab 2009	11
C.	Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung	14
1.	Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion	14
	Mü1/004/07 – F.U. Müller, W. Schmitz <i>Bedeutung der Transkriptionsfaktoren CREB, CREM und ATF-1 für die NO/cGMP-abhängige Regulation der vaskulären Funktion</i>	14
	Kih1/020/07 – U. Kirchhefer, L. Fabritz <i>Aktivierung von „brain-type“ Na⁺-Kanälen im Myokard: Ein neues Wirkprinzip für positiv inotrope, nicht humanpathogene Skorpionspeptide</i>	15
	Schu1/031/07 – E. Schulze-Bahr <i>Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes</i>	16
	Keh1/037/07 – B.E. Kehrel, C. von Eiff, A. Uekötter <i>Candida-Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel</i>	17
	Bra1/001/08 – E. Brand <i>Molekulargenetische Analysen zur funktionellen Bedeutung von Kandidatengenen des D1/D5 Dopaminrezeptor/G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinase 4(GRK4)-Clusters bei Hypertonie</i>	18
	Pa1/011/08 – H. Pavenstädt <i>Die Rolle des Chemokinrezeptors CCR10 für die Struktur und Funktion der arterieller Gefäße</i>	19
	Ru1/022/08 – F. Rutsch <i>Genetische Mechanismen der arteriellen Kalzifikation</i>	21
	Nik1/032/08 – S. Nikol, W.R. Schäbitz <i>Zelluläre und molekulare Charakterisierung granulocyte colony stimulation factor (G-CSF)-vermittelter Regeneration im infarzierten Herz und Gehirn</i>	21
2.	Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung	23
	Fö2/005/06 – D. Föll, D. Viemann <i>Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung</i>	23
	Ro2/012/06 – J. Roth <i>Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen</i>	24
	Ge2/017/06 – V. Gerke <i>Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen</i>	25
	Kuc2/018/06 – T. Kucharzik, A. Lügering <i>Inhibition von Peyer'schen Plaque und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 - Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort</i>	26
	Schae2/026/06 – L. Schaefer, R.M. Schaefer, P. Bruckner <i>Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis</i>	27
	Ste2/027/06 – M. Steinhoff, T. Luger <i>Molekulare und funktionelle Untersuchungen zur Bedeutung von Endopeptidasen für die Regulation von Neuropeptid-Rezeptoren</i>	28
	Lud2/032/06 – S. Ludwig <i>Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA-Viren</i>	29
	Si2/039/06 – B. Löffler, G. Peters <i>Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen</i>	30

Pap2/003/07 – T. Pap <i>Regulation der Apoptose in synovialen Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis (RA) durch den Gewebsinhibitor von Metalloproteinasen TIMP-3</i>	31
Lo2/017/07 – K. Loser, S. Beissert <i>Untersuchungen zur Bedeutung der kutanen RANK-RANKL Interaktion für die Regulation von Immunität</i>	32
Mül2/018/07 – C. Müller-Tidow <i>Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung</i>	33
Sun2/019/07 – C. Sunderkötter, J. Ehrchen <i>Einfluss der initialen Zytokinexpression in der Epidermis auf die spezifische Immunantwort in der experimentellen Leishmaniasis</i>	34
Wi2/023/07 – J. Wistuba, S. Koschmieder, J. Gromoll <i>Das Potenzial spermatogener Stammzellen zum Zellersatz im Hoden und Knochenmark</i>	35
Re2/039/07 – U. Rescher <i>Die Bedeutung von Annexin 2 und PI(4,5)P₂-reichen Membrandomänen und assoziierten Proteinen für die zelluläre Motilität</i>	36
Me2/023/08 – A. Mellmann, H. Karch <i>Mobilität und Dynamik der Pathogenitätsdeterminanten von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) im Infektionsverlauf</i>	37
SchMA2/027/08 – M.A. Schmidt <i>Probiotische Bakterien und die gastrointestinale Barriere: Zielstrukturen und molekulare Reparaturmechanismen</i>	38
Schw2/030/08 – A. Schwab <i>Kalziumkanäle als Mechanosensoren in wandernden Zellen</i>	39
3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems	40
Hen3/003/06 – M.T. Heneka, H.-C. Pape <i>Die Bedeutung der Locus coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung</i>	40
You3/016/06 – P. Young <i>Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die neuronale Genregulation</i>	41
Bud3/005/07 – T. Budde, T. Seidenbecher <i>Steuerung der Gq-Protein-abhängigen Signalverarbeitung im thalamocorticalen System mit Relevanz für neue Strategien in der Therapie von Absence-Epilepsie</i>	42
Pan3/008/07 – C. Pantev, K. Domschke <i>Integration magnetoenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensorischer Perception und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System</i>	44
Floe3/004/08 – A. Flöel, IZKF-Vorstand <i>Gen-Umwelt-Interaktionen: Wie beeinflussen genetische Präpositionen und individuelle Lebensgewohnheiten die Gedächtnisleistungen im Alter?</i>	45
Mi3/025/08 – M. Missler <i>Störungen der Synapsenfunktion als potentielle Ursache autistischer Erkrankungen: Rolle der Neurexophilinen in der lokalen Regulation von Neurotransmission</i>	46

D. Nachwuchsförderung **47**

1. Forschungsgruppen des IZKF	47
FG 3 – C. Bremer <i>Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik</i>	47
FG 4 – C. Konrad <i>Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen</i>	48

FG 5 – K. Tenbrock	50
<i>Transkriptionelle Regulation von CREMα und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen</i>	
FG6 – C. Lohr	51
<i>Intrazelluläre Calciumdynamik und ihre Rolle bei der axonwachstumsfördernden Wirkung von olfaktorischen Hüllgliazellen</i>	
2. Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst	52
3. Diplomarbeiten, Dissertationen, Habilitationen des Jahres	53
E. IZKF Core Units – Service für die Forschung	58
IFG – Integrierte Funktionelle Genomik	58
TRAM – Transgene Tiermodelle	60
CarTel – Elektrophysiologische Funktion des Kleintierherzens	61
ECHO – Kleintierultraschall: Phänotypisierung, Funktionsdiagnostik und Ultraschallgesteuerte Therapie	62
SmAP – Kleintier PET Plattform für molekulare Bildgebung	63
IZKF Gerätepool	65
F. Geschäftsbericht des IZKF Münster – Scientific Office	68
Finanzierung	68
Technologieverwertung, Patente/Lizenzen	68
Einwerbung qualifizierter Drittmittel	69
Forschungs-Output	76
Gremien, Mitglieder, Organisation	77
Satzung des IZKF Münster	80
G. Publikationsverzeichnis 2008	82

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

Erläuterungen zu den Progress Reports (Abschnitt D)

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

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

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

› A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster

Das Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF) Münster besteht seit 1996 als institutionalisierter Forschungsverbund in der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. In den Jahren 1996 bis 2004 wurde das IZKF Münster im Rahmen der bundesweiten BMBF-Fördermaßnahme ‚Gesundheitsforschung 2000‘ zur Förderung ausgewählt, um die Forschungsaktivitäten an der Medizinischen Fakultät zu bündeln, zu stärken und international konkurrenzfähig zu machen. Dieses Ziel hat das IZKF auch nach Beendigung der externen Förderung 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 entwickelt.

Im vergangenen Jahr wurden die wissenschaftliche Qualität und die gesamte Zielsetzung des Zentrums wieder einmal durch den externen Wissenschaftlichen Beirat begutachtet. Dieser attestierte dem IZKF in der abschließenden Stellungnahme 2008 seine Funktion als ‚Research Institute‘ und ‚Think Tank‘ der Medizinischen Fakultät, die es noch weiter auszubauen gelte. Neben der Etablierung geeigneter Strukturen für die Nachwuchsförderung sollte sich das Zentrum verstärkt wieder mehr der klinischen, patienten-orientierten Forschung widmen. Der Vorstand hat unmittelbar im Anschluss mit der Etablierung eines neuen klinisch-relevanten Moduls begonnen, dem ‚Clinical Research Award‘. Die Erstausschreibung dieses Preises ist noch im Herbst 2008 erfolgt und wird im Sommer 2009 mit der Auslobung von ein bis zwei Awards zum ersten Mal abgeschlossen.

Die Förderung von Forschungsprojekten bleibt von diesen Neuerungen unbeeinflusst. So werden weiterhin jährliche Ausschreibungen für die Förderung exzellenter und innovativer Projekte erfolgen. Das im Berichtsjahr 2007 neu etablierte Bonusprogramm des IZKF für die erfolgreiche Überführung intern geförderter Vorhaben in externe Finanzierung hat inzwischen erste Früchte getragen. Nachdem bereits im ersten Jahr 4 von 6 eingereichten DFG-Anträgen erfolgreich überführt worden waren, haben im Jahr 2008 die ersten Wissenschaftler die Komplementärförderung als Möglichkeit der Einwerbung weiterer DFG-Fördermittel erfolgreich genutzt und konnten die restlichen IZKF-Mittel komplementär zur begonnenen DFG-Förderung frei für ihre Arbeitsgruppen nutzen. Weitere 5 IZKF-Projekte beantragten die Überführung in DFG-Förderung zum Ende des Jahres 2008. Mit einer Entscheidung ist im Frühjahr 2009 zu rechnen.

Die vom Vorstand vorgelegte Neustrukturierung der Technologieplattform wurde vom Wissenschaftlichen Beirat sehr begrüßt. Neben einer Umbenennung bereits vorhandener Gruppen wurden zwei weitere Core Units gebildet, die den bildgebenden Bereich der Plattform verstärken sollen und ab Januar 2009 zur Verfügung stehen. Von der Bereitstellung modernster Technologien und Methodiken profitieren insbesondere junge, ambitionierte Wissenschaftler mit geringem eigenem Forschungsbudget. Nicht zuletzt durch die Zentralisierung der Investitionen des IZKF im Rahmen des Gerätepools wird eine optimale Ausschöpfung des Geräteinventars gewährleistet.

Ein weiteres wichtiges Ziel des IZKF ist es stets, geeignete Maßnahmen zur Nachwuchsförderung zu entwickeln und bedarfsgerecht umzusetzen. Dabei spielt – ebenso wie in der Projektförderung – die Qualität der Bewerber und eine ergebnisorientierte Vergabe der Fördermittel eine wesentliche Rolle. Nach der Einführung des Ärzte-Tarifvertrags ist das bis 2007 höchst erfolgreiche Rotationsstellen-Programm für wissenschaftlich motivierte, klinisch tätige Mediziner mit eigenem Forschungsinput ins Stocken geraten. Längst ist es nicht mehr leicht, für einen befristeten Zeitraum einen Vertreter für die klinische Tätigkeit zu finden, während die eingearbeitete Kraft sich ganz auf die Wissenschaft konzentrieren kann. Der Vorstand wird sich dieser Pro-

blematik im Jahr 2009 vorrangig widmen, um eine attraktive Lösung für den medizinischen Nachwuchs zu finden und die diesbezüglichen Ratschläge des Wissenschaftlichen Beirates zu berücksichtigen. Neue Maßnahmen zur internen Förderung von Nachwuchsgruppen müssen ebenfalls entwickelt werden, da sich die externe Bewerberlage seit der bundesweiten Bewilligung der Exzellenzcluster dramatisch verschärft hat. Hier gilt es, kreative Lösungen für klinische Nachwuchsgruppen zu finden.

Geschäftsführender Vorstand (seit März 2009)



v.l.: Prof. F.U. Müller, Prof. H.-C. Pape, Prof. G. Peters (Vorsitzender), Prof. V. Gerke, Prof. T.A. Luger (Stellv. Vorsitzender)

Unter dem gemeinsamen Leitthema des IZKF Münster ‚Die Chronische Krankheit‘ / ‚Chronic Disease‘ arbeiteten im Berichtsjahr 2008 Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät in 31 Forschungsvorhaben im Rahmen der Projektförderung, 4 Forschungsgruppen im Rahmen der Nachwuchsförderung und 5 Core Units für technologischen Service innerhalb der thematischen Schwerpunkte:

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

Der vorliegende Progress Report 2008 informiert über die aktuellen Forschungsthemen und die Neuerungen nach der Begutachtung durch den Wissenschaftlichen Beirat. Da das IZKF Münster zunehmend englischsprachige Wissenschaftler beschäftigt, wurde es den Projektleitern freigestellt, ihren Bericht auf Englisch oder auf Deutsch zu verfassen.

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

› B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2008

Projektförderung des IZKF Münster

Das jährliche Aufnahmeverfahren in der Projektförderung ermöglicht es, im Rahmen der vorhandenen Ressourcen ungefähr 10 neue Forschungsvorhaben pro Jahr aufzunehmen. Im Berichtsjahr 2008 starteten aufgrund der vom Vorstand festgelegten Förderkriterien 9 neue Forschungsprojekte in die Förderung. Das IZKF fördert innovative Forschungsprojekte mit hoher wissenschaftlicher Qualität und bereits hinreichend vorhandenen Vorarbeiten. Die Projektanträge werden daher 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. Im Bewerbungsverfahren für den Projektbeginn ab Januar 2009 wählte der Wissenschaftliche Beirat im Oktober 2008 lediglich 8 neue Forschungsprojekte aus. Hierbei wurde der Forschungsschwerpunkt 2 um 6 Projekte ergänzt, der Forschungsschwerpunkt 3 erhielt zwei neue Vorhaben. Aus dem Schwerpunkt 2 erhielten außerdem 5 Projekte nach Einreichen eines DFG-Antrages eine Verlängerung von 10 Monaten im Rahmen der Überbrückungsfinanzierung (s.u.). Damit nimmt der Schwerpunkt 2 ‚Molekulare Aspekte der Entzündung‘ mit 20 laufenden Projekten im Förderjahr 2009 rund 61% der Projektförderung ein.

Der Schwerpunkt 1 ‚Kardiovaskuläre Signaltransduktion‘ setzt sich aus 8 Teilvorhaben zusammen, die sich mit vaskulären infektiologischen Themenbereichen und damit zusammenhängenden krankheitsrelevanten Fragestellungen wie der Untersuchung molekularer Ursachen der Blutdruckregulation und der Herzinsuffizienz, der Untersuchung neuer therapeutischer Wege zur Bekämpfung systemischer Candida-Mykosen und Thrombosen beschäftigen. Drei Forschungsvorhaben suchen nach einer genetischen Ursache mit direktem Krankheitsbezug.

Da die Entzündungsforschung als traditionell starke Forschungsrichtung an der Medizinischen Fakultät bereits seit Jahren hinreichend etabliert ist, stellt auch dieser Schwerpunkt im IZKF die größte Gruppe an Projekten. Die im Berichtsjahr geförderten 17 Forschungsvorhaben im Schwerpunkt 2 ‚Molekulare Aspekte der Entzündung‘ befassen sich mit den molekularen Grundlagen und therapeutischen Möglichkeiten bei entzündlichen Organerkrankungen.

Die Forschungsprojekte im Schwerpunkt 3 ‚Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems‘ konzentrieren sich inhaltlich auf zwei Richtungen, (a) kognitive Studien zum Vergleich normaler und psychopathologischer Prozesse, (b) pathophysiologische Vorgänge bei verschiedenen neuronalen Erkrankungen wie Alzheimer, Demyelinisierung, Epilepsie und Autismus.

Die im Berichtsjahr 2008 neu in die Förderung aufgenommenen Projekte (Projektbeginn Januar 2009) werden in Teil B.2. mit einer Kurzzusammenfassung vorgestellt.

Begutachtung durch den externen Wissenschaftlichen Beirat im Mai 2008

In einem Intervall von vier Jahren führt das IZKF eine große wissenschaftliche Begutachtung durch, um die erarbeiteten Konzepte und erbrachten Leistungen des Zentrums den 12 externen Gutachtern vorzustellen und deren Ratschläge für die Weiterentwicklung der strukturellen und wissenschaftlichen Ziele des IZKF zu erfahren. Der Beirat attestierte dem IZKF eine hervorragend ausgerichtete wissenschaftliche Expertise und weiterhin steigende, sehr gute Leistungen im Bereich der Projektförderung. Jedoch merkten die Gutachter an, dass die klinischen Aspekte in der Projektförderung nicht vernachlässigt werden sollten. Hier gelte es ohne Abstriche in der Qualität der Forschungsthemen und der Expertise der Wissenschaftler wieder mehr die klinische, direkt patienten-orientierte Forschung in Münster zu stärken.



Weiterhin zeigte sich der Beirat beeindruckt in Bezug auf die technischen Möglichkeiten für die Durchführung innovativer Forschungsprojekte. Die Technologieplattform enthielt exzellent ausgerichtete Core Units mit zum Teil international anerkannter Expertise und sei gerade im Bereich der Kleintierbildung führend in Deutschland. Diese Ressourcen sollte das IZKF ausbauen und professionell managen. Eine transparente Leistungsrechnung sei hierbei unbedingt erforderlich und sollte zu Kostenreduktion und besserer Planungssicherheit führen. Eine gemeinsame Nutzung der Ressourcen mit dem Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin sollte dringend angestrebt werden.

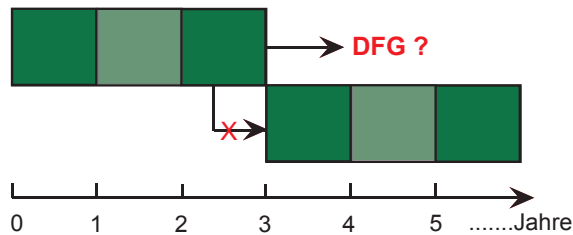
Im Bereich der Nachwuchsförderung hatte sich das IZKF vor 5 Jahren in Anlehnung an das damals so erfolgreiche ‚Rückkehrerprogramm‘ des BMBF auf eine Förderung bereits gereifter junger Wissenschaftler kurz vor oder nach der Habilitation, bevorzugt aus dem Ausland spezialisiert. Diese so genannten Forschungsgruppen sollten eine Lücke in der Förderung junger Wissenschaftlerkarrieren in Deutschland schließen. Die anfänglich gute Bewerberlage hat sich jedoch in den letzten Jahren dramatisch verändert, so dass hier dringend eine Nachbesserung erforderlich wird. Der Beirat schlägt hierzu eine doppelte Lösungsmöglichkeit vor. Einerseits sollten Forschungsgruppenleiter von den Optionen Juniorprofessor oder Tenure Track Gebrauch machen können, um sich intern auch auf ausgeschriebene W2-Professuren bewerben zu können. Weiterhin sollten interne sehr gute Bewerber die Möglichkeit erhalten, selbstständige Nachwuchsgruppen mit Qualifizierungsprogramm zu leiten, um international konkurrenzfähig zu werden. Die entsprechenden Anpassungen des Nachwuchsprogramms werden im Jahr 2009 erarbeitet.

Das IZKF-Bonusprogramm - Erste Forschungsvorhaben aus der laufenden 3-jährigen Förderung direkt in DFG-Förderung überführt

Ein 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 Landesförderungsbeitrag eine bedeutende Rolle spielen. Im Berichtsjahr 2008 konnten die ersten zwei Forschungsprojekte im Rahmen des ambitionierten zweiten Teils des Bonusprogramms, der Komplementärförderung, punkten. Das Projekt Budde/Seidenbecher wurde im Juni 2008, das Projekt Steinhoff/Luger bereits im April 2008 in DFG-geförderte Normalverfahren überführt. Beide Arbeitsgruppen erhielten die restlichen bewilligten IZKF-Mittel als frei verfügbare Bonus-Zuwendung (vgl. unter F. Geschäftsbericht). Die Arbeitsgruppe Steinhoff hat den frühen Zeitpunkt der Überführung genutzt und direkt im Jahr 2008 einen neuen Projektvorschlag als Skizze eingebracht. Dieses Projekt wird ab dem 01.01.2009 gefördert (s. B.2.).

Aufgrund zahlreicher Beratungen im Projektmanagement zum optimalen Umgang mit dem Bonusprogramm im Zusammenhang mit den Förderrichtlinien des IZKF werden hier die Rahmenbedingungen und Umsetzungsmöglichkeiten nochmals kurz skizziert:

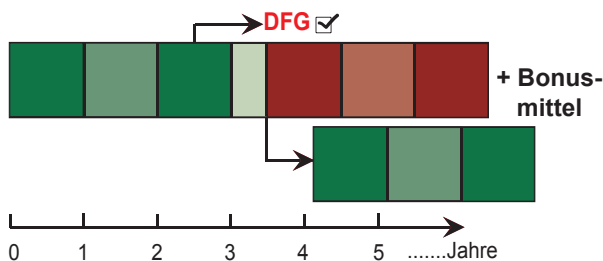
- Seit der Umstellung der Projektförderung auf eine jährliche Beantragung von Forschungsmitteln (s. Progress Report 2005) wurde das IZKF-Normalverfahren auf eine 3-jährige Regelförderdauer begrenzt. Eine unmittelbare, neue Beantragung eines Projektes bereits im 3. Jahr, also eine durchgehende IZKF-Förderung, ohne die Einwerbung qualifizierter Drittmittel, insbesondere der DFG, zum IZKF-geförderten Forschungsvorhaben nachweisen zu können, ist nicht möglich. Um möglichst viele Wissenschaftler der Fakultät an der Projektförderung zu beteiligen, wurde außerdem festgelegt, dass zeitgleich pro Wissenschaftler nur ein IZKF-Projekt in der Projektleitung zulässig ist.



(I) Die Überbrückungsfinanzierung – Verlängerung mit Begründung

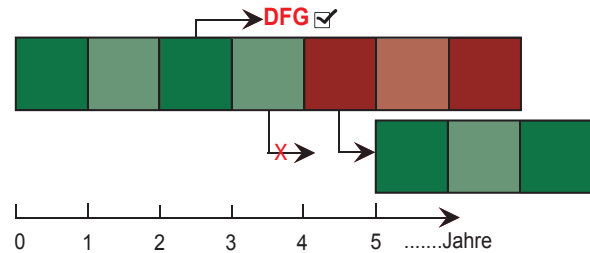
Dieser Teil des Bonusprogramms dient denjenigen Wissenschaftlern, die Anfang des 3. Förderjahres noch nicht genügend Vorarbeiten für einen Erfolg versprechenden DFG-Antrag veröffentlicht haben. In einer 10-monatigen Verlängerung soll das Personal und die Forschung weiter geführt werden, um die Lücke zwischen dem am Ende des 3. Förderjahres eingereichten DFG-Antrag und der ungefähr 6 Monate später zu erwartenden Beurteilung der DFG-Gutachter zu überbrücken. Hierbei sind folgende Abläufe denkbar:

› **Projekt A** hat in zwei sehr guten Publikationen die Vorarbeiten dokumentiert und reicht den DFG-Antrag bereits im September des 3. Förderjahres ein. Durch die bewilligte Überbrückungsfinanzierung wird das Personal bis Ende Oktober des nächsten Jahres verlängert. Die DFG bewilligt das Projekt Anfang März des folgenden Jahres. Der Projektleiter beendet offiziell die IZKF-Finanzierung und setzt das Personal auf Drittmittelverträge um. Er erhält die restlichen IZKF-Mittel (Personal + Sachmittel) als frei verfügbaren Bonus. Da die Deadline für neue IZKF-Skizzen erst im Mai abläuft, reicht der Wissenschaftler eine neue Projektidee zum Stichtag ein.



› **Im Projekt B** gibt es leider noch nicht genügend Publikationen für einen DFG-Antrag. Die Wissenschaftler möchten den Antrag aber bis Ende des laufenden 3. Förderjahres bei der DFG einreichen. Sie beantragen im 3. Jahr eine Überbrückungsfinanzierung, verlängern die Verträge für das Personal bis Ende Oktober des nächsten Jahres und reichen erst im Dezember den Antrag bei der DFG ein. Die DFG bewilligt das Projekt erst im Juli des nächsten Jahres. Dann ist es für die Einreichung einer neuen Projektskizze beim IZKF in der laufenden Bewerbungsrunde zu spät. Die Wissenschaftler haben nun zwei Möglichkeiten: (a) sie beenden die IZKF-Förderung schnellstmöglich, weil sie noch ein Gerät aus den restlichen Bonusmitteln anschaffen wollen, setzen das Personal auf das DFG-Projekt um und

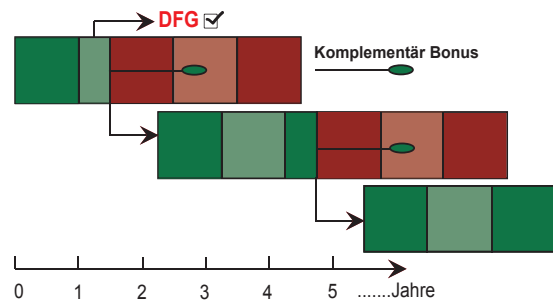
reichen im nächsten Jahr einen neuen Projektvorschlag beim IZKF ein, oder (b) die DFG hat eine der beantragten Personalstellen gekürzt. Die Wissenschaftler nutzen die IZKF-Förderung bis zum Ende und starten das DFG-Projekt im Anschluss. Sie haben nun noch Zeit, für die zweite Personalstelle eine alternative Finanzierung zu suchen.



› **Projekt C** hat bis zum Ende des 3. Förderjahres keine Aussichten auf eine Publikation der Ergebnisse und damit auch wenige Chancen auf einen erfolgreichen DFG-Antrag. Eine Überbrückungsfinanzierung wird vermutlich auch vom Wissenschaftlichen Beirat des IZKF nicht bewilligt. Die Wissenschaftler können ohne Nachweis der Einwerbung von Drittmitteln zum IZKF-Projekt im nächsten Jahr keine neue IZKF-Projektskizze einreichen (s. oben).

(II) Komplementärförderung

Die Komplementärförderung ist der zweite, ambitionierte Teil des Bonusprogramms. Eine gestaffelte Zusatzausstattung wird dann gewährt, wenn ein IZKF-Forschungsvorhaben während des 2. Förderjahres in ein DFG-gefördertes Projekt überführt wird. Die Zusatzausstattung wird als frei verfügbare Summe zur Aufstockung des Personals, zur Ergänzung der Sachmittel oder als Investitionszulage zur Verfügung gestellt. Die Zusatzausstattung wird für die Restlaufzeit des überführten IZKF-Projektes gewährt. Während dieser Zeit bleibt der Projektleiter Mitglied im IZKF und kann bereits im folgenden Jahr einen neuen Projektantrag im IZKF stellen.



IZKF-Mitglieder bei Einwerbung von Forschungsverbünden erfolgreich

Der Sonderforschungsbereich (SFB) 492 'Extrazelluläre Matrix: Biogenese, Assemblierung und zelluläre Wechselwirkungen' (Sprecher Prof. Dr. P. Bruckner) wurde im Jahr 2008 erfolgreich für eine 4. Förderperiode begutachtet und im Dezember 2008 für weitere drei Jahre bewilligt. Es bestehen enge Kooperationen mit Arbeitsgruppen des IZKF.

Der SFB 656 'Molekulare und kardiovaskuläre Bildgebung (MoBi)' (Sprecher: Prof. Dr. Dr. O. Schober) wurde ebenfalls erfolgreich begutachtet. Mit einer Bewilligung der DFG ist allerdings erst im Frühjahr 2009 zu rechnen.

Der erste, aus dem IZKF heraus entstandene SFB 293 'Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten' (Sprecher: Prof. Dr. G. Peters) wurde Ende des Jahres 2008 nach 12-jähriger erfolgreicher Förderung durch die DFG beendet (s. unter Veranstaltungen).

Der neue Transregio-SFB 58 ‚Furcht, Angst und Angsterkrankungen‘ (Sprecher: Prof. Dr. H.-C. Pape) wurde ab dem 01. Juli 2008 für vier Jahre bewilligt. Arbeitsgruppen aus den Universitäten Münster, Hamburg, Mainz und Würzburg wollen gemeinsam die Entstehung der stammesgeschichtlich alten Emotionen Angst und Furcht untersuchen und deren krankhafte Entgleisungen auf breiter molekularer Basis verstehen lernen. Ziel ist es, durch ein verbessertes Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen mögliche Risikoprofile für Patienten zu entwickeln, die langfristig zu neuen, individuell zugeschnittenen Therapieformen führen könnten.

Die Neurophysiologie stellt auch den stellvertretenden Sprecher der neuen DFG-Forschergruppe FOR1086 ‚K2P-Kanäle – vom Molekül zur Physiologie und Pathophysiologie‘. Prof. Dr. T. Budde koordiniert gemeinsam mit dem Kollegen Prof. Dr. Dr. J. Daut aus Marburg den seit Oktober 2008 geförderten Forschungsverbund unter weiterer Beteiligung der Hochschulen Jena, Würzburg und Regensburg. Thematisch befassen sich die Wissenschaftler mit einer äußerst vielfältigen Gruppe von Ionenkanälen, den Kaliumkanälen, die in elektrisch erregbaren Zellen wie Herzmuskel- oder Nervenzellen große Bedeutung haben. Krankhafte Veränderungen an diesen Kanälen können dramatische Folgen haben, so dass die Ergebnisse aus dieser Forschergruppe wegweisende Schritte zu neuen Therapieformen für Erkrankungen wie Epilepsie oder Herzrhythmusstörungen bringen könnten.

Eine weitere Forschergruppe wurde unter der Koordination von Prof. Dr. J. Gromoll von der DFG bewilligt. Die FOR1041 ‚Germ cell potential‘ befasst sich seit Mai 2008 mit dem Potential von Keimzellen in vitro und in vivo und wird sich insbesondere mit den genetischen und den epigenetischen Einflüssen auf die Keimzellen beschäftigen. Neben den Arbeitsgruppen aus der Reproduktionsmedizin und der Human-genetik der Medizinischen Fakultät Münster sind das MPI für Molekulare Biomedizin und die Universitäten Bielefeld, Hannover, Göttingen, Hamburg und München beteiligt.

Veranstaltungen im Jahr 2008

Mit einem großen Abschluss-Symposium in Kooperation mit dem IZKF Münster wurde der SFB 293 nach 12-jähriger Förderung durch die DFG beendet. Auf Gut Havichorst fanden sich am 10./11. Dezember ehemalige und aktuell geförderte SFB-Mitglieder und eingeladene Gastredner zu einer hoch interessanten und inspirierenden Tagung zusammen. In seiner Einführung resümierte der Sprecher des SFB Prof. Dr. G. Peters die wissenschaftlichen Leistungen des SFB, die sich nicht zuletzt auch in 21 externen Rufen an die Mitglieder des SFB zeigten. Der Prorektor für Forschung, Personal und Internationales Prof. Dr. W. Schmitz, stellvertretend für die Rektorin der WWU, betonte in seinem Grußwort die außerordentliche Bedeutung der Drittmiteleinwerbung für die Universität. „SFBs are badly needed“. In zwei thematischen Blöcken diskutierten die Wissenschaftler mit den eingeladenen Rednern wie Rodger McEver (Oklahoma, USA), Britta Engelhardt (Bern, Schweiz), Mauro Peretti (London, UK) und weiteren Spezialisten aus Deutschland über ‚Immunological aspects and leukocyte trafficking‘ und ‚Inflammation and infection at epithelial surfaces and in the vascular system‘.

Die IZKF-Lecture Gastredner im Jahr 2008 waren:

- › IZKF Lecture (März 2008)
Prof. Dr. Bernd Fleischmann, Direktor. Institut für Physiologie I, Life & Brain Center, Universität Bonn
Potential risks of cell replacement strategies in the heart.

Prof. Dr. Stanley Nattel, Professor and Paul David Chair in Cardiac Electrophysiology University of Montreal, Canada
Molecular, electrical, and structural bases of atrial fibrillation and their potential impact on clinical management.

Bereits zum fünften Mal fand im November 2008 die „Münster Conference on Single Cell and Molecule Analysis“ statt, die sich traditionell mit den neuesten Methoden der Einzelzellanalyse und Nanoanalytik befasst. Erstmals wurde die Konferenz in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut in Münster in dessen Räumlichkeiten abgehalten und fand eine ausgezeichnete Resonanz. Von den 109 angemeldeten Teilnehmern kamen 8 aus anderen Teilen Europas bzw. den USA. Hervorzuheben ist auch das gestiegene Interesse der Industrie. 14 Hersteller analytischer Geräte oder Verbrauchsmaterialien stellten in der Ausstellungshalle ihre neuesten Produkte vor.

Prof. Alfred Yergey (National Institutes of Health, USA) unterstrich in seiner Keynote Lecture die Bedeutung reproduzierter und validierter Ergebnisse in seinem Spezialgebiet, der Massenspektrometrie. Zu oft noch würden die instrumentellen Möglichkeiten von High-end-Geräten überschätzt und die Bedeutung qualifizierten Personals unterschätzt, was sich in fehlerhaften Publikationen niederschlägt.

Ein besonderes Highlight war die Popular Science Lecture von Prof. Johannes Wessels (Institut für Kernphysik, WWU Münster), der das internationale Großprojekt des CERN in Genf, den Large Hydron Collider (LHC), vorgestellt hat. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung fördert das Projekt „A Large Ion Collider Experiment“ (ALICE) in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Johannes P. Wessels wo so genannte Übergangsstrahlungsdetektoren gebaut werden. ALICE ist das größte je in der Kernphysik konzipierte Experiment am neuen Beschleuniger LHC des CERN in Genf. Das Experiment dient der Charakterisierung des so genannten Quark-Gluon-Plasmas, den ursprünglichen Zustand der Materie, in dem sich das Universum wenige Mikrosekunden nach dem Urknall befunden haben muss.

Weitere Vorträge befassten sich mit den Fortschritten in der hochauflösenden Mikroskopie und der Einzelmoleküldetektion. Die Einbindung mikro- und nanoelektronischer Halbleiter in Experimente zur biologischen Signalweiterleitung wurde dargestellt. Es wurde deutlich, dass sich die biochemische- und physikalische Analytik zunehmend chip-basierender Verfahren zur Erhöhung von Empfindlichkeit und Durchsatz bedient. Ein Fokus der Konferenz lag in diesem Jahr im Bereich des in vivo und in vitro Imaging. Neben dem optischen und Isotopen-Imaging von Maus bis Mensch wurden auch die Möglichkeiten massenspektrometrischer Imaging-Techniken aufgezeigt.

Preisträger 2008

Für einige Wissenschaftler (aktuell oder früher durch das IZKF gefördert) gab es im Jahr 2008 wieder erfreuliche Auszeichnungen, Preise und Ehrungen. Unter anderem erhielten für hervorragende Forschungsarbeiten:

Prof. Dr. med. Christoph Bremer erhielt im Rahmen des Deutschen Röntgenkongresses in Berlin am 01. Mai 2008 den Hermann-Holthusen-Ring, einen der renommiertesten Preise der Deutschen Röntgen-gesellschaft für seine exzellenten Arbeiten zur Etablierung neuer Bildgebungsverfahren zur Tumordetektion und Tumorcharakterisierung.

Prof. Dr. med. Carsten Müller-Tidow wurde Mitte Februar 2008 mit dem ‚Leukemia Clinical Research Award‘ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) ausgezeichnet. Herr Müller-Tidow erhielt die Auszeichnung vor allem für seine Arbeiten zur Identifizierung diagnostisch und pathologisch bedeutsamer epigenetischer Veränderungen bei Leukämiezellen.

1. Projektübersichten 2008

Schwerpunkt 1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
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 / Uekötter	<i>Candida</i> -Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel	Exp. u. klin. Hämostaseologie, Med. Mikrobiologie	01.07	12.09
Bra1/001/08	Brand	Molekulargenetische Analysen zur funktionellen Bedeutung von Kandidatengenen des D1/D5 Dopaminrezeptor/G-Protein-gekoppelten Rezeptorkinase 4(GRK4)-Clusters bei Hypertonie	Innere Medizin D	01.08	12.10
Pa1/011/08	Pavenstädt	Die Rolle des Chemokinrezeptors CCR10 für die Struktur und Funktion der arteriellen Gefäße	Innere Medizin D	01.08	12.10
Ru1/022/08	Rutsch	Genetische Mechanismen der arteriellen Kalzifikation	Allg. Pädiatrie	01.08	12.10
Nik1/032/08	Nikol / Schäbitz	Zelluläre und molekulare Charakterisierung granulocyte colony stimulation factor (G-CSF)-vermittelter Regeneration im infarzierten Herz und Gehirn	Innere Medizin D, Neurologie	01.08	12.10

Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Fö2/005/06	Föll / Viemann	Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung	Allg. Pädiatrie	01.06	10.09
Ro2/012/06	Roth	Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen	Immunologie	01.06	10.09
Ge2/017/06	Gerke	Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen	Med. Biochemie (ZMBE)	01.06	10.09
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
Ste2/027/06	Steinhoff / Luger	Molekulare und funktionelle Untersuchungen zur Bedeutung von Endopeptidasen für die Regulation von Neuropeptid-Rezeptoren	Hautklinik	01.06	04.08
Lud2/032/06	Ludwig	Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA Viren	Klin. Virologie (ZMBE)	01.06	10.09
Si2/039/06	Löffler / Peters	Mechanismen der Apoptose-Induktion durch <i>Staphylococcus aureus</i> bei Leukozyten und Endothelzellen	Med. Mikrobiologie	01.06	10.09
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
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

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
Wi2/023/07	Wistuba / Koschmieder / Gromoll	Das Potenzial spermatogonialer Stammzellen zum Zellersatz in Hoden und Knochenmark	Institut für Reproduktionsmedizin und 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
Me2/023/08	Mellmann / Karch	Mobilität und Dynamik der Pathogenitätsdeterminanten von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) im Infektionsverlauf	Hygiene	01.08	12.10
SchMA2/027/08	Schmidt	Probiotische Bakterien und die gastrointestinale Barriere: Zielstrukturen und molekulare Reparaturmechanismen	Infektiologie (ZMBE)	01.08	12.10
Schw2/030/08	Schwab	Kalziumkanäle als Mechanosensoren in wandernden Zellen	Physiologie II	01.08	12.10

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
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.	Physiologie-I, Exp. Epilepsieforschung	01.07	05.08
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, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie	01.07	12.09
Floe3/004/08	Flöel / IZKF Vorstand	Gen-Umwelt-Interaktionen: Wie beeinflussen genetische Präpositionen und individuelle Lebensgewohnheiten die Gedächtnisleistungen im Alter?	Neurologie	01.08	12.10
Mi3/025/08	Missler	Störungen der Synapsenfunktion als potentielle Ursache autistischer Erkrankungen: Rolle der Neurexophilinen in der lokalen Regulation von Neurotransmission	Anatomie u. Molekula- re Neurobiologie, ICB	01.08	12.10

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 psychotischen 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
FG6	Lohr	Intrazelluläre Calciumdynamik und ihre Rolle bei der axonwachstumsfördernden Wirkung von olfaktorischen Hüllgliazellen	IZKF Münster, Physiologie I	04.08	03.11

Schwerpunkt: Zentrale Projektgruppen (ZPG)

Core Unit	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn	Projektende
IFG	Ludwig	Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	IZKF Münster	06.01	12.10
TRAM	Brosius	Transgene Tiermodelle	Exp. Pathologie (ZMBE)	06.96	12.09
CarTel	Kirchhof	Elektrophysiologische Funktion des Kleintierherzens	Innere Medizin C	06.01	06.11
SmAP	Schäfers	Kleintier PET Plattform für molekulare Bildgebung	Nuklearmedizin	06.04	12.11
ECHO	Tiemann	Kleintierultraschall: Phänotypisierung, Funktionsdiagnostik und Ultraschallgesteuerte Therapie	Innere Medizin C	06.01	09.11
OPTI	Bremer	Optische Bildgebung zur funktionellen und molekularen <i>in vivo</i> Diagnostik	Klinische Radiologie	01.09	12.11

2. Neue Forschungsvorhaben ab 2009

Teilvorhaben Vo2/014/09

Neue Strategien zur Sepsistherapie - Charakterisierung der pro-inflammatorischen Mechanismen von humanem MRP8 und MRP14

T. Vogl (Institut für Immunologie)

Die Behandlung einer Sepsis stellt in der modernen Medizin eines der ganz großen Probleme in der klinischen Praxis dar. Vor allem eine überschießende Immunantwort als Reaktion auf eingedrungene Pathogene bereitet dabei große Schwierigkeiten. Neben dem mittlerweile gut charakterisierten „pathogen associated molecular pattern“ (PAMP) Konzept wurde kürzlich ein weiterer Mechanismus identifiziert, das „damage associated molecular pattern“ (DAMP). Endogene Liganden, freigesetzt durch aktivierte Phagozyten während der Sepsis

oder septischen Schocks binden an spezifische Rezeptoren und induzieren so eine Verstärkung der Immunantwort. Einige S100 Proteine, zu denen auch MRP8 und MRP14 gehören, werden zu den DAMPs gerechnet. MRP8 und MRP14 werden von aktivierten Phagozyten in großer Menge freigesetzt, induzieren eine starke Immunantwort und verstärken darüber hinaus septische Reaktionen. Dies zu begrenzen durch die Blockade von MRP8 und MRP14, ist Ziel des Projektes.

Teilvorhaben Schä2/020/09

Molekulare Bildgebung aktivierter Matrixmetalloproteinasen bei Enzephalomyelitis

M. Schäfers, L. Sorokin, K. Kopka (Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie)

Die molekulare Bildgebung dynamischer krankheits-assoziiierter Prozesse ist attraktiv für die präklinische Forschung und die klinische Anwendung. PET und SPECT bieten eine hohe Sensitivität, Nicht-Invasivität und gute zeitliche/räumliche Auflösung mit einem einzigartigen translationalen Potential von Maus zu Mensch. Proteasen sind aktiviert bei unterschiedlichsten Erkrankungen, speziell sind Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) ein sehr geeignetes Target für die molekulare Bildgebung. Die Bildgebung von MMPs basiert in eigenen

Vorarbeiten auf dem Einsatz von kleinen synthetischen, nicht-peptidischen MMP-Inhibitoren, die chemisch modifiziert und radioaktiv markiert werden (Radiopharmaka). In diesem Projekt sollen MMP-affine Radiopharmaka, die auf Hydroxamsäure- oder Barbituratstrukturen basieren, in einem Mausmodell der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) eingesetzt und validiert werden. Die EAE ähnelt der humanen multiplen Sklerose und ist hinsichtlich der Rolle der MMPs gut charakterisiert.

Teilvorhaben Hei2/022/09

Molekulare Charakterisierung des SasC-vermittelten Mechanismus der Zellaggregation und Biofilmbildung bei *Staphylococcus aureus*

C. Heilmann (Institut für Medizinische Mikrobiologie)

Die Pathogenese der Fremdkörper-assoziierten Infektionen mit *S. aureus* ist vor allem durch dessen Fähigkeit zur Biofilmbildung charakterisiert. Kürzlich haben wir ein neues Gen, *sasC*, identifiziert, das für ein 238 kDa Oberflächenprotein kodiert und die Zellaggregation und Biofilmbildung vermittelt. Bei der SasC-vermittelten Biofilmbildung handelt es sich um einen neuartigen Mechanismus, den wir aufklären wollen. Dazu wollen wir die beteiligte Region, die wir bereits in der N-terminalen Domäne von SasC lokalisieren konnten, weiter eingrenzen und durch „site-directed mutagenesis“ exakt die verantwort-

lichen Aminosäure-Reste bestimmen. Außerdem wollen wir den/die Liganden für SasC auf der Staphylokokkenoberfläche identifizieren. Durch Ko-Kristallographie der SasC-Domäne mit dem/den ermittelten Liganden wollen wir die exakte Struktur der Bindung aufklären. In Expressionsstudien wollen wir die Bedingungen ermitteln, unter denen die *sasC*-Expression induziert wird. Dadurch hoffen wir langfristig zur Entwicklung besserer Konzepte zur Therapie und Prophylaxe der Fremdkörper-assoziierten Infektionen beitragen zu können.

Teilvorhaben Kah2/024/09**In vivo Evolution von *Staphylococcus aureus* während der chronischen Atemwegsinfektion von Mukoviszidose (CF) Patienten**

B. Kahl (Institut für Medizinische Mikrobiologie)

Eine einzigartige Sammlung von *S. aureus* Isolaten, die über 14 Jahre von mehr als 100 Mukoviszidose-(CF)-Patienten gesammelt wurden, ermöglicht, Isolate auszuwählen, die individuelle CF-Patienten mindestens 8 Jahre kolonisieren. In diesem Projekt soll das vollständige Genom der ersten und letzten isogenen *S. aureus* Isolate von 4 CF-Patienten vollständig sequenziert werden, um Mutationen während der Persistenz aufzudecken. Mit Hilfe von Sequenzierungs-PCRs sollen gezielt gefundene Mutationen in Intermediärisolaten (clock speed),

in Isolaten weiterer CF-Patienten und in Isolaten anderer chronischer Infektionen detektiert werden. Primär- und Spätsolate werden bezüglich des Transkriptoms, des Metaboloms und der Virulenz charakterisiert. Aus den auftretenden Veränderungen können Rückschlüsse auf Adaptationsmechanismen des Erregers an den Wirt getroffen werden, die es erlauben, neue innovative Strategien, die auf der Erreger-Wirts-Wechselwirkung beruhen, zur Therapie chronischer *S. aureus* Infektionen zu entwickeln.

Teilvorhaben Eb2/028/09**Regulation der endothelialen Membranpolarität durch den VE-cadherin - Par Komplex**

K. Ebnet (Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE)

Die Bildung unterschiedlicher Membrandomänen (apikal-basale Die Bildung unterschiedlicher Membrandomänen (apikal-basale Membranpolarität) ist Voraussetzung für die Entwicklung tubulärer Organe wie das Blutgefäßsystem und notwendig für die Funktion dieser Organe während der Homöostase. Die Entstehung der Membranpolarität wird durch evolutionär konservierte Proteinkomplexe reguliert, u.a. durch den Par3-aPKC-Par6 Komplex (Par-aPKC Komplex). In Epithelzellen ist dieser Komplex in den Tight Junctions lokalisiert, einer Struktur, die für

die Aufrechterhaltung apikal-basaler Membranpolarität notwendig ist. Endothelzellen besitzen neben dem konventionellen Par-aPKC Komplex einen zweiten Par Komplex, der durch direkte Interaktionen von Par3 und Par6 mit VE-cadherin in den Adherens Junctions lokalisiert ist (VE-cad/Par3/6 Komplex). Ziel dieses Vorhabens ist, die Funktion des VE-cad/Par3/6 Komplexes bei der Bildung endothelialer Membranpolarität sowie bei der Entwicklung des Blutgefäßsystems zu verstehen.

Teilvorhaben Ra2/029/09**Die Rolle von Filopodien bei chemotaktisch vermittelter Zellmigration**

E. Raz (Institut für Zellbiologie - ZMBE)

Ein zentrales Thema bei Entzündungsprozessen ist die Wanderung von Zellen aus der Blutbahn zu ihren Zielgeweben als Antwort auf chemotaktische Signale. Die Untersuchung der Mechanismen die die Chemotaxis von Zellen kontrollieren würde somit wesentlich zu unserem Verständnis der Entzündungsantwort beitragen. Filopodien sind fingerförmige Ausläufer der Zelloberfläche bestehend aus Bündeln von Aktinfilamenten. Obwohl sie ein allgemeines Merkmal von migrierenden Zellen sind, ist ihre exakte Rolle bei der Zellwanderung in vivo noch nicht verstanden. Wir beabsichtigen Ausbildung, Verteilung und Funktion von Filopodien an den chemokin geleiteten

Keimzellen von *Danio rerio* zu untersuchen. Hierfür nutzen wir Manipulationen deren Ziel es ist die Entstehung von Filopodien zu beeinflussen. Anschließend wollen wir die Effekte jener Veränderungen auf migrations-relevante, biochemische Signalfade ermitteln und deren Einfluss auf verschiedene dynamische Parameter der Zellwanderung charakterisieren. Die Ergebnisse des Projektes werden neue Informationen über die Kontrolle der Filopodienausbildung zur Verfügung stellen und deren Rolle bei der Regulation von Zellmigrationsprozessen in vivo ermitteln.

Teilvorhaben Tha3/002/09**Neue neuroregenerative Strategien bei Verletzungen des N. opticus *in vivo*: Einsatz von embryonalen neuronalen Vorläuferzellen**

S. Thanos (Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde - Experimentelle Ophthalmologie)

Neurale Vorläuferzellen (NPCs) aus der prospektiven Retina und dem rostralen Neuralrohr behalten Stammzeileigenschaften bei und können in vitro propagiert und expandiert werden. Sie produzieren u.a. neurotrophe und neuroregenerativ wirkende Substanzen und können in den verletzten Sehnerven implantiert werden, um am Ort der Läsion die neuroregenerativen Faktoren zu produzieren und zu sezernieren. Somit dienen NPCs als lebende „Zellfabriken“ für die Stimulation der Neuroregeneration. Im Rahmen dieses Projektes ist die Herstellung

und Anwendung von Ratten-NPCs vorgesehen und der Einsatz dieser Zellen im durchgeschnittenen Nerven, um axonale Regeneration zu steuern. Insbesondere sollen proteomische und genomische Untersuchungen des behandelten Sehnerven und der Retina nach der Implantation von NPCs durchgeführt werden, um Signaltransduktionswege zu erfassen, die an der axonalen Regeneration beteiligt sind. Eine funktionelle Überprüfung der Regeneration erfolgt mit elektrophysiologischen Methoden (VEP, ERG).

Teilvorhaben Stei3/034/09**Bedeutung von Zytokin-Rezeptoren im sensorischen Nervensystem: Zelluläre Kommunikation des neuronalen Zytokin-Rezeptors Interleukin-31RA mit Ionenkanälen bei Entzündung und Schmerz**

M. Steinhoff, T.A. Luger (Hautklinik)

Die Bedeutung und Pathobiologie des peripheren sensorischen Nervensystems bei chronischen Entzündungen der Haut ist bislang wenig verstanden. Ziel dieses Vorhabens ist es daher, die regulatorischen Mechanismen zwischen Nervenzelle, Keratinozyt und Immunzelle bei der neurogenen Entzündung und dem entzündlichen Schmerz aufzuklären. Zwei Rezeptorfamilien, die auf sensorische Nerven und epithelialen Zellen (Keratinozyten) exprimiert werden und Entzündung vermitteln sind der Interleukin-31 Rezeptor (IL-31RA) und transient receptor potential ion channels of vanilloid type (TRPVs; TRPV1, -3, -4). Vor kurzem konnten wir und andere zeigen, dass der IL-31RA auf

dorsalen Wurzelganglien und peripheren Nerven bei Maus, Schwein und Mensch exprimiert wird und Entzündung sowie Juckreiz reguliert. Aufbauend auf diese Vorarbeiten sollen mit Hilfe von in vitro und in vivo Versuchen mit Nervenzellen und Keratinozyten (a) die Mechanismen, die zur Initiation bzw. Termination der neurogenen Entzündung führen, weiter charakterisiert werden, und (b) an in vivo Modellen der Entzündung mit IL-31-überexprimierenden und IL-31RA-defizienten Mäusen untersucht werden, wie der IL-31RA sowie TRPV1, -3 und -4 miteinander kommunizieren und ob dies eine wichtige Rolle bei Entzündungsreaktion der Haut und dem entzündlichen Schmerz hat.

Core Unit OPTI**Optische Bildgebung zur funktionellen und molekularen in vivo Diagnostik**

C. Bremer (Institut für Klinische Radiologie)

Optische Bildgebungstechnologien erlauben eine hochsensitive Darstellung von zellulären und molekularen Markern in vivo. Die großen Vorteile optischer Verfahren im Vergleich z.B. zur szintigraphischen Bildgebung liegen dabei (a) in der Möglichkeit einer direkten Korrelation von in vivo mit ex vivo Daten (fluoreszenzmikroskopisch), (b) in der Möglichkeit einer langfristigen, nicht invasiven Beobachtung z.B. von zellulären Labels sowie (c) in dem Fehlen von potentiell cytotoxischen ionisierenden Strahlen. Die AG (FG3) hat innerhalb der letzten Jahre ein Reihe optischer Verfahren zur in vivo Kleintierbildgebung etabliert, die eine hoch aufgelöste planare bzw. quantitative tomographische Datenakquisition am Kleintier erlauben. Jüngst wurde darüber hinaus mit Unterstützung des IZKF das bislang europaweit einzige ‚free space FMT‘ (FMT 2500, VisEn Medical) in Münster aufgestellt, welches erstmals eine direkte Ko-Registrierung von hochaufgelösten anatomischen Daten (z.B. MRT oder CT) und molekularen optischen Informationen erlaubt.

Neben der Etablierung o.g. technischer Grundlagen sind innerhalb der Arbeitsgruppe intravenös applizierbare Fluorochrome entwickelt worden, die eine spezifische Kontrastierung molekularer Targets in vivo ermöglichen (z.B.: $\alpha_v\beta_3$ Integrine, Aminopeptidase N/CD13, Endothelin-A-Rezeptor, Matrix-Metalloproteinasen, MRP14). Des Weiteren konnten Verfahren zur Fluoreszenz-basierten Zellmarkierung für das nicht invasive ‚cell tracking‘ entwickelt werden.

Mit Hilfe des IZKF konnte die FG3 somit eine optische Kleintierbildgebungs-Plattform entwickeln, die als Alleinstellungsmerkmal der Fakultät anzusehen ist. Diese Plattform soll als Erweiterung der ZPG4 ‚Kleintierdiagnostik‘ langfristig dem IZKF eine erweiterte molekulare und funktionelle Phänotypisierung von Kleintieren ermöglichen.

› C. Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung

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

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

Die intrazellulären Botenstoffe zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) sind in eine Vielzahl verschiedener Signaltransduktionswege involviert, die sowohl kurzfristige physiologische als auch langfristige transkriptionelle Regulationsmechanismen umfassen. In der glatten Muskulatur spielen cGMP und cAMP eine wichtige Rolle in der Regulation des Gefäßtonus und sind darüber hinaus in die Pathogenese gefäßproliferativer Erkrankungen wie Restenose und Arteriosklerose involviert. Die Steuerung der Genexpression durch cGMP/cAMP erfolgt u. a. über die Transkriptionsfaktoren cAMP response element binding protein/modulator (CREB/CREM) und den activating transcription factor 1 (ATF1). Diese Transkriptionsfaktoren binden an sog. CREs (cAMP response elements) in der Promoterregion ihrer Zielgene und steuern als Aktivatoren oder Repressoren die Gentranskription. Welche Rolle CREB/CREM/ATF1 für die Pathogenese gefäßproliferativer Erkrankungen und die langfristige Steuerung der vaskulären Physiologie spielen, ist allerdings noch weitestgehend unbekannt. Dies soll anhand dreier Mausmodelle mit globaler CREM und ATF1 Deletion und induzierbarer glattemuskelspezifischen CREB Deletion untersucht werden, um so (patho-) physiologisch relevante Zielgene von CREB, CREM und ATF1 zu identifizieren.

Die Funktionalität sämtlicher Tiermodelle konnte für CREM und ATF1 in Bezug auf die CRE vermittelte Genexpression gezeigt und im Fall der glattemuskelspezifischen CREB Deletion auf molekularer Ebene nachgewiesen werden. Die basale Charakterisierung der vaskulären Funktion, die eine detaillierte Untersuchung der Regulation des Gefäßtonus, als auch eine Bestimmung der Apoptose und Proliferationsrate von vaskulären Glattemuskulzellen (VSMCs) in den Aorten der Tiere umfasst, ist für die CREM-KO und ATF1-KO Mauslinie abgeschlossen und für die CREB-KO Mauslinie begonnen worden. Ebenfalls wurden Untersuchungen an isolierten VSMCs in Hinblick auf Proliferations-, Apoptose- Raten durchgeführt. Dabei wurden die Zellen 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 (Ligation der A. carotis, Einkreuzung von ApoE Tieren und atherogene Diät) etabliert worden, deren Analyse weit fortgeschritten ist. Insgesamt scheinen sowohl CREM als auch ATF1 eine wichtige Rolle in der Steuerung der Proliferation von VSMCs zu spielen, was sich sowohl in den isolierten Zellen, als auch in den Stressmodellen zeigt. Diese ersten Hinweise müssen noch ergänzt bzw. untermauert werden, um die Rolle von CREB/CREM/ATF1 in der glattemuskelspezifischen Genregulation abschließend beurteilen zu können.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Grote-Wessels S, Baba HA, Boknik P, El-Armouche A, Fabritz L, Gillmann HJ, Kucerova D, Matus M, Müller FU, Neumann J, Schmitz M, Stümpel F, Theilmeier G, Wohlschlaeger J, Schmitz W, Kirchhefer U (2008) Inhibition of protein phosphatase 1 by inhibitor-2 exacerbates progression of cardiac failure in a model with pressure overload. Cardiovasc Res 79: 464-71. [IF 6,1]

Greiser M, Neuberger HR, Harks E, El-Armouche A, Boknik P, de Haan S, Verheijen F, Verheule S, Schmitz W, Ravens U, Nattel S, Allessie MA, Dobrev D, Schotten U (2008) Distinct contractile and molecular differences between two goat models of atrial dysfunction: AV block-induced atrial dilatation and atrial fibrillation. J Mol Cell Cardiol 46: 385-394. [IF 5,2]

Schwoerer AP, Neuber C, Schmechel A, Melnychenko I, Mearini G, Boknik P, Kirchhefer U, Schmitz W, Ehmke H, Eschenhagen T, El-Armouche A (2008) Mechanical unloading of the rat heart involves marked changes in the protein kinase-phosphatase balance. J Mol Cell Cardiol 45: 846-852. [IF 5,2]

Brüchert N, Mavila N, Boknik P, Baba HA, Fabritz L, Gergs U, Kirchhefer U, Kirchhof P, Matus M, Schmitz W, DePaoli-Roach AA, Neumann J (2008) Inhibitor-2 prevents protein phosphatase 1-induced cardiac hypertrophy and mortality. Am J Physiol Heart Circ Physiol 295: H1539-1546. [IF 3,9]

Gergs U, Boknik P, Schmitz W, Simm A, Silber RE, Neumann J (2008) A positive inotropic effect of ATP in the human cardiac atrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 294: H1716-1723. [IF 3,9]

Kooperationen

k.A.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe	1 (in Verhandlung)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	78.891 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2008	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 β -Adrenozeptoren wirken, könnte 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 jüdischen 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 kontraktile Effekte von Bj-IP mit einer erhöhten oder erniedrigten Arrhythmieeigung 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.



Aus dem Gesamtgift des schwarzen jüdischen Skorpions *Buthotus judaicus* wurde ein Peptid mit positiv inotroper Wirkung isoliert. Das Gesamttoxin paralyisiert Insekten, weist aber keine Neurotoxizität beim Menschen auf.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Harzheim D, Pfeiffer KH, Fabritz L, Kremmer E, Buch T, Waisman A, Kirchhof P, Kaupp UB, Seifert R (2008) Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP. *EMBO J* 27: 692-703. [IF 8,6]

Levkau B, Schäfers M, Wohlschlaeger J, von Wnuck Lipinski K, Keul P, Hermann S, Kawaguchi N, Kirchhof P, Fabritz L, Stypmann J, Stegger L, Flögel U, Schrader J, Fischer J, Hsieh P, Ou Y-L, Mehrhof F, Tiemann K, Ghanem A, Matus M, Neumann J, Heusch G, Schmid KW, Conway EM, Baba HA (2008) Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. *Circulation* 117: 1583-1593. [IF 12,7]

Grote-Wessels S, Baba HA, Boknik P, El Armouche A, Fabritz L, Gillmann HJ, Kucerova D, Matus M, Müller FU, Neumann J, Schmitz M, Stümpel F, Theilmeier G, Wohlschlaeger J, Schmitz W, Kirchhefer U (2008) Inhibition of protein phosphatase 1 by inhibitor-2 exacerbates progression of cardiac failure in a model with pressure overload. *Cardiovasc Res* 79: 464-471. [IF 6,1]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Kirchhof P, Fortmueller L, Waldeyer C, Breithardt G, Fabritz L (2008) Drugs that interact with cardiac electro-mechanics: Old and new targets for treatment. *J Progr Biophys Mol Biol* 97: 497-512. [IF 5,0]

Grote-Wessels S, Baba HA, Boknik P, El-Armouche A, Fabritz L, Gillmann HJ, Kucerova D, Matus M, Müller FU, Neumann J, Schmitz M, Stümpel F, Theilmeier G, Wohlschlaeger J, Schmitz W, Kirchhefer U (2008) Inhibition of protein phosphatase 1 by inhibitor-2 exacerbates progression of cardiac failure in a model with pressure overload. *Cardiovasc Res* 79: 464-471. [IF 6,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Brüchert N, Mavila N, Boknik P, Baba HA, Fabritz L, Gergs U, Kirchhefer U, Kirchhof P, Matus M, Schmitz W, Depaoli-Roach AA, Neumann J (2008) Inhibitor-2 prevents phosphatase 1 induced cardiac hypertrophy and mortality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1539-1546. [IF 3,9]

Schwoerer AP, Neuber C, Schmechel A, Melnychenko I, Mearini G, Boknik P, Kirchhefer U, Schmitz W, Ehmke H, Eschenhagen T, El-Armouche A (2008) Mechanical unloading of the rat heart involves marked changes in the protein kinase-phosphatase balance. *J Mol Cell Cardiol* 45: 846-852. [IF 5,2]

Kooperationen

1. Teilprojekt Mü1/004/07 (Müller, Schmitz): Bedeutung der Transkriptionsfaktoren CREB, CREM und ATF-1 für die NO/cGMP-abhängige Regulation der vaskulären Funktion; Physiologische Funktionsanalyse transgener Mausmodelle durch gemeinsame Nutzung von Meßplätzen (z.B. Kontraktionsmessungen an Herzen und isolierten Myozyten der Maus).
2. Core Unit - CarTel: Testung von Modellen mit Mutationen im Natriumkanal und mit Myokardkrankungen, die zu Herzinsuffizienz und Arrhythmie führen; Testung der elektrophysiologischen und inotropen Effekte von Bj-IP im isolierten Herzen und in vivo; Testung von Modellen mit Mutationen im Natriumkanal und mit Myokardkrankungen, die zu Herzinsuffizienz und Arrhythmie führen.
3. Teilprojekt Schu1/031/07 (Schulze-Bahr): Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes; Testung von Modellen mit SCN5A Gendefekten und morphologischen oder elektrophysiologischen Vorhofveränderungen.
4. Teilprojekt Bud3/005/07 (Budde, Seidenbrecher): Steuerung der Gq-Protein-abhängigen Signalverarbeitung im thalamocorticalen System mit Relevanz für neue Strategien in der Therapie von Absence-Epilepsie; Testung von Bj-IP an isolierten kortikalen Neuronen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Dt. Stiftung für Herz Forschung, SFB	73.026 €
Preise		

Teilvorhaben Schu1/031/07**Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes**

E. Schulze-Bahr

Unter den Vorhofseptumdefekten, welche mit einer Prävalenz von 8-12% eine Hauptursache für angeborene Herzfehler im Kindesalter darstellen, stellt der sogenannte Septum secundum Defekt (ASD-II) mit 80% die häufigste Form dar. Im Teilprojekt soll bei einer der größten, publizierten Familien mit ASD-II (und einer spät entwickelnden DCM) ein kausales Gen identifiziert und charakterisiert werden.

Die genetischen Ursachen des inkompletten Shunt-Verschlusses auf Vorhofebene sind nur zum Teil bekannt. Familiäre Formen konnten bislang auf Mutationen in Transkriptionsfaktor-Genen, die die Transkription von Genen regulieren, welche an der Herzentwicklung beteiligt sind (NKX2-5: ASD+AV-Block; TBX5: Holt-Oram-Syndrom; GATA4: AVSD) oder in Genen für atrial exprimierte Sarkomer-Proteine (z.B. schweren Myosinketten-Gen (MYH-6)) zurückgeführt werden.

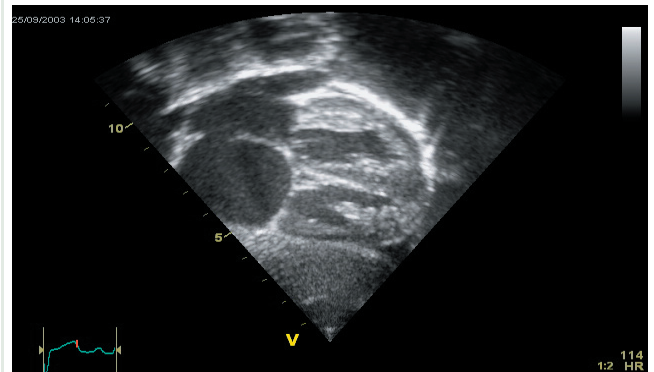
In einer genom-weiten Kopplungsanalyse (500 Mikrosatelliten-Marker) an einer großen Familie mit autosomal-dominantem Erbgang (ASD-II) konnte für die Chromosomen 3, 15 und 19 eine positive Kopplung in der 2-Punkt-Analyse festgestellt werden, wobei die höchsten Werte im Bereich des langen Arms von Chromosom 19 zu finden waren. 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 Mutationen. Nach Charakterisierung des Chromosom 15-Locus mit weiteren Mikrosatelliten-Markern konnte ein Bereich auf dem langen Arm eingegrenzt werden, der eine positive Kopplung mit der Erkrankung aufwies. Der maximale LOD Score in der 2-Punkt Analyse lag bei 7.99, in der Multipoint-Analyse mittels SimWalk2 wurde ein Location Score von 7.077 berechnet. Die Chromosom 15-Haplotyp-Regionen wurden mittels SimWalk2 und HaploPaint dargestellt. Unter den mehr als 50 Genen, die innerhalb der positiven Region lokalisiert waren, befand sich auch das ACTC1-Gen, welches für kardiales α -Actin kodiert. Mutationen in ACTC1 waren erstmals 1999 als Ursache für die Entstehung einer hypertrophen Kardiomyopathie beschrieben worden; es folgten Publikationen, die ACTC1 Mutationen in familiären Formen von dilatativer und restriktiver Kardiomyopathie zeigten. Da zeitgleich zu den von uns durchgeführten Kopplungs-Analysen auch eine ACTC1 Mutation beschrieben wurde, die ASD verursacht (Mattson et al. (2008), Hum. Mol. Genet. 17: 256-265), fokussierte sich die Kandidatengen-Analyse auf den ACTC1 Locus. Die Sequenzierung des ACTC1 Gens der betroffenen Familienmitglieder führte zur Identifizierung einer Punktmutation (G740A), die den Austausch der Aminosäure Glycin an Position 247 durch Asparaginsäure verursacht. Diese Mutation kosegregiert mit dem Phänotyp. Von den 72 Familienmitgliedern zeigten 14 betroffene Familienmitglieder die Mutation während 58 nicht betroffene Familienmitglieder keine Mutationsträger waren. Die identifizierte Genveränderung konnte in einer Kontrollpopulation von 380 gesunden Eurasiern nicht identifiziert werden, d.h. diese Genveränderung stellt eine krankheits-auslösende Mutation und keinen Polymorphismus dar. In einem Screening weiterer 18 ASD

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2008	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

Patienten auf eine ACTC1-Mutation wurde keine weitere identifiziert, jedoch die identische Mutation jedoch nochmals in einer anderen Familie mit ASD-II identifiziert (2 Betroffene). Eine direkte Verwandtschaft zwischen den beiden ACTC1-Familien war nicht bekannt, jedoch Ergebnisse einer Haplotyp-Analyse von Mutationsträgern beider Familien einen identischen Haplotyp für den entsprechenden, flankierenden Bereich auf Chromosom 15. Dies deutet auf gemeinsame Vorfahren hin.

Im weiteren Verlauf des Projektes soll nun eine funktionelle Analyse der ACTC1-Mutation G247D erfolgen. Hierfür ist eine heterologe Expression in Kooperation mit Wolfgang Rottbauer (Uniklinik Heidelberg) geplant, wobei in Embryonen von ACTC1-knockdown Zebrafischen (Danio rerio, Ein-Zell-Stadium) einerseits humane ACTC1-Wildtyp-cDNA, andererseits humane ACTC1*G247D cDNA in Volllänge zu injizieren, um den Einfluss der Mutation auf die weitere Herz-Entwicklung zu analysieren. Der Zebrafisch stellt dabei einen idealen Wirbeltier-Modellorganismus für die Analyse von Entwicklungsdefekten dar, da sich die Embryonen vollständig außerhalb der Mutter entwickeln und optisch durchsichtig sind, d. h. alle Zellen sind bis in das frühe Larvenstadium sichtbar. Jedoch wird aufgrund der Einkammrigkeit ein Shunt nicht nachvollziehbar sein, wohl aber die kardiale Pumpschwäche von ACTC1*G247D.



Darstellung eines Vorhofseptumdefektes (ca. 8 mm) im Vierkammerblick. Deutliche Vergrößerung beider Vorhöfe.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Makita N, Behr E, Shimizu W, Horie M, Sunami A, Crotti L, Schulze-Bahr E, Fukuhara S, Mochizuki N, Makiyama T, Itoh H, Christiansen M, McKeown P, Miyamoto K, Kamakura S, Tsutsui H, Schwartz PJ, George AL, Roden DM (2008) Single Common Mutation in the Cardiac Sodium Channel Gene SCN5A with Diverse Clinical Phenotypes. J Clin Invest 118: 2219-2229.

[IF 16,9]

Yang P, Koopmann TT, Pfeufer A, Jalilzadeh S, Schulze-Bahr E, Käb S, Wilde AA, Roden DM, Bezzina CR (2008) Polymorphisms in the cardiac sodi-

um channel promoter displaying variant in vitro expression activity. Eur J Hum Genet. 16: 350-357. [IF 4,0]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, Foundation Leducq	130.438 €
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13 (65%), 1 E8
Sachmittel 2008	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

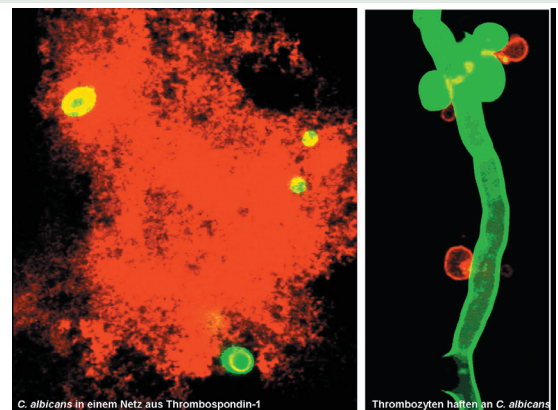
Candida-Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel

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

Thrombozyten sind - neben ihrer herausragenden Rolle in der Hämostase - Abwehrzellen. Sie haften an Hyphen von *Candida* sp. (Abb) und verstärken die Adhäsion des Erregers an das Gefäßendothel, jedoch kann *C. albicans* Thrombozyten nicht aggregieren. Thrombozyten enthalten antifungale Substanzen, welche bei der Thrombozytenaktivierung freigesetzt werden. Trotzdem gelingt es dem Pathogen systemische und Organmykosen zu verursachen. Wir stellten die Hypothese auf, dass die Inhibierung der weiteren Aktivierung der Thrombozyten nach deren Adhäsion an die Hyphen entscheidend zum Überleben des Pilzes im Blutstrom beiträgt. Die Kenntnis des Inhibitionsmechanismus könnte zur Therapie von *Candida*-Infektionen, aber auch zur Bekämpfung von Thrombosen beitragen.

Im laufenden Projekt konnten wir belegen, dass *C. albicans* die Hämostase nachhaltig beeinflusst. Die Zugabe dieser Hefe hemmte die Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten, welche mit ADP, oder Kollagen, oder Thrombin oder TRAP aktiviert wurden, in Abhängigkeit von der Zellzahl vollständig. Resultierend daraus wurde auch die Plättchenaggregation gehemmt. Auch die Bindung von Gerinnungsfaktor VIII an Kollagen plus Thrombin aktivierte Thrombozyten, eine notwendige Voraussetzung für die Vermehrung von Thrombin auf der Thrombozytenoberfläche, wurde durch *C. albicans* gehemmt. Auf die aktivierungsabhängige Präsentation von P-Selektin auf der Plättchenoberfläche hatte *C. albicans* einen hemmenden Einfluss. Gliotoxin, ein Sekretionsprodukt von *C. albicans*, zeigte aufgrund seiner Fähigkeit an freie Thiole zu binden, ein ähnliches Verhalten.

Im laufenden Projekt konnten wir darüber hinaus belegen, dass durch Thrombin aktivierte Thrombozyten zur Bekämpfung von *Candida* Infektionen beitragen. Der Zusatz von aktivierten Thrombozyten zu *C. albicans* führte zu einer schnellen Abnahme der Pilzzahl, während ruhende Thrombozyten keinen Einfluss zeigten. Aktivierte Thrombozyten sezernieren aus den alpha Granula Thrombospondin-1 in hohen Konzentrationen. Ein Peptid dieses Proteins führte zu Propidiumiodidaufnahme in die Pilzzelle. Gliotoxin hemmte diese Reaktion dosisabhängig und vollständig. Überraschenderweise konnten wir beobachten, dass Thrombospondin-1 aus Thrombozyten in der Lage ist dreidimensionale Netze zu bilden, an die *C. albicans* bindet. An diese Netze binden auch andere Krankheitserreger wie z.B. *S. aureus*. Aktivierte Thrombozyten könnten daher durch diese Netzbildung Mikroorganismen in ähnlicher Weise einfangen, wie es neutrophile Granulozyten durch DNA-Netze tun.



Thrombozyten (im rechten Bild mit einem PE gekoppelten Antikörper gegen Thrombozyten rot markiert) haften an *C. albicans* (mit FITC grün markiert) Keimschläuchen und Blastokonidien, werden aber nicht durch *C. albicans* aggregiert. Aus mit Thrombin aktivierten Thrombozyten freigesetztes Thrombospondin-1 (linkes Bild rot markiert) kann große Netze ausbilden. *C. albicans* (FITC grün markiert) bindet an diese Netze und könnte durch diesen Mechanismus immobilisiert werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Keine.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Jurk K, Kehrel BE (2008) The role of platelets in haemostasis, thrombosis, immune defense and inflammation. Dtsch Med Wochenschr.133:1130-1135. [IF 0,4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Perkhofer S, Kehrel BE, Dierich MP, Donnelly JP, Nussbaumer W, Hofmann J, von Eiff C, Lass-Flörl C (2008) Human platelets attenuate *Aspergillus* species via granule dependent mechanisms. J Infect Dis 198: 1243-1246. [IF 6,0]

Westphal S, Lügering A, von Wedel J, von Eiff C, Maaser C, Spahn T, Heussipp 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 172: 671-680. [IF 5,5]

Tsuji BT, von Eiff C, Kelchlin PA, Forrest A, Smith PF (2008) Attenuated vancomycin bactericidal activity against *Staphylococcus aureus* hemB mutants expressing the small-colony-variant phenotype. Antimicrob Agents Chemother 52: 1533-1537. [IF 4,4]

Kooperationen

1. Gerke: Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen.
2. Roth: Antientzündliche Mechanismen von Makrophagen. Die antientzündlichen Substanzen, welche von *C. albicans* sezerniert werden, haben auch Einfluss auf die Funktion von Makrophagen.
3. Heilmann/von Eiff/Becker: Fortsetzung des nicht mehr in IZKF-Förderung befindlichen Projektes: Die Kooperation ergibt sich durch den Erfahrungsaustausch zu *Candida* und die gute Kooperation im gemein-

samen DFG-Projekt. Untersuchungen zur Interaktion von *Candida*, Staphylokokken und Thrombozyten werden gemeinsam durchgeführt

4. Föll/Viemann (Fö2/005/06) Molekulare Charakterisierung von RAGE-vermittelten Entzündungsreaktionen im Endothel Die Interaktion zwischen *C. albicans* und Thrombozyten und Endothel ist abhängig vom Redox-Status. Hier gibt es Parallelen zum Age-RAGE-System.
5. Löffler/Peters (Si2/039/06) Mechanismen der Apoptose-Induktion durch *Staphylococcus aureus* bei Leukozyten und Endothelzellen Auch *C. albicans* induziert Apoptose von Endothelzellen. Hier gibt es viel-

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	2
	Dissertationen	1
	Habilitationen	
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Div. DFG, SFB, BMBF	312.973 €
Preise	„Gewinn des 12. Ideenwettbewerb des BMWI zur Gründung innovativer Netzwerke an Kehlrel BE	

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E9/2
Sachmittel 2008	20.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Exp. u. Klin. Hämostaseologie, Klinik für Anästhesiologie, Institut für Med. Mikrobiologie
Fachgebiet	Zellbiologie, Hämostaseologie, Mikrobiologie

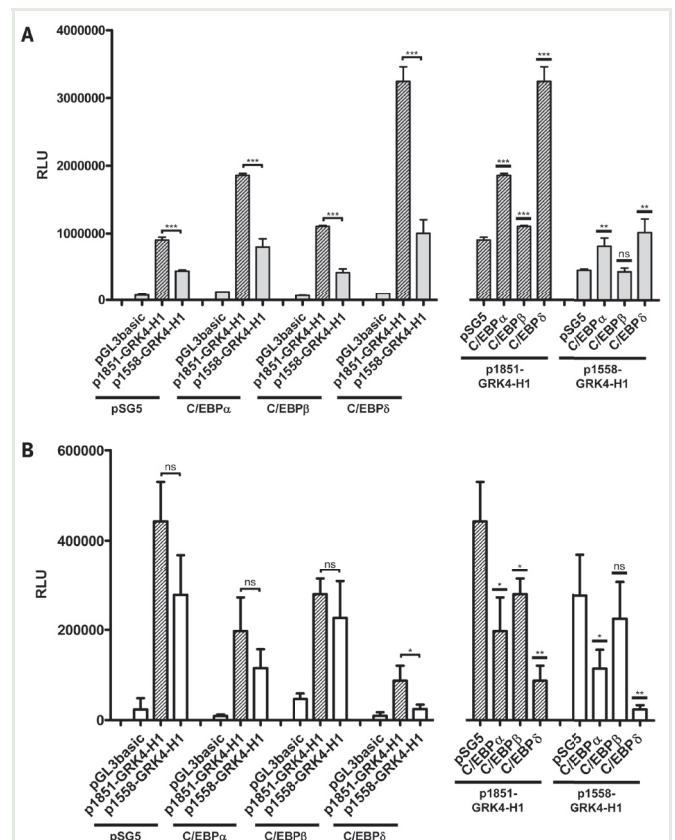
Teilvorhaben Bra1/001/08

Genetic analyses of the functional role of candidate genes of the D1/D5 dopamine receptor/G-protein coupled receptor kinase 4 (GRK4) cluster in hypertension

E. Brand

Essential hypertension is one of the most important risk factors of cardiovascular morbidity and mortality. Our hypothesis is that genetic variants of the D1-like dopamine receptor (D1- and D5-receptor [DRD1, DRD5]) / G-protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) gene cluster are of substantial pathophysiological relevance for the development and the progression of hypertension and, therefore, the basis for clinically relevant interindividually different phenotypic disease progression. Therefore, the project focuses on the identification of functional relevant variants within these human candidate genes by molecular genetic techniques. The expected results might contribute to the evaluation of individual risk profiles as well as the implementation of new antihypertensive treatment strategies by innovative – based on the individual genetic risk profile – prevention and treatment approaches.

We detected 31 genetic variants within the genomic sequences of GRK4 (n=20) and DRD1 (n=11) and performed GRK4 promoter reporter gene analyses in HEK293T, COS7, and SaOs-2 cells. Transient transfections with various full lengths and wild-type deletion constructs revealed that 1851 bp of the 5'-flanking region and 275 bp of the 5'-untranslated region were sufficient for transcriptional activities and composed a powerful cis-active element in the distal 293 bp. The -1702T and +2T alleles resulted in drastic general reductions of promoter function, whereas an activity increasing effect of +268C was cell type specific. Electrophoretic mobility-shift assay, supershift, and cotransfection analyses of transcription factor binding sites predicted in silico (Alibaba2.1/Transfac7) resulted in allele-specific binding patterns of nuclear proteins and identified the participation of CCAAT/enhancer-binding protein transcription factor family members (Figure). The G protein-coupled receptor kinase 4 core promoter resides in the first 1851 bp upstream of its transcription start site. The 4 identified genetic variants within this region exert allele-specific impact on both cell type- and stimulation-dependent transcription and may affect the expression balance of renal G protein-coupled receptor kinase 4.



Cotransfections reveal a participation of C/EBP family members on GRK4 transcription. In HEK293T cells (A), the cotransfected C/EBPs (α, β, δ) showed activating effects on transcription levels, with highest levels through C/EBPδ. Conversely, in COS7 cells (B) coexpressions revealed transcription repressions, with almost abrogated transcription by C/EBPδ. Significances are referred to the particular construct (ns, not significant; *P<0.05; **P<0.01, ***P<0.001).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Hasenkamp S, Telgmann R, Staessen JA, Hagedorn C, Dördelmann C, Bek M, Brand-Herrmann SM, Brand E (2008) Characterization and functional analyses of the human G protein-coupled receptor kinase 4 gene promoter. *Hypertension* 52: 737-746. [IF 7,2]

Staessen JA, Kuznetsova T, Zhang H, Maillard M, Bochud M, Hasenkamp S, Westerkamp J, Richart T, Thijs L, Li X, Brand-Herrmann SM, Burnier M, Brand E (2008) Blood pressure and renal sodium handling in relation to genetic variation in the DRD1 promoter and GRK4. *Hypertension* 51: 1643-1650. [IF 7,1]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Tikhonoff V, Staessen JA, Kuznetsova T, Thijs L, Hasenkamp S, Bäumer V, Stolarz K, Seidlerová J, Filipovský J, Nikitin Y, Peleška J, Kawecka-Jaszcz K, Casiglia E, Brand-Herrmann SM, Brand E; for the European Project On Genes in Hypertension (EPOGH) investigators (2008) SAH gene variants revisited in the European Project On Genes in Hypertension. *J Hypertens* 26: 244-250. [IF 4,3]

Jin Y, Kuznetsova T, Tikhonoff V, Maillard M, Bochud M, Burnier M, Hasenkamp S, Brand E, Brand-Herrmann SM, Richart T, Staessen JA (2008) Segmental renal sodium handling in relation to the human SAH gene. *Hypertension* 52: 12-13. [IF 7,1]

Kooperationen

Cooperation for functional analyses with Prof. Brand-Herrmann (LIFA), Prof. Pap (Molekulare Medizin des muskuloskelettalen Systems, Allgemeine Orthopädie) and Prof. Schlatter (Experimentelle Nephrologie).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Else-Kröner-Fresenius Stiftung, BMBF, EU, Stifterverband für die Dt. Wissenschaft	460.366 €
Preise	„Young Investigators‘ Accomodation Award“ an Hasenkamp S	

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E9/2
Sachmittel 2008	20.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik D
Fachgebiet	Nephrologie

Teilvorhaben Pa1/011/08

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

H. Pavenstädt

Intimahyperplasie ist ein wichtiges Merkmal atherosklerotischer Läsionen und mit ursächlich für die Restenose nach Angioplastie. Verletzung arterieller Gefäße führt zu einer Inflammation der Gefäßwand durch Rekrutierung von Leukozyten sowie Proliferation und Migration lokaler Zellen. Sowohl Leukozyten als auch glatte Muskelzellen exprimieren verschiedene Chemokinrezeptoren, die mit der Pathogenese der Arteriosklerose in Zusammenhang gebracht werden. Der CCR10-Chemokinrezeptor und seine Liganden CCL27 und CCL28 spielen eine Rolle bei T-Zell-vermittelten Hautentzündungen. Über die Funktion des Chemokinrezeptors CCR10 in arteriellen Gefäßen lag bislang keine Information vor. Ziel dieser Studie ist es, die funktionelle Rolle des CCR10 im arteriellen Gefäßsystem in einem Mausmodell mit CCR10 knockout zu charakterisieren.

In Vorarbeiten konnte gezeigt werden, dass es nach einer arteriellen Gefäßverletzung bei CCR10 knockout-Mäusen (CCR10^{ko}) im Gegensatz zu Wildtyp Mäusen zu einer signifikant verminderten Intimahyperplasie kommt. CCR10^{ko} Mäuse exprimieren eine Reihe verschiedener Gene im arteriellen Gefäß differentiell, die sowohl die Inflammation, die Apoptose, die Extracelluläre Matrix als auch die Zellproliferation betreffen. Ein CCR10^{ko} führt nach arterieller Gefäßverletzung zu einer geringeren Inflammation durch verminderte Rekrutierung von Leukozyten, insbesondere B-Lymphozyten und Makrophagen, einer geringeren Zellproliferation und Apoptose. Wir konnten zeigen, dass der CCR10 Chemokinrezeptor lokal in der arteriellen Gefäßwand vor allem von Endothelzellen exprimiert wird. Auf glatten Muskelzellen ließ sich der Rezeptor nicht nachweisen. Über indirekte Mechanismen beobachten wir bei den CCR10^{ko} Mäusen im Vergleich zu den Wildtypen nach Gefäßschädigung eine signifikant geringere Dedifferenzierung der glatten Gefäßmuskelzellen in Form von geringerem Expressionsverlust der Marker α -Actin und Schwerekettenmyosin.

Um zu klären, inwieweit transmigrierende Leukozyten und Stammzellen für die CCR10-vermittelte Gefäßreaktion ursächlich sind, wird derzeit an einem *in vitro* Kulturmodell arterieller Gefäße gearbeitet. Mit einer Rescue Studie nach Gefäßschädigung mit einem Antikörper gegen den spezifischen Liganden CCL27 soll der bestehende Gefäßphänotyp der CCR10^{ko} Mäuse und die Relevanz des CCR10 für die Gefäßpathologie untermauert werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Keine.

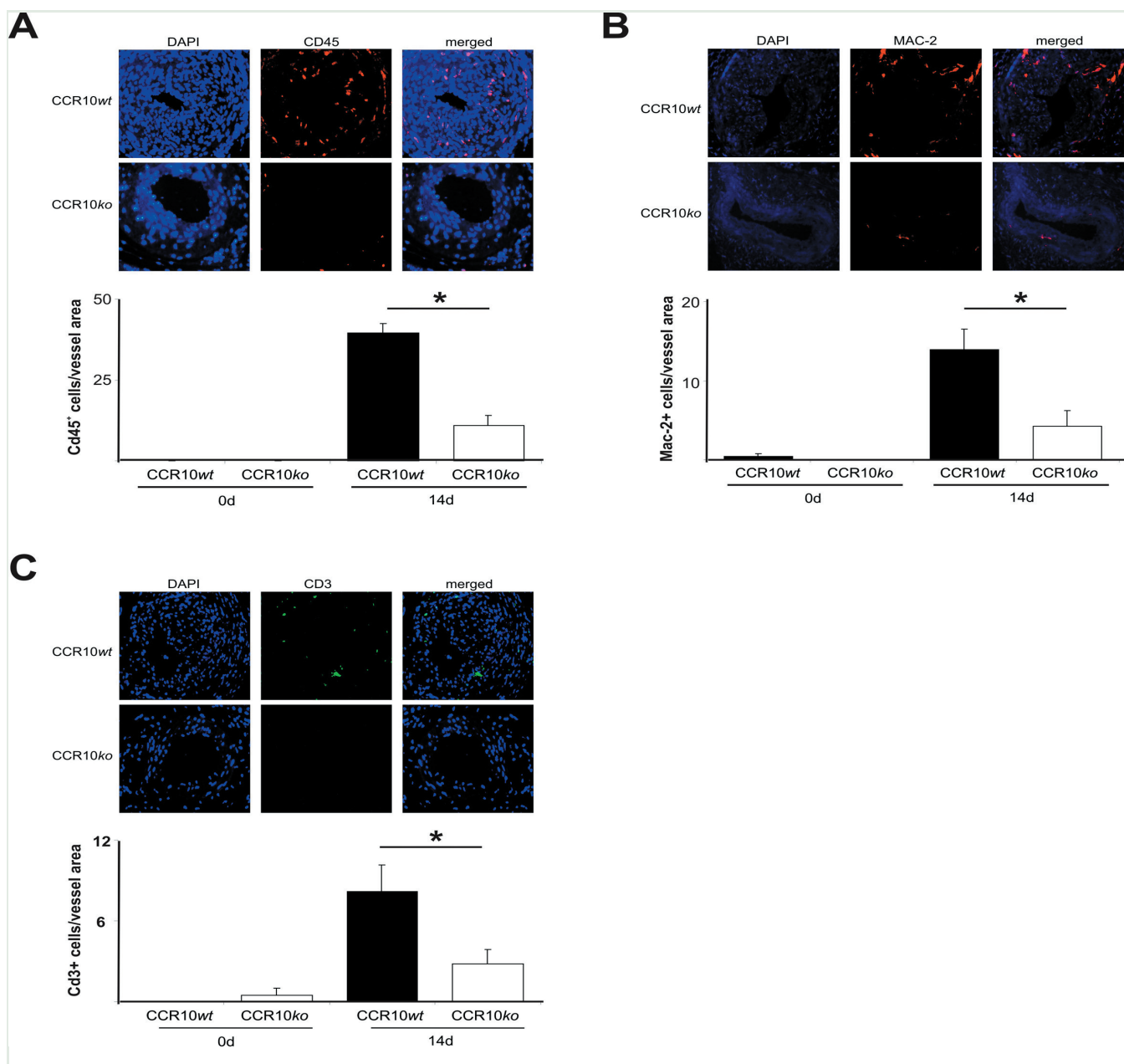
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Morteau O, Gerard C, Lu B, Ghiran S, Rits M, Fujiwara Y, Law Y, Distelhorst K, Nielsen EM, Hill EP, Kwan R, Lazarus NH, Butcher EC, Wilson E (2008) An indispensable role of the chemokine receptor CCR10 in IgA antibody-secreting cell accumulation. *J Immunol* 180: 6309-6315. [IF 6,0]

Gelati M, Aplin AC, Fogel E, Smith KD, Nicosia RF (2008) The angiogenic response of the aorta to injury and inflammatory cytokines requires macrophages. *J Immunol* 180: 5711-5719. [IF 6,0]

Kooperationen

1. PD Dr. K. Loser, Institut für Dermatologie. Flow cytometrische Untersuchungen
2. Prof. Dr. G. Köhler, Institut für Pathologie. Zusammenarbeit bei der Etablierung des *in vitro* Kulturmodells arterieller Gefäße



Gefäßwandentzündung nach arterieller Gefäßschädigung.

Gezeigt sind immunhistochemische Färbungen von murinen Femoralarterien 14 Tage nach Gefäßschädigung (obere Reihe: Wildtyp, untere Reihe CCR10ko). DAPI Färbung links, Färbung auf CD45 (A), MAC-2 (B) und CD3 (C) in der Mitte und das überlagerte Bild rechts. Unter den histochemischen Bildern jeweils die entsprechende Statistik vor und 14 Tage nach Gefäßschädigung. CD45⁺, MAC-2⁺ und CD3⁺ Zellen pro Gefäßwandabschnitt wurden gezählt und die Zellzahl vor und nach der Gefäßschädigung verglichen. Die Ergebnisse sind als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF, Stifterverband für die Dt. Wissenschaft	364.680 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E9/2
Sachmittel 2008	19.900 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik D
Fachgebiet	Nephrologie

Teilvorhaben Ru1/022/08**Genetic Mechanisms of Arterial Calcification**

F. Rutsch

Generalized arterial calcification of infancy (GACI) is a rare inborn disorder reported to date in about 180 individuals. Deposition of hydroxyapatite crystals in the arterial media is associated with intimal proliferation leading to stenoses of large and medium-sized arteries (Figure). First signs of GACI can often be found already prenatally. Affected patients usually die within the first 6 months of life from the sequelae of vascular occlusion. The surviving patients frequently suffer from severe arterial hypertension refractory to conventional drug therapy. Previously, we identified a genetic deficiency of ecto-nucleotide pyrophosphatase1 (ENPP1) as the underlying defect in 76% (n=57) of all analysed GACI families (n=75). This ecto-enzyme generates inorganic pyrophosphate, a physiologic inhibitor of hydroxyapatite crystal growth. In 24% (n=18) of all analysed GACI families, the cause of GACI remained unknown. We use DNA and cell material from these families to identify novel genes associated with arterial calcification.

A high-resolution genome scan with the Affymetrix GeneChip Human Mapping 250K Sty Array was used to identify homozygous regions shared by 20 GACI patients, which did not show ENPP1 mutations initially. This analysis unexpectedly yielded a single maximum HLOD score of 4.47 on chromosome 6, which comprises ENPP1.

Patients of all 9 families, who contributed to this HLOD score, were subjected to another sequence analysis of ENPP1, which revealed mutations in 4 of 10 patients. The remaining 6 patients will now be further analysed at the mRNA-level.

In the remaining 9 families, who did not contribute to the HLOD score on chromosome 6, the mapping data were recalculated. This analysis yielded in a single peak with a maximum HLOD score of 2.54 which resulted from 5 of the analysed 9 families. The identified very small region of 0.3 cM contains only 14 different genes, one of which is a very promising candidate. This gene will be prioritised for further mutation analysis.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Becker K, Rutsch F, Uekötter A, Peters G, Kipp F, König J, Marquardt T, Eiff C (2008) Kocuria rhizophila adds to the emerging spectrum of micrococcal species involved in human infections. J Clin Microbiology 46: 3537-3539 [IF 3,7]

Kooperationen

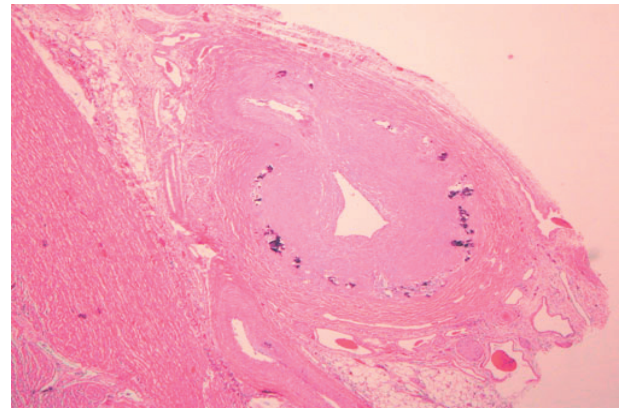
1. Cooperation with Pap2/003/07: Methodologic support in the analysis of calcification of articular chondrocytes

Teilvorhaben Nik1/032/08**G-CSF-mediated infarct-related regeneration**

S. Nikol / W.R. Schäbitz

Application of recombinant G-CSF (rG-CSF) enhances functional and structural regeneration of infarcted heart and brain in mice. The project aims to reveal whether the endogenous activation of G-CSF signal transduction contributes to spontaneous regeneration in the infarcted organs and to elucidate the cellular and molecular mechanisms underlying these putative effects and those already demonstrated for recombinant rG-CSF.

We have shown, that non-infarcted hearts of WT (wildtype) and G-CSF KO (knockout) mice are not different with respect to weight (heart weight to body weight ratio), morphology and expression of the stem cell markers Abcg-2, Sca-1 and c-kit. Furthermore, the level of expres-



Manifestation of generalized arterial calcification of infancy (GACI). Cross-section through the left coronary artery from an infant with GACI, who died at the age of 6 weeks, showing calcification at the level of the internal elastic lamina and marked intima proliferation (hematoxylin-eosin, x20).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)	-	
Patente/Lizenzen	-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492-A12	83.743 € -
Preise	k.A.	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2008	25.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5-6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fachgebiet	Pädiatrie

sion of nestin, an intermediate filament protein which is transiently expressed during differentiation of stem/progenitor cells is extremely low and not different in non-infarcted hearts of both genotypes. As we have also shown (Scobioala et al., 2008) that nestin is significantly increased in acutely infarcted as well as in chronically failing hearts indicating spontaneous regeneration, we conclude that the constitutive lack of G-CSF in non-infarcted G-CSF KO hearts does not provoke processes of spontaneous cardiac degeneration and compensatory regeneration based on stem cell activation. Regarding the role of G-CSF in infarcted hearts preliminary data (PET analyses) suggest an increased infarct size in G-CSF KO as compared to WT mice. The detection of cells coexpressing G-CSF receptor in combination with nestin

(Fig), Sca-1, c-kit and Mdr-1 in infarcted WT hearts suggests a role of G-CSF in spontaneous cardiac regeneration potentially mediated via direct stimulation of G-CSFR signalling in cardiac stem/progenitor cells and in differentiating (nestin+) cells originating from these.

To analyze putative direct influences of G-CSF on cardiac stem cells Sca-1+ cells were isolated from normal WT hearts via MACS (magnetic cell sorting). However, although these displayed continued G-CSFR expression in vitro neither their proliferation nor differentiation were affected or stimulated by recombinant G-CSF, respectively. Therefore, we conclude that Sca-1+ cardiac stem cells are either basically incapable to respond to G-CSF in an autonomous fashion or the chosen culture conditions were not permissive. To facilitate the analysis of G-CSF on the differentiation of stem/progenitor cells into cardiovascular cells G-CSFR expressing E14 embryonic stem (ES) cells were chosen as a model system. ES cell differentiation, including differentiation into cardiovascular cells can be triggered by specific culture conditions and takes place in 3-dimensional embryoid bodies (EB). In EBs interactions of various cell types are possible allowing for the identification of non-autonomous effects of G-CSF on cardiovascular cell differentiation. Corresponding analyses are currently being pursued. To reveal potential direct effects of G-CSF on immature cardiomyocytes / cardiomyocyte precursors neonatal rat and mouse cardiomyocytes, which were shown to express G-CSFR, are currently being investigated as in vitro model systems. Increased expression of PCNA (proliferating cell nuclear antigen) in both, rat and mouse cells, upon G-CSF application indicated a positive effect of the cytokine on proliferation.

Furthermore, we investigated the effect of G-CSF deficiency on different functions of the central nervous system. The lack of G-CSF caused a disruption in memory formation and in the development of motor skills in healthy mice. These impairments were associated with reduced ligand binding densities of NMDA receptors in hippocampal subfields CA3 and the dentate gyrus. The reduced excitation was further potentiated by increased ligand binding densities of GABAA receptors resulting in a relative shift in favour of inhibition and impaired behavioural performance. These alterations were accompanied by impaired induction of long-term potentiation in the CA1 region. Moreover, G-CSF deficiency led to decreased dendritic complexity in hippocampal neurons in the dentate gyrus and the CA1 region. G-CSF deficiency also caused a reduction of neuronal precursor cells in the dentate gyrus. Our findings confirm G-CSF as an essential neurotrophic factor in the healthy brain, and point to a role in the proliferation, differentiation and functional integration of neural cells necessary for the structural and functional integrity of the hippocampal formation.

We also investigated the effect of G-CSF deficiency on infarct volumes, functional recovery, mRNA and protein expression of the matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) after experimental ischemia in G-CSF deficient mice. G-CSF deficiency led to enlarged infarct volumes, impaired neurological outcome, and in an upregulation of MMP-9 in the direct peri-ischemic tissue. G-CSF substitution abolished these negative effects, led to significant reduced lesion volumes, and improved neurological outcome. G-CSF mediated suppression of MMP-9 further demonstrates that endogenous G-CSF plays a significant role in brain protective mechanisms following stroke.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Scobioala S, Klocke R, Kuhlmann M, Tian W, Hasib L, Milting H, Eisenacher M, El-Banayasy A, Tenderich G, Schmidt O, König S, Michel G, Breithardt G, Nikol S (2008) Up-regulation of nestin in the infarcted myocardium potentially indicates differentiation of resident cardiac stem cells into various lineages including cardiomyocytes. *FASEB J* 22: 1021-1031. [IF 6,7]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

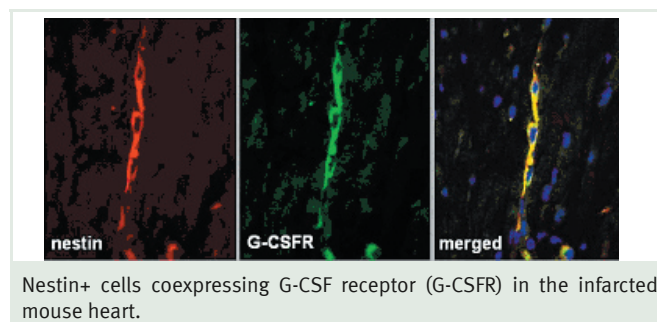
Klocke R, Kuhlmann M, Scobioala S, Schäbitz WR, Nikol S (2008) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) for cardio- and cerebrovascular regenerative applications. *Curr Med Chem* 15: 968-977. [IF 4,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Nikol S, Baumgartner I, Van Belle E, Diehm C, Visoná A, Capogrossi MC, Ferreira-Maldent N, Gallino A, Wyatt MG, Wijesinghe LD, Fusari M, Stephan D, Emmerich J, Pompilio G, Vermassen F, Pham E, Grek V, Coleman M, Meyer F on behalf of the TALISMAN 201 investigators (2008) Therapeutic angiogenesis with intramuscular NV1FGF improves amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Mol Ther* 16: 972-978. [IF 5,8]

Schäbitz WR, Krüger C, Pitzer C, Weber D, Laage R, Gassler N, Aronowski J, Mier W, Kirsch F, Dittgen T, Bach A, Sommer C, Schneider A. (2008) A neuroprotective function for the hematopoietic protein granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). *J Cereb Blood Flow Metab* 28: 29-43. [IF 5,1]

Minnerup J, Heidrich J, Wellmann J, Rogalewski A, Schneider A, Schäbitz WR (2008) Meta-analysis of the efficacy of granulocyte-colony stimulating factor in animal models of focal cerebral ischemia. *Stroke* 39: 1855-1861. [IF 6,2]



Kooperationen

Cooperations with the core units “Small Animal PET ” and “Small animal ultrasound: imaging and therapy” to investigate the effects of G-CSF on cardiac structure and function after induction of myocardial infarction. Application of recombinant G-CSF (rG-CSF) enhances functional and structural regeneration of infarcted heart and brain in mice. The project aims to reveal whether the endogenous activation of G-CSF signal transduction contributes to spontaneous regeneration in the infarcted organs and to elucidate the cellular and molecular mechanisms underlying these putative effects and those already demonstrated for recombinant rG-CSF.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, NGFN, BMBF	89.061 € -
Preise	Dissertationspreis 2008 an S. Scobioala	

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2
Sachmittel 2008	30.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik C - Angiologie / Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Kardiologie, Neurologie

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

Teilvorhaben Fö2/005/06

Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung

D. Föll / D. Viemann

Für den RAGE-Liganden S100A12/EN-RAGE konnten wir sowohl in vitro als auch in vivo zahlreiche pro-inflammatorische Effekte aufdecken. In Vorarbeiten hatten wir Endothelzell-Monolayer und im Rahmen der ersten Förderperiode auch humane Monozyten entzündlich mit S100A12 aktivieren können. In einem Zweikammermodell senkt S100A12 direkt den transendothelialen Widerstand und somit die Permeabilität endothelialer Monolayer. In klinisch relevanten Krankheitsbildern wiesen wir erstmals starke Erhöhungen der S100A12-Serumspiegel und eine massive lokale Expression von S100A12 in entzündetem Gewebe nach. Die in vitro Effekte werden ebenfalls in einem Konzentrationsbereich gefunden, der in lokalen Entzündungsexsudaten oder bei schweren systemischen Entzündungen im Serum nachweisbar ist. S100A12 wird von aktivierten Granulozyten im entzündeten Gewebe freigesetzt. Die enge Assoziation der S100A12-Expression mit der frühen Phase von Entzündungsreaktionen sowie die Freisetzung dieser Proteine während der Adhärenz von Granulozyten an aktiviertes Endothel veranlasst uns, nach direkten Effekten von S100A12 auf Endothelzellen zu fahnden. Um die molekularen Mechanismen der RAGE-vermittelten Entzündungsreaktion zu identifizieren, sind die Untersuchungen auf weitere RAGE-Liganden ausgedehnt worden, da Vorarbeiten uns gezeigt haben, dass insbesondere die projektübergreifende Mustererkennung die Zuordnung zu definierten Signalkaskaden erlaubt.

In unserem IZKF-Projekt konnten wir S100A12-induzierte Geneexpressionsprofile in Monozyten erstellen und bioinformatischen Analysen zuführen. Es ergab sich eine überwältigende Überlappung mit LPS-induzierten Genexpressionsprofilen in Monozyten (Induktion von 745 Genen durch S100A12, Induktion von 420 Genen durch LPS, Schnittmenge 321 Gene). Hauptkomponentenanalysen bestätigten, dass S100A12 und LPS offensichtlich ähnliche Signalwege aktivieren, während sich das Genmuster signifikant von z.B. Glukokortikoid-induzierten Genprofilen unterscheidet. In Blockierungsexperimente haben wir für S100A12 die mit LPS übereinstimmende Abhängigkeit von TLR4 und NF-κB nun in Monozyten bestätigen können. Funktionelle Cluster-Analysen nach 'Gene Ontology'-Annotationen zeigen allerdings, dass zur Gruppe der S100A12-spezifischen Gene i. Vgl. zu LPS ein signifikanter Anteil an Immunantwort-Genen überrepräsentiert ist, was anzeigt, dass S100A12 zusätzlich einen zweiten starken Signalweg aktivieren muss (Abbildung 1). RAGE stellt im Hinblick auf die aktuelle Datenlage natürlich den potentiellen Initiator eines solchen Signalwegs dar. Des Weiteren konnten wir in der aktuellen Förderperiode die RAGE -/- Maus erfolgreich etablieren und inzwischen in der 4. Tochtergeneration auf ihren genetischen Hintergrund C57/Bl6 zurückkreuzen. Im laufenden Projekt werden wir analog zu den Monozyten-Experimenten die durch S100A12 induzierte Aktivierung von Endothel untersuchen.

Publikationen

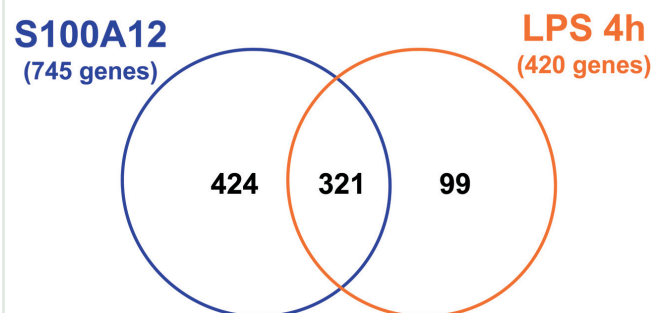
IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Föll D, Wittkowski H, Ren Z, Turton J, Pang G, Daebritz J, Ehrchen J, Heidemann J, Borody T, Roth J, Clancy R (2008) Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease. *J Pathol* 216: 183-192. [IF 5,4]

Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Fruhwald MC, Dassmann S, Pham TH, Roth J, Föll D (2008) S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* 58: 3924-3931. [IF 7,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Keine.



Überlappung der S100A12- und der LPS-induzierten Gene in humanen Monozyten

Etwa 43% der S100A12-induzierten Gene waren auch durch LPS hochreguliert, was eine Überlappung der aktivierten Signalwege nahe legt. Hier kommt vor allem die TLR4-NF-κB Achse in Frage.

Kooperationen

1. Es besteht eine intensive, personelle und thematische Zusammenarbeit mit Prof. Roth, Institut für Immunologie, auf dem Gebiet der Signaltransduktion in Monozyten und Granulozyten.
2. Darüber hinaus findet sich eine enge thematische Beziehung hinsichtlich der Calcium-abhängigen Signaltransduktion in Granulozyten zu Prof. Gerke, Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE.
3. Die Generierung der RAGE-/- Maus erfolgt in Kooperation mit Dr. Boris Skryabin in der CU TRAM - Transgene Tiermodelle.
4. Es besteht eine enge Kooperation mit Prof. Ludwig (Mol. Virologie, ZMBE), die bereits zur Publikation der Daten zur TNF-induzierten Genexpression in Endothelzellen genutzt wurde. Mit dieser AG werden die Transfektionen von IKK-Mutanten und weiterer Mutanten von Kinasen durchgeführt.
5. Die Auswertung der Genchip-Experimente sowie die Proteom-Analysen werden in enger Zusammenarbeit mit der CU IFG durchgeführt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	2
Externe Rufe	University of Michigan Ann Arber, USA (in Verhandlung); Uni. Würzburg (abgelehnt)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	BMBF, Broad Med. Res. Program, CCFA	76.511 €
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2008	14.500 €
Förderdauer	01/2006-10/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis 2010
Beteiligte Institutionen	Klinik für Pädiatrie, Allg. Pädiatrie

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 klinisch relevantes Problem dar. Makrophagen nehmen eine zentrale Regulatorfunktion in verschiedenen Entzündungsreaktionen ein. In Abhängigkeit von ihrem Aktivierungsstadium können Makrophagen sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Eigenschaften ausüben. Während die pro-inflammatorischen Funktionen von Makrophagen in den letzten Jahren intensiv erforscht wurden, sind die Mechanismen, über die diese Zellen Entzündungen herunterregulieren können, noch weitgehend unbekannt. Die Aufklärung solcher anti-entzündlicher Mechanismen würde eine deutlich gezieltere Modulation entzündlicher Erkrankungen erlauben, als das gegenwärtig der Fall ist. Das vorliegende Projekt verfolgt drei Hauptziele, um entsprechende Mechanismen zu identifizieren:

(1) Der Glukocorticoid (GC)-induzierbare Scavenger-Rezeptor CD163, der einen alternativ aktivierten, anti-inflammatorischen Makrophagengentyp markiert, soll funktionell charakterisiert werden. (2) GC-effekte 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 GC-effekten funktionell verglichen werden.

Bezüglich des Scavenger-Rezeptors CD163 können wir zeigen, dass er eines der meist regulierten Gene nach GC-Behandlung ist und dass er u. a. in die Phagozytose apoptotischer Zellen involviert ist. Eine CD163-defiziente Mauslinie wurde im Rahmen dieses Projektes erstellt und kann im Folgenden funktionell charakterisiert werden. Wir konnten zeigen, dass GC 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 ergab ebenfalls die Induktion spezifischer Signalwege, die interessanterweise von der initialen TNF-vermittelten, pro-inflammatorischen Antwort abhängig sind.

Im Einzelnen konnten wir MAP-kinase-abhängige anti-apoptotische und anti-entzündliche Mechanismen identifizieren und die Aktivierung spezifischer Transkriptionsfaktoren wie ARNT2 und c-Myc erstmals nachweisen.

Diese letztgenannten Signalwege sollen in der Restlaufzeit dieses Projektes abschließend analysiert werden. Langfristiges Ziel dieses Projektes ist es, auf diese Weise physiologische Mechanismen aufzudecken, mit denen sich Entzündungsreaktionen gezielt und rational modulieren lassen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

van Lent PL, Grevers LC, Blom AB, Arntz OJ, van de Loo FA, van der KP, Bdehlahi-Roodsaz S, Srikrishna G, Freeze H, Sloetjes A, Nacken W, Vogl T, Roth J, van den Berg WB (2008) Stimulation of chondrocyte-mediated cartilage destruction by S100A8 in experimental murine arthritis. *Arthritis Rheum* 58: 3776-3787. [IF 7,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Cheng P, Corzo CA, Luetkeke N, Yu B, Nagaraj S, Bui MM, Nacken W, Sorg C, Vogl T, Roth J, Gabrilovich DI (2008) Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein. *J Exp Med* 205: 2235-2249. [IF 15,6]

Van Lent PLEM, Grevers L, Blom AB, Sloetjes A, Mort JS, Vogl T, Nacken W, van den Berg WB, Roth J (2008) Myeloid related proteins S100A8/S100A9 regulate joint inflammation and cartilage destruction during antigen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis* 67: 1750-1758. [IF 6,4]

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		9
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Div. DFG, SFB, BMBF, SFB	179.450 €
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E9/2
Sachmittel 2008	15.000 €
Förderdauer	01/2006-10/2009
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 verschiedener Faktoren reguliert das vaskuläre Endothel Gefäßhomöostase wie auch Leukozytenextravasation im Entzündungsfall. So werden in der Frühphase einer Endothelaktivierung der von-Willebrand-Faktor (vWF) und P-Selektin abgegeben bzw. auf der Endotheloberfläche präsentiert, um die Plättchenaggregation zu befördern bzw. einen Kontakt mit Leukozyten zu vermitteln. Beide Moleküle werden in charakteristischen Granula der Endothelzellen, den sog. Weibel-Palade bodies (WPBs), gespeichert und nach Stimulus-induzierter Erhöhung des intraendothelialen Ca^{2+} -Spiegels freigesetzt. Erst dieser Prozess der Ca^{2+} -regulierten Exozytose erlaubt den Endothelzellen, in genau abgestimmter Weise mit der Präsentation thrombogener und Leukozyten-Adhäsion-fördernder Faktoren auf z.B. einen entzündlichen Reiz zu reagieren.

Zur Charakterisierung dieses Sekretionsprozesses werden im beantragten Projekt die Dynamik der WPBs in lebenden Endothelzellen dargestellt sowie mechanistische und molekulare Aspekte ihrer Biogenese und Sekretion ermittelt. Im letzten Jahr haben wir uns insbesondere der Bedeutung von Phospholipase D (PLD) Isoformen für die Histamin-induzierte Sekretion der WPBs zugewandt. Wir konnten zeigen, dass die beiden bekannten PLD Isoformen 1 und 2 in humanen Endothelzellen exprimiert werden und eine unterschiedliche intrazelluläre Verteilung zeigen. Während PLD2 in wesentlichen Teilen an der Plasmamembran zu finden ist, lokalisiert PLD1 auf intrazellulären Vesikeln, vermutlich spät lysosomalen Ursprungs, und wird nach Stimulierung der Sekretion an die Plasmamembran rekrutiert. Depletions- und Reexpressionsexperimente zeigen eindeutig, dass PLD1, nicht aber PLD2, an der Histamin-induzierten Sekretion von WPBs beteiligt ist. Interessanterweise scheinen andere sekretorische Prozesse in Endothelzellen keine PLD Aktivität zu benötigen (Disse et al., 2008).

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Disse J, Vitale N, Bader M-F, Gerke V (2008) Phospholipase D1 is specifically required for regulated secretion of vonWillebrand factor from endothelial cells. Blood (DOI 10.1182/blood-2008-06-165282.) [IF 10,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Austermann J, Nazmi AR, Müller-Tidow C, Gerke V (2008) Characterization of the Ca^{2+} -regulated ezrin-S100P interaction and its role in tumor cell migration. J Biol Chem 283: 29331-29440. [IF 5,6]

Bulk E, Hascher A, Liersch R, Mesters RM, Diederichs S, Sargin B, Gerke V, Hotfilder M, Vormoor J, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2008) Adjuvant therapy with small hairpin RNA interference prevents non-small cell lung cancer metastasis development in mice. Cancer Res 68: 1896-1904. [IF 7,7]

Goebeler V, Poeter M, Zeuschner D, Gerke V, Rescher U. (2008) Annexin A8 regulates late endosome organization and function. Mol Biol Cell 19: 5267-5278. [IF 6,0]

Rescher U, Ludwig C, Konietzko V, Kharitonov A, Gerke V. (2008) Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion. J Cell Sci 121: 2177-2185. [IF 6,4]

van de Graaf SF, Rescher U, Hoenderop JG, Verkaart S, Bindels RJ, Gerke V. (2008) TRPV5 is internalized via clathrin-dependent endocytosis to enter a Ca^{2+} -controlled recycling pathway. J Biol Chem 283: 40774-407786. [IF 5,6]

Kooperationen

1. Föll/Viemann (Fö2/005/06) zur Charakterisierung von Endothel-eigenschaften nach RAGE Aktivierung.
2. Ludwig (Lud2/032/06) zur Bedeutung von Membran-Mikrodomänen bei der Reifung von Influenzaviren.
3. Steinhoff/Luger (Ste2/027/06) zur Bedeutung von Protease-aktivierten Rezeptoren in Endothelzellen.
4. Rescher (Re2/039/07) zur Bedeutung von Annexin 2 und Membran-Mikrodomänen bei der regulierten Sekretion aus Endothelzellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen	WO2006/053725A1	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Div. SFB	188.655 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2008	15.000 €
Förderdauer	01/2006-10/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Biochemie, Zellbiologie

Teilvorhaben Kuc2/018/06 SCHLUSSBERICHT**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

Das Ziel des Projektes ist 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.

Mit Hilfe einer in Vorarbeiten generierten CCR6-KO Maus konnte gezeigt werden, dass der Chemokinrezeptor CCR6 zu stark Größenreduzierten, aber strukturell erhaltenen PP führt. Interessanterweise scheint dabei die Migrationseigenschaft der CCR6 exprimierenden Zellen nicht verändert, jedoch fehlen spezifisch sog. regulatorische T-Zellen innerhalb der Plaque sowie auch M-Zellen im FAE. Durch Rekonstitution CCR6-defizienter Mäuse mit CCR6-suffizientem Knochenmark konnte dieser Defekt jedoch nicht kompensiert werden.

Der funktionelle Verlust der M-Zellen innerhalb des FAE wurde mithilfe des M-Zell gerichteten Bakteriums *Yersinia enterocolitica* bestätigt. Die Tiere erwiesen sich aufgrund des Fehlens des spezifischen Zugangsweges resistent gegenüber der letalen Infektion. Bei parenteraler Applikation ist hingegen ein identischer Krankheitsverlauf zu beobachten und auch die Primärinfektion mit dem nicht-invasiven Keim *Citrobacter rodentium* weist keine relevanten klinischen Unterschiede auf. In diesen Experimenten konnte auch gezeigt werden, dass die Anzahl an Cryptopatches innerhalb des Darms während einer intestinalen Entzündung konstant bleibt, was für Entwicklung von CP als genetisch determinierten Vorgang spricht.

Zur Untersuchung der Bedeutung von CCR6 und des oGALT für die Entwicklung chronischer Darmentzündungen wurden IL10-/- CCR6-/- doppeldefiziente Mäuse generiert. Interessanterweise entwickeln diese im Vergleich zu IL-10-defizienten Tieren eine erheblich aggravierte Kolitis mit deutlich verzögerter Größen- und Gewichtsentwicklung und frühzeitigem Rektumprolaps auf. Histologisch fiel eine massive Hyperplasie des Epithels bei vergleichsweise geringerem lymphatischem Infiltrat auf. Die Zytokinprofile der Lamina propria Lymphozyten weisen darauf hin, dass es zu einer veränderten Expression von TH17-Zytokinen kommt.

Mit Hilfe des Markers CCR6 konnten schließlich auch im humanen Darm Strukturen identifiziert werden, die starke Ähnlichkeit mit murinen CP und ILF aufweisen und unter inflammatorischen Bedingungen entsprechend den Beobachtungen im Mausmodell induziert werden und eine hohe Variabilität aufweisen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2006**

Westphal S, Lügering A, von Wedel J, von Eiff C, Maaser C, Spahn T, Heussipp 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* 172: 671-680. [IF 5,4]

IZKF-relevante Übersichtsartikel seit 2006

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

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Stelljes M, Hermann S, Albring J, Kohler G, Löffler M, Franzius C, Poremba C, Schlosser V, Volkmann S, Opitz C, Bremer C, Kucharzik T, Silling G, Schöber O, Berdel WE, Schafers M, Kienast J (2008) 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 10,8]

Maaser C, Lenze F, Bokemeyer M, Ullrich H, Domagk D, Bruewer M, Luegering A, Domschke W, Kucharzik T (2008) Double balloon enteroscopy: a useful tool for diagnostic and therapeutic procedures in the pancreaticobiliary system. *Am J Gastroenterol* 103: 894-900. [IF 6,1]

Friedrichs F, Henckaerts L, Vermeire S, Kucharzik T, Seehafer T, Moller-Krull M, Bornberg-Bauer E, Stoll M, Weiner J, 3rd (2008) The Crohn's disease susceptibility gene DLG5 as a member of the CARD interaction network. *J Mol Med* 86: 423-432. [IF 4,8]

Ehrchen JM, Roth J, Roebrock K, Varga G, Domschke W, Newberry R, Sorg C, Muller-Tidow C, Sunderkotter C, Kucharzik T, Spahn TW (2008) The absence of cutaneous lymph nodes results in a Th2 response and increased susceptibility to *Leishmania major* infection in mice. *Infect Immun* 76: 4241-4250. [IF 3,9]

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	46.441 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2008	10.000 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre (bis 12/2010)
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik B
Fachgebiet	Innere Medizin, Gastroenterologie

* Prof. Kucharzik hat eine Chefarztstelle am Städtischen Klinikum Lüneburg angenommen. Dr. A. Lügering leitet das Projekt.

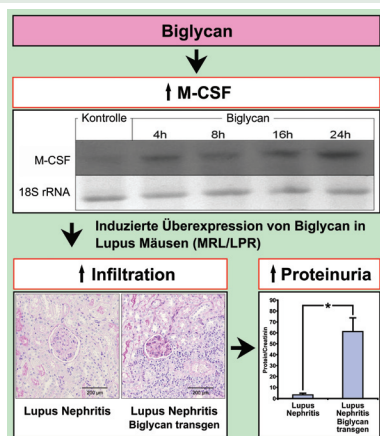
Teilvorhaben Schae2/026/06 SCHLUSSBERICHT**Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis**L. Schaefer (bis 09/2006)[#] / R.M. Schaefer / P. Bruckner

Bei zahlreichen Nierenerkrankungen, wie der Lupus-Nephritis, führt die Interaktion infiltrierender Monozyten/Makrophagen mit glomerulärer Mesangialzellen bzw. Tubulusepithelien zur Sekretion von Chemokinen, Zytokinen/Wachstumsfaktoren und Matrix-Komponenten, was mit Proliferation bzw. Apoptose residenter Zellen und Chronifizierung der renalen Inflammation einhergeht. Die Aufklärung der Mechanismen, die durch Biglycan, ein kleines leuzinreiches Proteoglycan der extrazellulären Matrix (ECM), zu vermehrter Makrophagen-Infiltration und Nierenfibrose führen und die Wechselwirkung von Biglycan mit Makrophagen war Ziel des vorliegenden Forschungsvorhabens. Durch unsere Arbeit konnten wir zeigen, dass Biglycan, ein endogener Ligand für die Toll-like Rezeptoren-4 und -2 in Makrophagen, in Thioglykolat-induzierten peritonealen Makrophagen den Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (M-CSF) Zeit- und Dosis-abhängig auf Transkriptions- und Proteinebene reguliert und bei renaler Inflammation von glomerulären Mesangial- und tubulären Epithelzellen zeitlich deutlich vor einer Infiltration von Monozyten/Makrophagen exprimiert wird, was auf seine Bedeutung bei inflammatorischen Prozessen hinweist. In einem murinen Modell der Lupus-Nephritis (MRL-FasLpr Maus) fanden wir eine Überexpression von Biglycan, die sowohl mit dem Fortschreiten der Erkrankung, als auch mit Infiltration von Makrophagen und einer Überexpression von M-CSF korreliert. In vivo führt die Überexpression von Biglycan bei der MRL-FasLpr Maus im frühen Stadium des Lupus-Nephritis in der Niere zu vermehrter Makrophagen-Infiltration, Überexpression von Chemokinen und proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α und IL-12 und gesteigerter Deposition von ECM-Komponenten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Biglycan den Verlauf der Lupus-Nephritis beschleunigt und deshalb ein potentielles therapeutisches Target bei der Behandlung des Systemischen Lupus Erythematoses darstellt.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2006**

Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B, Reinhardt DP, Hilgers KF (2006) Role of fibrillin-1 for hypertensive and diabetic glomerular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 290:F1329-F1336. [IF 4,4]

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]



Biglycan, ein Proteoglycan der ECM, induziert zeitabhängig die Expression des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (M-CSF) in Makrophagen. Eine Überexpression von Biglycan in Lupus-Mäusen (MRL/LPR) geht mit vermehrter Infiltration mononukleärer Zellen und Proteinurie einher.

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 (2008) 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]

Westermann D, Mersmann J, Melchior A, Petrik C, Freudenberger T, Lettau O, Schaefer L, Lüllmann-Rauch R, Jacoby C, Schrader J, Brand-Herrman SM, Young MF, Levkau B, Babba H, Unger T, Zacharowski K, Tschöpe C, Fischer JW (2008) Biglycan is required for adaptive remodelling after myocardial infarction. *Circulation* 117:1269-1276. [IF 10,9]

Akool E-S, Doller A, Babelova A, Tsalastra W, Moreth K, Schaefer L, Pfeilschifter J, Eberhardt W (2008) Molecular mechanisms of TGF- α -receptor-triggered signaling cascades rapidly induced by the calcineurin inhibitors cyclosporine A and FK506. *J Immunol* 181: 2831-2845. [IF 6,2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Dreier R, Günther BK, Mainz T, Nemere I, Bruckner P (2008) Terminal differentiation of chick embryo chondrocytes requires shedding of a cell surface protein that binds 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Biol Chem* 283: 1104-1112. [IF 5,9]

Villone D, Fritsch A, Koch M, Bruckner-Tuderman L, Hansen U, Bruckner P (2008) Supramolecular interactions in the dermo-epidermal junction zone: anchoring fibril-collagen VII tightly binds to banded collagen fibrils. *J Biol Chem* 283: 24506-24513. [IF 5,9]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf an die Uni Frankfurt angenommen (L. Schaefer)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492	153.589 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2, 1 SHK
Sachmittel 2008	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. L. Schaefer leiten Prof. R.M. Schaefer und Prof. P. Bruckner das Projekt.

Kooperationen

1. Prof. Pavenstädt, Einfluss von BGN auf Podozyten der Niere
2. Prof. Roth, Analyse von Makrophagen bei murinen Modellen renaler Erkrankungen
3. Dr. Stypmann, Kleintier-Sono- & Echokardiographie.

Teilvorhaben Stei2/027/06 SCHLUSSBERICHT**Molecular and functional investigations on the role of endopeptidases for the regulation of neuropeptide receptor signalling**

M. Steinhoff / T. Luger

Endothelins (ETs), and especially ET-1, are known as potent vasoconstrictors. Additionally, ET-1 appears to be a potential mitogenic molecule. Endothelins are derived from precursors ("big endothelins"), which are cleaved by metalloproteases, named endothelin-converting enzymes (ECEs). Thus, ECEs, and among them ECE-1, could contribute to the regulation of vascular tone and cell growth. However, recently a novel function of ECE-1 was demonstrated. It was observed that ECE-1 is able to inactivate via degradation such neuropeptides as substance P (SP) and calcitonin gene-related peptide (CGRP) (Roosterman, et. al. 2007) (Padilla, et. al. 2007). Endosomal degradation of SP and CGRP by ECE-1 allows recycling and re-sensitization of the corresponding receptors. Thus, these findings indicated a novel role for ECE-1 in the regulation of receptor trafficking.

In further studies in the field of ECE-1 affected receptor trafficking, we demonstrated for the first time that stimulation with somatostatin-14 (SST-14) and octreotide induces sequestration of somatostatin receptor 2A (sst2A) into early endosomes and that endocytosed SST-14 is degraded, at least in part, by ECE-1 located in endosomes (Roosterman, et. al. 2008a). We also determined preferred cleavage sites of SST-14 during ECE-1 mediated hydrolysis. The ECE-1-mediated cleavage of SST-14 appears to be specific, since it was inhibited by the specific ECE-1 inhibitor SM-19712. Additionally, other metalloproteases such as angiotensin-1 converting enzyme and ECE-2 did not hydrolyze SST-14 (Roosterman, et. al. 2008a). Thus, our data show that ECE-1 is involved in the intracellular processing of SST-14. SST-14 exerts its biological effects not only in nervous system or gastrointestinal tract, but also in skin. For example, somatostatin affects histamine release by skin mast cells (Church, et. al. 1999), what makes further studying of SST-14 metabolism and its ECE-1-mediated degradation an important task for the future research in the field of skin allergic responses. We also further investigated some aspects of SST-14 internalization and degradation (Roosterman, et. al. 2008b).

Thus, further investigation the endopeptidase-regulated (especially ECE-1-regulated) trafficking of neuropeptides may help to develop novel concepts of neuropeptide receptor inactivation and to establish novel substances (neuropeptide-like ligands) useful for medical diagnostics.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2006 (Auswahl)**

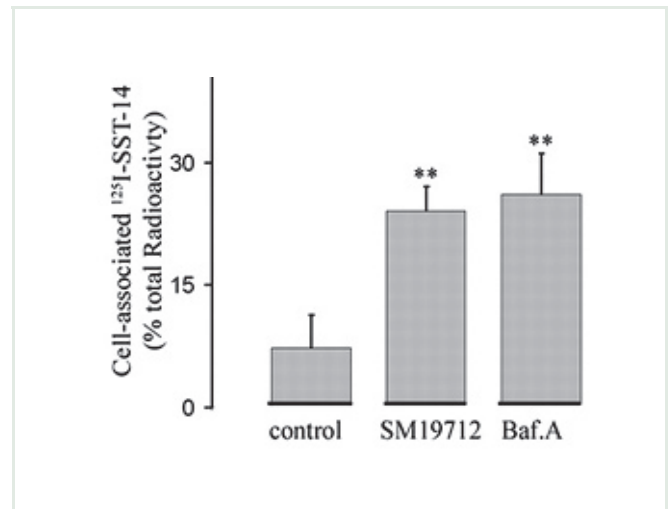
Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, Alenius H, Dieu-Nosjean MC, Meller S, Rieker J, Steinhoff M, Hoffmann TK, Ruzicka T, Zlotnik A and Homey B (2006) IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 117: 411-417. [IF 8,8]

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 and Vergnolle N (2007) Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. *J Clin Invest* 117: 636-647. [IF 15,754]

Cottrell GS, Padilla B, Pikios S, Roosterman D, Steinhoff M, Grady EF and 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, Gielert U and 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 and 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 10,1]



The influence of ECE-1 inhibitor SM-19712 and bafilomycin A (agent neutralizing acidic vesicles) on the degradation of 125I-SST-14. Cells were pre-treated with SM-19712 (10µM) or bafilomycin A (1µM) for 30 min, stimulated with 125I-SST-14 for 15 min, washed, and incubated for 60 min in the presence of inhibitors.

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

Roosterman D, Kreuzer OJ, Brune N, Cottrell GS, Bunnett NW, Meyerhof W and 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 and Steinhoff M (2007) Endothelin-converting enzyme 1 degrades neuropeptides in endosomes to control receptor recycling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 11838-11843. [IF 9,6]

Rudack C, Steinhoff M, Mooren F, Buddenkotte J, Becker K, von Eiff C and 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 3,6]

Stander S, Stander H, Seeliger S, Luger TA and 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]

Feld M, Shpacovitch VM, Ehrhardt C, Kerkhoff C, Hollenberg MD, Vergnolle N, Ludwig S, Steinhoff M (2008) Agonists of Proteinase-Activated Receptor-2 Enhance IFN-γ-Inducible Effects on Human Monocytes: Role in Influenza A Infection. *J Immunol* 180: 6903-6910. [IF 6,0]

Roosterman D, Brune NE, Kreuzer OJ, Feld M, Pauser S, Zarse K, Steinhoff M, Meyerhof W (2008) Intracellular degradation of somatostatin-14 following somatostatin-receptor3-mediated endocytosis in rat insulinoma cells. *Febs J* 275: 4728-4739. [IF 3,3]

Roosterman D, Kempkes C, Cottrell GS, Padilla BE, Bunnett NW, Turck CW, Steinhoff M (2008) Endothelin-converting enzyme-1 degrades internalized somatostatin-14. *Endocrinology* 149: 2200-2207. [IF 5,0]

Stefansson K, Brattsand M, Roosterman D, Kempkes C, Bocheva G, Steinhoff M, Egelrud T (2008) Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases. *J Invest Dermatol* 128: 18-25. [IF 4,8]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Shpacovitch V, Feld M, Hollenberg MD, Luger TA, Steinhoff M (2008) Role of protease-activated receptors in inflammatory responses, innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol* 83: 1309-1322. [IF 4,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Elias PM, Steinhoff M (2008) „Outside-to-inside“ (and now back to „outside“) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 128: 1067-1070. [IF 4,8]

Hyun E, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Vergnolle N (2008) Protease-activated receptor-2 activation: a major actor in intestinal inflammation. *Gut* 57: 1222-1229. [IF 10,0]

Kooperationen

1. Heneka / Pape (Hen3/003/06): Untersuchung Ca-abhängiger Signalwege von Neuropeptidrezeptoren.
2. Loser / Beissert (Lo2/017/07): Analyse der Neuropeptidregulation auf dendritischen Zellen.
3. Pavenstädt (Pa1/011/08): Untersuchung der Rolle von CCR10 in der Haut.
4. Sunderkötter / Ehrchen (Sun2/019/07): Analyse der Rolle von PARs bei der experimentellen Leishmaniasis.
5. Müller-Tidow (Mül2/018/07): G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und Wnt-Signalwege.
6. Gerke (Ge2/017/06): Nutzung des konfokalen Fluoreszenzmikroskops.

Projekt wurde im 3. Förderjahr in DFG-Förderung überführt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	1
Externe Rufe	W2 Ruf an die LMU München (abgelehnt); W3 Ruf an die UCSF, San Francisco, USA laufend (M. Steinhoff)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		14
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB	267.011 €
Preise		-

IZKF Förderung

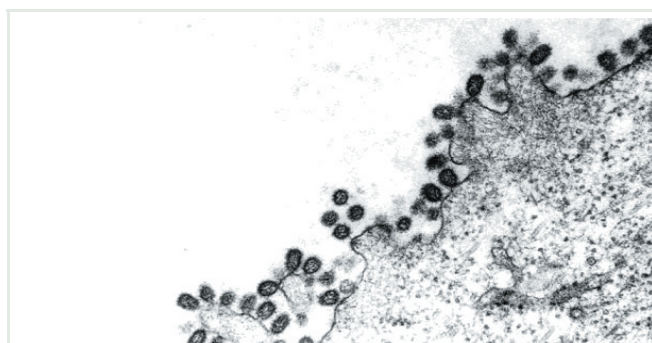
Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2008	15.000
Förderdauer	01/2006-04/2008#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie
Fachgebiet	Dermatologie, Neuroimmunologie

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 Interferon (IFN)-induzierten antiviral wirkenden dsRNA-abhängigen Kinase PKR eine entscheidende Rolle zu spielen. Allerdings ist der molekulare Mechanismus der zur Inhibition von PKR führt, noch unklar. Um die molekularen Vorgänge besser zu verstehen interessieren uns hier vor allem die Signalwege, welche durch das Virus induziert werden und gleichzeitig eine Rolle in der Onkogenese spielen können. Der Fokus lag hierbei auf der bereits erwähnten Ras-aktivierten klassischen MAP Kinase Kaskade, insbesondere der MAPK aktivierten Proteinkinase 3pK/MK-3, sowie auf PI3 Kinase, welche ebenfalls über Ras aktiviert wird und für das Zellüberleben eine entscheidende Rolle spielt. Darüber hinaus haben wir uns der Rolle des NF-kappaB abhängigen Signalwegs in diesem Zusammenhang gewidmet.

Im bisherigen Verlauf des Projekts wurden zwei Effektorsignalwege von Ras und Raf in Bezug auf ihre Relevanz für die Replikation von Influenza Viren und deren zelllytische Aktivität näher untersucht: das PI3K/Akt Signalmodul und der ERK-3pK/MK-3 Signalweg. In Bezug auf die Rolle der MAPK-aktivierten Kinase 3pK/MK-3 und den postulierten PKR-inhibierenden Mechanismus konnten in 2008 entscheidende experimentelle Fortschritte erzielt werden. Nach Klonierung aller Komponenten des PKR regulierenden Systems konnte in Koexpressions-/Koimmunpräzipitationsexperimenten gezeigt werden, dass es in Zellen zu einer aktivierungsabhängigen Interaktion der Kinase dem PKR Komplex kommt. Darüber hinaus konnten wir einen neuen NF-kB abhängigen Mechanismus der Gegenregulation des IFN Systems durch Influenza Viren aufklären, der auch für die onkolytische Aktivität von größter Relevanz ist (Pauli et al., 2008). Weiterhin sind in Kollaboration mit anderen IZKF Projekten weitere Publikationen entstanden (Feld et al. 2008, Bode et al., 2008)



Elektronenmikroskopische Aufnahme hochpathogener aviärer Influenza A Viren, die eine infizierte Zelle verlassen

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Pauli EK, Schmolke M, Viemann D, Roth J, Bode JG, Ludwig S (2008) Influenza A virus inhibits type I IFN signaling via NF-κB dependent induction of SOCS-3 expression. *PLOS Pathogens*, 4: e1000196. [IF 9,3]

Feld M, Shpacovitch VM, Ehrhardt C, Kerkhoff C, Hollenberg MD, Vergnolle N, Ludwig S, Steinhoff M (2008) Agonists of Proteinase-activated Receptor-2 enhance IFNγ-inducible effects on human monocytes: role in influenza A infection. *J Immunol* 180: 6903-6910 [IF 6,0]

Bode G, Lüken A, Kerkhoff C, Roth J, Ludwig S, Nacken W (2008) Interaction between S100A8/A9 and annexin A6 is involved in the calcium induced cell surface exposition of S100A8/A9. *J Biol Chem* 283: 31776-31784 [IF 5,5]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Ludwig S, Planz O (2008) Influenza viruses and the NF-κB signaling pathway – towards a novel concept of antiviral therapy. *Biol Chem* 389: 1307-1132. [IF 2,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Mazur I, Anhlan D, Mitzner D, Wixler L, Schubert U, Ludwig S (2008) The influenza A virus PB1-F2 protein regulates viral polymerase activity by interaction with the PB1 protein. *Cell. Microbiol* 10: 1140-1152. [IF 5,2]

Park J, Will C, Martin B, Gullotti L, Friedrichs N, Buettner R, Schneider H, Ludwig S, Wixler V (2008) Deficiency in the LIM-only protein FHL2 impairs assembly of extracellular matrix proteins. *FASEB J* 22: 2508-2520. [IF 6,7]

Kramer A, Liashkovich I, Oberleithner H, Ludwig S, Mazur I, Shahin V (2008) Apoptosis leads to a degradation of vital components of active nuclear transport and a dissociation of the nuclear lamina. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 105: 11236-11241. [IF 9,5]

Kooperationen

1. Stei2/027/06 - Steinhoff
2. Ro2/012/06 - Roth

Teilvorhaben Si2/039/06**Mechanismen der Apoptose-Induktion durch *Staphylococcus aureus* bei Leukozyten und Endothelzellen**

B. Löffler / G. Peters (seit 01/2009)[#]

Staphylococcus aureus ist ein häufiger Erreger von schweren endovaskulären Infektionen, wie Endokarditis und Sepsis. Der Verlauf einer Infektion wird von vielen Virulenzfaktoren bestimmt, deren Expression bei klinischen Isolaten erheblich variieren kann, z.B. die Freisetzung von Toxinen und Oberflächenproteinen, Wirtszellinvasion und intrazelluläre Persistenz. Bisher ist für viele Virulenzfaktoren noch unklar, inwieweit sie zu einer Infektion beitragen. In diesem Projekt sollen auf der Staphylokokken-Seite wichtige Virulenzfaktoren identifiziert werden, die die Etablierung einer Infektion bedingen, und auf der Wirtszell-Seite sollen Rezeptoren und Signaltransduktionswege analysiert werden, die beim Infektionsprozess aktiviert werden und den Zelltod induzieren. Besonders die *S. aureus* Poren-bildenden Toxine α -Hemolysin (α -Toxin) und Pantan-Valentin Leukozidin (PVL) wurden mit schweren Krankheitsbildern, wie der nekrotisierenden Pneumonie und tiefen Hautinfektionen, in Zusammenhang gebracht, wobei jedoch sehr widersprüchliche Ergebnisse in verschiedenen Infektionsmodellen publiziert wurden. Beide Toxine können Wirtszellen schädigen und den Zelltod induzieren; insbesondere bei Leukozyten und Endothelzellen, die bei endovaskulären Infektionen in direkten Kontakt zu den Bakterien stehen. Hierzu konnten wir zeigen, dass der Effekt dieser Toxine sehr zellspezifisch ist. α -Toxin induziert den programmierten Zelltod (Apoptose) in mononukleären Zellen, wobei Caspasen entscheidend beteiligt sind. In Endo- und Mesothelzellen hingegen können α -Toxin exprimierende Stämme nach Wirtszellinvasion Caspasen-unabhängige Formen des Zelltodes auslösen. PVL ist funktionell ähnlich wie α -Toxin, ist jedoch deutlich weniger prävalent (ca. 3-5% vs. >90% für α -Toxin bei klinischen Isolaten). In unseren Experimenten induzierten bereits niedrige Konzentrationen von PVL sowie PVL-exprimierende *S. aureus* Stämme eine sehr rasche und völlige Destruktion von humanen Neutrophilen (s. Abb. 1), wobei sich Neutrophile von anderen Spezies (verschiedene Maus-Stämme und Rhesusaffen) nicht empfindlich gegenüber PVL zeigten. Eine Gruppe erst kürzlich beschriebener zytotoxisch wirkender *S. aureus* Peptide, die phenol-soluble modulins (PSMs), wiesen dagegen keine Zellspezifität auf und lysierten Zellen verschiedener Spezies. Welche Mechanismen und intrazelluläre Signaltransduktionen durch die verschiedenen zytotoxischen *S. aureus* Toxinen in Wirtszellen aktiviert werden, wird weiterhin in unserem Projekt untersucht.

Daten des Forschungsvorhabens *

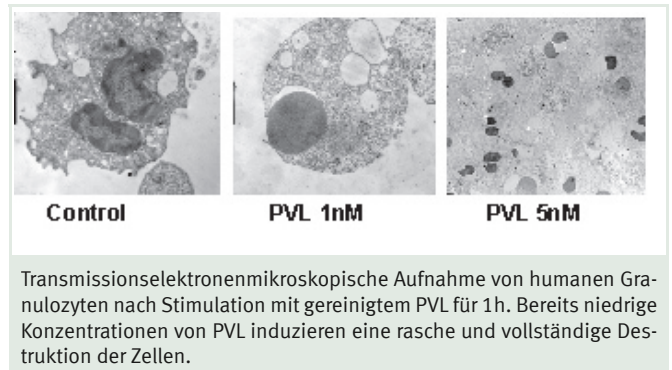
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, BMBF, BMW, EU	345.374 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2008	15.000 €
Förderdauer	01/2006-10/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	4 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Molekulare Virologie (ZMBE)
Fachgebiet	Virologie, Onkologie

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

keine

**Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

von Eiff C, Maas D, Sander G, Friedrich AW, Peters G, Becker K (2008) Microbiological evaluation of a new growth-based approach for rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 61: 1277-1280. [IF 4,0]

Hussain M, von Eiff C, Sinha B, Joost I, Herrmann M, Peters G, Becker K (2008) eap Gene as novel target for specific identification of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 46: 470-476. [IF 3,7]

Kooperationen

1. Endothelzell-Linien-Charakterisierung: V. Gerke (Med. Biochemie, ZMBE)
2. Endothelzell-Antwort und Reaktionen in Leukozyten nach Infektion mit *S. aureus*: M. Schmolke, S. Ludwig, J. Roth (Mol. Virologie, ZMBE; Exp. Dermatologie).
3. Elektronenmikroskopie: W. Völker, H. Robenek (LIFA)

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf an die Universität Würzburg 2006 an B. Sinha (angenommen 2007)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB 492-B9	90.379 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2008	20.000 €
Förderdauer	01/2006-10/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis 2012
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie
# Seit 03/2007 leitet Frau Dr.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 anzuhängen und ihre Resistenz gegen die Apoptose. Ein weiterer entscheidender Punkt ist eine gestörte Balance von matrix-degradierender Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und ihren natürlichen Antagonisten, der Gewebsinhibitoren 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 NFκB führt, und ob TIMP3 an den gemeinsamen Signalwegen der Apoptoseregulation und des Attachments der Fibroblasten ansetzt, ist eine Überexpression von TIMP3 notwendig. Initiale Versuche in den ersten beiden Förderjahren, 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. Dazu wurde neben nichtviralen Expressionssysteme ein lentivirales Konstrukt 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. Das rekombinante TIMP3 konnte ebenfalls mittels eines Antikörpers gegen das V5-tag im zeitlichen Verlauf im Western Blot detektiert werden.

Dabei konnte in diesem Blot sowohl die nicht glykosylierte als auch die glykosylierte Form detektiert werden. Untersuchungen an stabil mit diesem Konstrukt transfizierten Zellen ergaben, dass TIMP-3 nicht parallel zur Induktion der Apoptose zu einer zeit- und dosisabhängigen Degradierung der FAK führt, die jedoch nicht mit Veränderungen im Attachment der Zellen einhergeht.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

keine

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Strietholt S, Maurer B, Peters MA, Pap T, Gay S (2008) Epigenetic modifications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10: 219 (doi:10.1186/ar250) [IF 4,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 Keine**Kooperationen**

Keine

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Div. DFG, SFB, SET, Wyeth Biopharma	340.663 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2008	31.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Allg. Orthopädie, Bereich Mol. Med. des muskuloskelettalen Systems
Fachgebiet	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+ regulatorische T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung und dem Beenden von Immunantworten. Über die Lokalisation, Migration sowie periphere Expansion von regulatorischen T Zellen während einer Entzündungsreaktion ist bisher jedoch sehr wenig bekannt. Eigene Arbeiten zeigten, dass der RANK-RANKL-Signalweg für das Überleben und die Aktivität von regulatorischen T-Zellen von Bedeutung ist (Loser et al. Nat Med 2006). So konnten wir in einem transgenen Mausmodell (RANKL tg) demonstrieren, dass epidermale Antigen-präsentierende Langerhanszellen (LZ), die über den RANK-RANKL-Signalweg stimuliert wurden, in der Lage waren, CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen zu expandieren. Darüber hinaus führte die Depletion von LZ durch topische Mometason-Furoat-Behandlung zu einer dramatischen Reduktion der Anzahl CD4+CD25+ regulatorischer T-Zellen in drainierenden Lymphknoten (LN) der behandelten RANKL tg Mäuse. Um zu untersuchen, wo die Expansion von regulatorischen T-Zellen in den tg Mäusen während einer Entzündungsreaktion stattfindet (es wäre einerseits denkbar, dass die Proliferation dieser Zellpopulation in der Haut induziert wird, andererseits könnte die Expansion regulatorischer T-Zellen auch in den regionalen LN erfolgen), wurden RANKL tg Tiere mit DEREK Mäusen gekreuzt (RANKLxDEREG). Die Verwendung von DEREK Mäusen erlaubt eine direkte Identifizierung regulatorischer T-Zellen basierend auf der Aktivität des Grün-Fluoreszierenden-Proteins (GFP), das diese Mausmutanten unter Kontrolle des Foxp3-Promotors exprimieren. In einem Kontakthyper sensitivitäts-Modell konnten wir zeigen, dass CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen in den peripheren LN nach Sensibilisierung der Mäuse mit einem obligaten Kontaktallergen, aber vor Auslösung Entzündungsreaktion, durch direkten Zellkontakt mit RANK-exprimierenden epidermalen LZ expandiert werden. Nach Auslösung der Kontaktallergie am Ohr entwickelten DEREK Mäuse eine normale Entzündungsreaktion, die durch die Infiltration mononukleärer Zellen im Ohr charakterisiert war. Im Gegensatz dazu war die Kontaktallergie in RANKLxDEREG Mäuse deutlich reduziert. Interessanterweise konnten wir zeigen, dass die GFP+ regulatorischen T-Zellen in den RANKLxDEREG Mäusen zwar aktiviert worden waren, was zu einer erhöhten Sekretion des immunsuppressiven Zytokins IL-10 führte, aber nicht in die entzündeten Ohren migrierten sondern auch nach Auslösung der Kontaktallergie in den peripheren LN blieben. Diese Beobachtung legte die Vermutung nahe, dass CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen möglicherweise in den regionalen LN die Migration von Effektor-T-Zellen in entzündete Gewebe inhibieren. Weiterhin war es im Rahmen dieses IZKF-Projekts wichtig zu untersuchen, ob CD4+CD25+ regulatorische T Zellen, die durch Zellkontakt mit kutanen LZ expandiert wurden, auch in der Lage sind, extrakutane Entzündungen, wie z.B. eine Kolitis, zu inhibieren. Daher haben wir eine Dextransulfat-induzierte Kolitis in RANKL tg Mäusen und Wildtyp-Kontrolltieren ausgelöst und interessanterweise festgestellt, dass sämtliche Parameter, die auf eine schwere Kolitis hindeuten, wie z.B. der Gewichtsverlust der Tiere oder rektale Blutungen, in RANKL tg Mäusen gegenüber Kontrolltieren signifikant reduziert waren. Diese Daten zeigen, dass in RANKL tg Mäusen CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen in peripheren LN durch direkten Zellkontakt mit RANK-exprimierenden Antigen-präsentierenden epidermalen LZ expandiert und aktiviert werden, aber während einer kutanen Entzündung im regionalen LN verbleiben und nicht in entzündete Gewebe migrieren. Darüber hinaus ist die suppressive Aktivität der regulatorischen T-Zellen in RANKL tg Mäusen nicht gewebsspezifisch, da CD4+CD25+ T-Zellen die durch direkten Kontakt mit RANK-exprimierenden kutanen LZ expandiert wurden, epitheliale Entzündungen sowohl in der Haut als auch im Darm inhibieren.

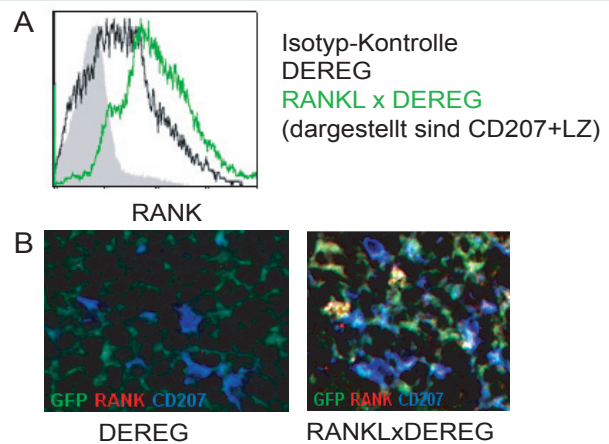
Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Beissert S, Loser K (2008) Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. Photochem Photobiol 84: 29-34. [IF 2,1]

Maeda A, Beissert S, Schwarz T, Schwarz A (2008) Phenotypic and functional characterization of ultraviolet radiation-induced regulatory T cells. J Immunol 180: 3065-3071. [IF 6,0]



CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen werden vor Auslösung einer Kontaktallergie in den regionalen Lymphknoten (LN) durch direkten Kontakt mit RANK-exprimierenden Langerhanszellen (LZ) expandiert. LZ von RANKLxDEREG-Mäusen zeigen nach Sensibilisierung der Tiere mit dem obligaten Kontaktallergen DNFB im Vergleich zu LZ aus DEREK Mäusen eine erhöhte RANK-Expression. Die RANK-Expression in CD207+ LZ aus den inguinalen LN wurde durchflusszytometrisch bestimmt. (A) Histologische Analysen der peripheren LN nach Sensibilisierung der Mäuse, aber vor Auslösung der Kontaktallergie, zeigen eine erhöhte Anzahl von GFP+ regulatorischen T-Zellen mit Kontakt zu RANK-exprimierenden LZ, was die Vermutung bestätigt, dass regulatorische T-Zellen durch direkte Interaktion mit RANK-exprimierenden LZ expandiert werden. (B) Kryoschnitte der inguinalen LN wurden mit Antikörpern gegen RANK sowie CD207 gefärbt.

Kooperationen

1. TP Pap2/003/07: Untersuchungen zur Bedeutung von RANK-RANKL expandierten regulatorischen T-Zellen in einem Arthritis-Modell
2. TP Vo2/014/09: Untersuchungen zur Relevanz von MRP8 und MRP14 Proteinen bei kutanen Entzündungen sowie Autoimmun-Dermatitis
3. TP Kuc2/018/06: Untersuchung von RANKL tg Mäusen in einem Dextransulfat-induzierten Kolitis-Modell

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		
Patente/Lizenzen	EP 06450071.3	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, BMBF, Dt. Krebshilfe	381.501 €
Preise		

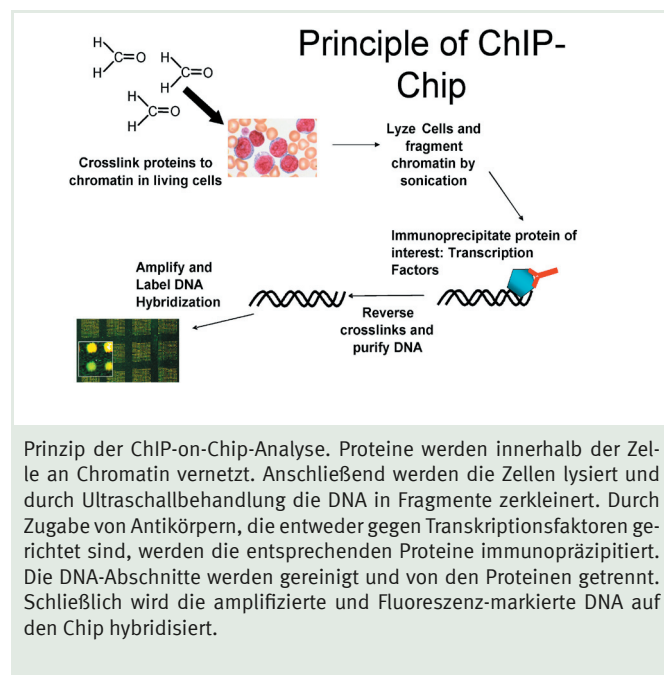
IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 SHK
Sachmittel 2008	26.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	7 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie, Allg. Dermatologie
Fachgebiet	Immunologie, Molekularbiologie, Dermatologie

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 haben wir mittels Chromatin-Immunpräzipitations-Microarray-Untersuchungen (ChIP-Chip) global die Zielgene von myelo-monozytären Transkriptionsfaktoren im Rahmen der Differenzierung untersucht und die resultierenden Chromatinmodifikationen charakterisiert. Ein Analysenschwerpunkt liegt auf der zeitlichen Kombinatorik wichtiger Transkriptionsfaktoren und der wesentlichen Effektorgene. Mittels retroviraler shRNA werden wir weiterhin wichtige Zielgene reprimieren und den Einfluss auf die Prozesse der Differenzierung analysieren. In diesem Projekt konnten wir bereits 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 2008**

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 10,8]

Tickenbrock L, Hehn S, Sargin B, Evers G, Nagaruri Gonchi PR, Choudhary C, Berdel WE, Müller-Tidow C (2008) Activation of Wnt signaling in cKit-ITD mediated transformation and imatinib sensitivity in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 88: 174-180. [IF 1,4]

Tickenbrock L, Hehn S, Sargin B, Choudhary C, Bäumer N., Bürger H, Schulte B, Müller O, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2008) Activation of Wnt signalling in acute myeloid leukemia by induction of Frizzled-4. *Int J Oncol* 33: 1215-1221. [IF 2,2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Austermann J, Nazmi AR, Müller-Tidow C, Gerke V (2008) Characterization of the Ca²⁺ regulated ezrin-S100P interaction and its role in tumor cell migration. *J Biol Chem* 283: 29331-29340 [IF 5,5]

Restle A, Färber M, Baumann C, Böhringer M, Scheidtmann KH, Müller-Tidow C, Wiesmüller L (2008) Dissecting the role of p53 phosphorylation in homologous recombination provides new clues for gain-of-function mutants. *Nucleic Acids Res* 36: 5362-5375. [IF 6,9]

Ehrchen JM, Roth J, Roebrock C, Varga G, Domschke W, Newberry R, Sorg C, Müller-Tidow C, Sunderkötter C, Kuchartzik T, Spahn TW (2008) The absence of cutaneous lymph nodes results in a Th2 response and increased susceptibility to Leishmania major infection in mice. *Infect Immun* 76: 4241-4250. [IF 3,9]

Bulk E, Hascher A, Liersch R, Mesters R M, Diederichs S, Sargin B, Gerke V, Hotfilder M, Vormoor J, Berdel W E, Serve H, Müller-Tidow C (2008) Adjuvant therapy with small hairpin RNA interference prevents non-small cell lung cancer metastasis development in mice. *Cancer Res* 15: 22-29. [IF 7,6]

Kooperationen

1. Prof. Gromoll und PD Dr. Koschmieder zu hämatopoetischen Stammzellen.
2. Prof. Steinhoff zur Rolle von PAR-1 in der myeloischen Differenzierung
3. Dr. Ehrchen und Prof. Sunderkötter:

Ehrchen JM, Roth J, Roebrock C, et al. (2008) The absence of cutaneous lymph nodes results in a Th2 response and increased susceptibility to Leishmania major infection in mice. *Infect Immun*. 76: 4241-4250.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, CarrerasStiftung, NGFN-2, BMBF, Dt. Krebshilfe, DJCLC	556.051 €
Preise	1. Karin-Nolte Wissenschaftspreis, 2008 2. Leukemia Clinical Research Award der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie & Onkologie	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2008	15.500 €
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 Mäuse 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 Zytokinmilieu in der Frühphase der Infektion, dabei wurden bisher hauptsächlich Prozesse im lokalen Lymphknoten untersucht. Im Gegensatz dazu ist wenig über das lokale Zytokinmilieu in der primär infizierten Haut und dessen Wechselwirkung mit den Prozessen im Lymphknoten bekannt.

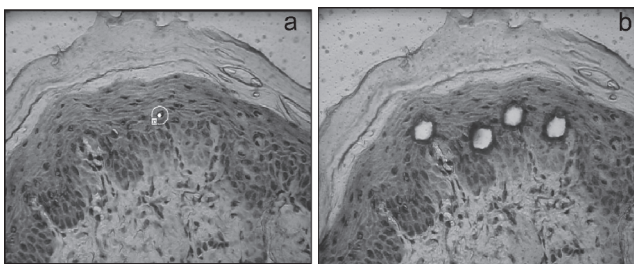
Unser Ziel ist die Überprüfung unserer Arbeitshypothese, dass eine unterschiedliche Zytokinexpression in der Haut und der Epidermis entscheidend an dem unterschiedlichen Infektionsverlauf beteiligt ist.

So haben wir jetzt erstmals zeigen können, dass die Epidermis an der Schaffung des lokalen Zytokinmilieus Anteil hat. Durch Microarray Analysen, Real-Time PCR, Laser-Mikrodissektion und in-situ-Hybridisierung konnten wir zeigen, dass die Keratinozyten resistenter Mäuse Zytokine exprimieren, die für eine Th1- Entwicklung wichtig sind (IL-4, Osteopontin, IL-12), während dies bei suszeptiblen Mäusen nicht der Fall ist (Ehrchen et al. eingereicht). Andererseits werden in der Epidermis suszeptibler Mäuse Chemokine exprimiert, die eine Th1 Differenzierung hemmen und eine Verschiebung der T-Zellantwort in Richtung Th2 bewirken (Roebrock, Ehrchen et al. eingereicht).

Zudem konnten wir zeigen, dass die Haut und der drainierende Lymphknoten eine funktionelle Einheit bilden. Der Th1 induzierende Effekt des initialen Milieus der infizierten Haut, beeinflusst nur die Wechselwirkung zwischen Antigen präsentierenden Zellen und T-Zellen im lokalen Lymphknoten. Werden diese drainierenden Lymphknoten durch fetale Manipulation entfernt, so wird trotz resistentem genetischem Hintergrund eine Th2 Antwort generiert die zur Suszeptibilität führt (Ehrchen et al. 2008).

Schließlich konnten wir einen neuen anti-inflammatorischen Monozytensubtyp identifizieren, dessen differentielle Rekrutierung in der Frühphase der Infektion zur Veränderung des lokalen Milieus und so zur Th-Zelldifferenzierung beitragen kann (Varga, Ehrchen et al. 2008).

In der Folge sollen weiter untersucht werden, wie die differentiell regulierte Zyto- und Chemokine die T1/Th2-Differenzierung und den weiteren Infektionsverlauf beeinflussen. Zusätzlich soll das Zusammenwirken zwischen den Prozessen in der Haut und dem Lymphknoten näher charakterisiert werden.



Lasermikrodissektion von Keratinozyten. a) Markierung einzelner Keratinozyten in der Epidermis (Fußhaut, C57Bl/6 Maus, 16h Infektion mit *L. major*) b) Isolierung einzelner Keratinozyten durch laser pressure microdissection.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Varga G, Ehrchen J, Tsianakas A, Tenbrock K, Rattenholl A, Seeliger S, Mack M, Roth J, Sunderkötter C (2008) Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory monocyte subset in mice that resembles myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol* 84: 644-650. [IF 4,1]

Ehrchen JM, Roth J, Roebrock K, Varga G, Domschke W, Newberry R, Sorg C, Muller-Tidow C, Sunderkötter C, Kucharzik T, Spahn TW (2008) The absence of cutaneous lymph nodes results in a Th2 response and increased susceptibility to *Leishmania major* infection in mice. *Infect Immun* 76: 4241-4250. [IF 3,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Herrgott I, Riemekasten G, Hunzelmann N, Sunderkötter C (2008) Management of cutaneous vascular complications in systemic sclerosis: experience from the German network. *Rheumatol Int* 28: 1023-1029. [IF 1,2]

Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G (2008) Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study. *J Rheumatol* 35: 1830-1833. [IF 3,1]

Loquai C, Nashan D, Hensen P, Luger TA, Grabbe S, Sunderkötter C, Sciller M (2008) Safety of pegylated interferon-alpha-2a in adjuvant therapy of intermediate and high-risk melanomas. *Eur J Dermatol* 18: 29-35. [IF 1,29]

Kooperationen

1. 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.
2. Prof. Dr. Stefan Beissert, Hautklinik (IZKF Lo2/065/04): Analyse der experimentellen Leishmaniasis in transgenen Mäusen die IL15 in der Epidermis überexprimieren.
3. Prof. Dr. Dr. Martin Steinhoff, Hautklinik (IZKF Stei2/027/06): Analyse des Infektionsverlaufs in Mäusen die eine genetische Depletion für den Rezeptor des Faktors X (PAR2 -/-) Mäuse tragen.
4. Prof. Dr. Roth, Institut für Immunologie (IZKF Ro2/012/06): Analyse des Einflusses von epidermal produzierten immunmodulatorischen Substanzen auf die Funktion von Makrophagen und Granulozyten.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF	106.308 €
Preise	Wyeth BioPharma Forschungsförderung an Sunderkötter und Ehrchen	52.000 €

IZKF Förderung

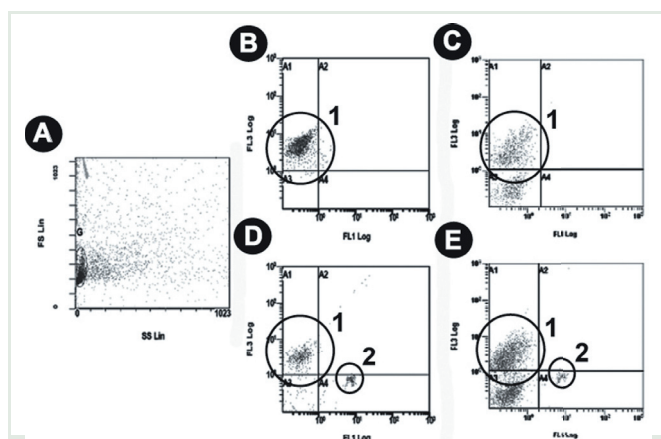
Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2008	22.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie, Allg. Dermatologie
Fachgebiet	Dermatologie

Teilvorhaben Wi2/023/07**Potential of spermatogonial stem cells (SSCs) for cellular renewal in testis and bone marrow**

J. Wistuba / S. Koschmieder / J. Gromoll

We are interested in the isolation, culture, and propagation of murine spermatogonial stem cells (SSCs) and their potential to generate pluripotent adult stem cells. During postpuberty, spermatogenesis is driven by a pluripotent subpopulation of spermatogonia, the SSCs. De- and transdifferentiation experiments of SSCs into multipotent germ line stem cells have demonstrated spontaneous differentiation in vitro into derivatives of the embryonic layers, thus, displaying properties of embryonic stem cells. We are following the hypothesis that such adult stem cells could provide pluripotent cells with haematopoietic properties including the repopulation of myeloablated recipients.

We have successfully established protocols allowing the isolation, enrichment, and short-term culture of SSCs from eGFP and CD1 mouse donors. Enrichment was tested by analysis of expression profiles of all cell preparations after isolation and during culture. Cells changed their features during short term culture, as identified by positive staining for the pluripotency markers anti-SSEA1 and ALP. Our current protocol uses an FCS-rich medium for the first two weeks after which the conditions are changed and cells are transferred into StemPro medium normally used for embryonic stem cell culture. Experiments addressing long-term culture and propagation in vitro into novel SSC lines are ongoing. In addition, we are studying a murine SSC line of the strain OG2/ROSA26 in collaboration with Prof. Dr. H. Schöler and Dr. K. Ko from the MPI Münster. This SSC line is lacZ-positive, paternally imprinted, and the cells show an mRNA expression profile of undifferentiated early germ cells. Haematopoietic plasticity of SSCs was assessed in vitro, using the SSC line OG2/ROSA26. Cells were placed in liquid culture first and afterwards transferred onto OP9 bone marrow-derived stromal feeders in a differentiation medium. After 5-13 days, the differentiating cells were examined by FACS analysis (Fig. 1). The appearance of cells positive for the haematopoietic marker CD45 suggests that SSCs can be stimulated in vitro to differentiate into haematopoietic cells. We have transplanted OG2/ROSA26 SSCs into irradiated recipients, using the CD45.1 (recipient cells) and CD45.2 (donor cells) congenic mouse system. SSCs were intravenously delivered to irradiated female recipients. Cells derived from peripheral blood (PB), bone marrow (BM), or spleens were analyzed for the presence of donor and recipient cells. We detected donor-derived CD45.2 positive cells in the PB and BM of recipients indicating colonization and differentiation of SSCs in the hosts' haematopoietic system. Surviving transplanted donor cells might not only colonize the bone marrow but also other organs of the hosts.



FACS analysis of peripheral blood (PB) and bone marrow (BM) of female recipient mice after transplantation of SSCs derived from the line OG2/ROSA26. A) Forward and side scatter were used to gate the target cell population. The populations (1, 2, circles) analysed are located in the gate designated G. Control samples were obtained from untreated mice and evaluated identically B) PB, C) BM, controls; before transplantation, only the marker CD45.1 is detected in recipients. D) PB 4 weeks, or E) BM 6 weeks after transplantation of 1×10^6 donor cells. CD45.2 donor cells were detected in 3 (PB) and 2 (BM) of 4 recipients.

To assess 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.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Luetjens CM, Stukenborg JB, Nieschlag E, Simoni M, Wistuba J (2008) Autologous orthotopic testicular grafting results in full spermatogenesis in a non human primate model (*Callithrix jacchus*). *Endocrinology* 149: 1736-1747. [IF 5,2]

Huang G, Zhang P, Hirai H, Elf S, Yan X, Chen Z, Koschmieder S, Okuno Y, Dayaram T, Gowney JD, Shivdasani RA, Gilliland DG, Speck NA, Nimer SD, Tenen DG (2008) PU.1 is a major downstream target of AML1 (RUNX1) in adult mouse hematopoiesis. *Nat Genet* 40: 51-60. [IF 25,5]

Kossack N, Simoni M, Richter-Unruh A, Themmen AP, Gromoll J (2008) Mutations in a novel, cryptic exon of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene cause male pseudohermaphroditism. *PLoS Med*: 5:e88 [IF 12,6]

Simoni M, Tüttelmann F, Michel C, Böckenfeld Y, Nieschlag E, Gromoll J (2008) Polymorphisms of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene: association with maldescended testes and male infertility. *Pharmacogenet Genomics* 18: 193-200. [IF 5,7]

Kooperationen

1. 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.
2. Core Unit - IFG: In collaboration with the Integrated Functional Genomics Unit of the IZKF we will use low density TaqMan arrays, suitable for the highly sensitive simultaneous quantification of up to 40 different mRNAs.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Carreras-Stiftung, MRC	171.094 €
Preise		-

IZKF Förderung

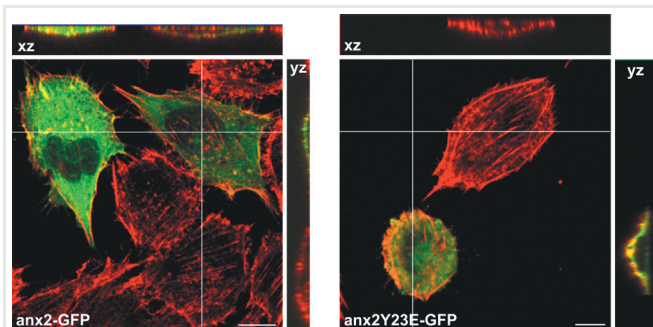
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2008	15.900 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	bis 2013
Beteiligte Institutionen	Institut für Reproduktionsmedizin, Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Reproduktionsmedizin, Endokrinologie, Hämatologie

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

Phosphatidylinositid-angereicherte Membran-Mikrodomänen, wie z.Bsp. PI(4,5)P₂-reiche Membrandomänen (rafts) tragen durch die Rekrutierung und Konzentration von Effektoren entscheidend zur Aktivierung von Signalkaskaden sowie der Ausbildung zellulärer Polarität bei. Da Störungen dieser Mechanismen die Integrität von Endothel und Epithel angreifen, u.a. in der transendothelialen Migration, in Wundheilung und Angiogenese, sowie auch das maligne Potential von Tumoren bestimmen, ist ihr Verständnis zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien bei entzündlichen und malignen Veränderungen essentiell. Ziel ist daher die Aufklärung von Komponenten, die spezifisch mit PI(4,5)P₂-reichen Membrandomänen assoziieren und ihre Dynamik bei Prozessen der Zelladhäsion und Migration steuern. Von besonderem Interesse ist das PI(4,5)P₂- und Aktin-bindende Protein Annexin 2, ein Hauptsubstrat der src-Kinase, das in Ca²⁺-regulierter Weise an PI(4,5)P₂- und aktinreiche Subdomänen zellulärer Membranen rekrutiert wird. Wir postulieren, dass die Regulation der Tyrosinphosphorylierung von Annexin 2 ein wichtiges Element in der Aufrechterhaltung bzw. der pathologischen Destabilisierung der Adhäsionskomplexe darstellt. Wir konnten zeigen, dass die insulininduzierte Tyrosinphosphorylierung von Annexin 2 in kausalem Zusammenhang mit einer massiven Umstrukturierung des Aktin-Zytoskeletts steht und mit verringerter Adhäsion bzw. erhöhter zellulärer Motilität einhergeht. Die Annexin 2-kontrollierte Signalvermittlung erfolgt über die Regulation von GTPasen der Rho-Familie. Die Bedeutung der Tyrosinphosphorylierung als molekularer Schalter der Funktion von Annexin 2 wird durch die von uns generierte „phospho-mimicking“ Annexin 2-Mutante unterstrichen, die sich dominant-aktiv verhält und u. a. im MDCK-Modell zur epithelial-mesenchymalen Transition führt.



A phosphotyrosine-mimicking mutant of annexin A2 dominantly affects actin cytoskeleton rearrangements. Note the increase in height and the concomitant appearance of actin domes or sheaths in cells expressing Anxa2-Y23E-GFP (green signal). F-actin stained with TRITC-phalloidin. Scale bar, 10 µm

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Rescher U, Ludwig C, Konietzko V, Kharitonov A, Gerke V (2008) Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion. J Cell Sci 121: 2177-2185. [IF 6,3]

Goebeler V, Poeter M, Zeuschner D, Gerke V, Rescher U (2008) Annexin A8 regulates late endosome organization and function. Mol Biol Cell 19: 5267-5278. [IF 6,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

van de Graaf SF, Rescher U, Hoenderop JG, Verkaart S, Bindels RJ, Gerke V (2008) TRPV5 is Internalized via clathrin-dependent endocytosis to enter a Ca²⁺-controlled recycling pathway. J Biol Chem 283: 4077-4086. [IF 5,8]

Kooperationen

1. Austausch von Methoden/Expressionskonstrukten etc mit den Projekten Ge2/017/06 und Lud2/032/06.

Rescher U, Ludwig C, Konietzko V, Kharitonov A, Gerke V (2008) Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion. J Cell Sci 121: 2177-2185.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	9.972 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2008	30.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Zellbiologie

Teilvorhaben Me2/023/08**Mobilität und Dynamik der pathogenitätsdeterminanten von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) im Infektionsverlauf**

A. Mellmann / H. Karch

Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) verursachen Durchfallerkrankungen und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS), die häufigste Ursache des akuten Nierenversagens im Kindesalter. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass das EHEC-Genom nicht als statisch anzusehen ist, sondern sich im Infektionsverlauf flexibel verhält und schnell auf Milieuveränderungen reagiert. Die resultierenden genetischen Veränderungen beeinflussen möglicherweise den Krankheitsverlauf. Das Ziel des Projektes besteht darin, den Verlust bzw. die Aufnahme von EHEC-Genen zu verfolgen. Im Einzelnen soll überprüft werden welche genetischen Mechanismen diesen Veränderungen zugrunde liegen und welche Milieuveränderungen im Darm im Zusammenwirken mit Wirtsfaktoren zu der genetischen Variabilität beitragen.

Die Charakterisierung der Veränderungen von EHEC im Infektionsverlauf hat bei ersten Microarray-Analysen von EHEC O26-Isolaten sowohl Genverluste als auch Genaufnahmen gezeigt. So ergab der Vergleich von insgesamt 9308 Genen Unterschiede in 46 Genen. Von diesen waren 41 im Folgeisolat deletiert. Hierzu zählte neben dem Shiga Toxin-Operon auch das komplette iuc-Operon mit 6 Genen, die für ein Eisenaufnahmesystem kodieren. Interessanterweise ließen sich 5 Gene nur im Folgeisolat nachweisen, was für eine Aufnahme dieser Gene während des Infektionsverlaufes spricht. Bei weiteren 9 Genen fand im Infektionsverlauf wahrscheinlich eine Reduktion der Kopienzahl statt. Die Gesamtgenomsequenzierungen sind bereits begonnen worden.

Im zweiten Projektabschnitt wurde der Einfluss von verschiedenen Umweltfaktoren auf die genetischen Veränderungen von EHEC untersucht. Zunächst wurde die Wirkung von Bisphenol A, Nonyphenol und 17- β -Estradiol auf die Transkription von Shiga Toxin-Genen analysiert. Hier zeigte sich bereits nach 2 Stunden eine bis zu 500-fach höhere Transkriptionsrate der Shiga Toxin-Gene.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

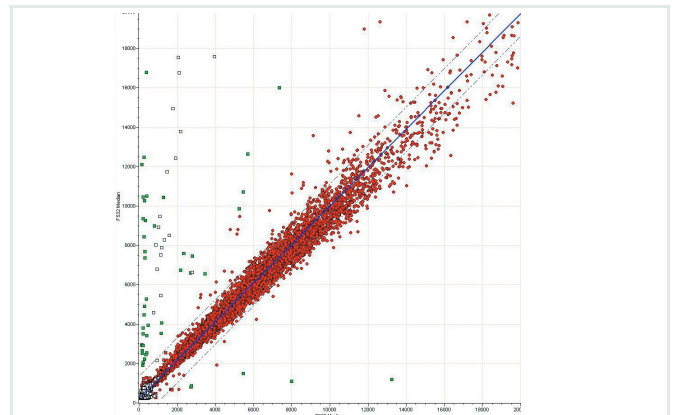
Bielaszewska M, Middendorf B, Köck R, Friedrich AW, Fruth A, Karch H, Schmidt MA, Mellmann A (2008) Shiga toxin-negative attaching and effacing Escherichia coli: distinct clinical associations with bacterial phylogeny and virulence traits and inferred in-host pathogen evolution. Clin Infect Dis 47: 208-217. [IF 6,7]

Mellmann A, Lu S, Karch H, Xu JG, Harmsen D, Schmidt MA, Bielazewska M (2008) Recycling of Shiga toxin 2 genes in sorbitol-fermenting enterohemorrhagic Escherichia coli O157:NM. Appl Environ Microbiol 74: 67-72. [IF 4,0]

Müsken A, Bielazewska M, Greune L, Schweppe CH, Muthing 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 4,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Mellmann A, Bielazewska M, Köck R, Friedrich AW, Fruth A, Middendorf B, Harmsen D, Schmidt MA, Karch H (2008) Analysis of collection of hemolytic uremic syndrome-associated enterohemorrhagic Escherichia coli. Emerg Infect Dis 14: 1287-1290. [IF 5,7]



Microarray-Gesamtgenomvergleich zweier EHEC O26-Isolate, die konsekutiv aus Stuhlproben eines Patienten gewonnen wurden. Jedes farblich markierte Quadrat entspricht einem Gen (weiß: Positivkontrolle; rot: Gene, die in beiden Genomen vorkommen; grün: Gene, die im Folgeisolat nicht mehr vorhanden [oberhalb der Diagonalen] oder hinzugekommen sind [unterhalb der Diagonalen]).

Kooperationen

1. Prof. Dr. M.A. Schmidt (Institut für Infektiologie) bei Array-Analysen, molekulare Analysen der Evolution und Expression und der Analyse von Probiotika-Stämmen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	6
	Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Div. DFG, SFB, BMBF, EU	693.120 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1E8/2
Sachmittel 2008	22.200 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	ca. 9 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Hygiene
Fachgebiet	Hygiene

Teilvorhaben SchMA2/027/08**Probiotische Bakterien und die gastrointestinale Barriere: Zielstrukturen und molekulare Reparaturmechanismen**

M.A. Schmidt

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. Dies führt zu lokalen Zusammenbrüchen der gastrointestinalen Barriere, nachfolgenden Infektionen und Entzündungsreaktionen des Darmpithels. 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 können die GIB durch die Modulation interzellulärer Verbindungen stabilisieren oder sogar regenerieren (TJ: Gram-negativ E. coli Nissle 1917; AJ: Gram-positiv Lactobacilli).

Ziel dieses Projektes ist es daher, die bei der Modulation der Barrierefunktion durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien beteiligten unterschiedlichen Signaltransduktionswege und die 'upstream' geschalteten Rezeptoren auf intestinalen Epithelzellen zu identifizieren und zu charakterisieren. Ein zusätzlicher Fokus dieses Vorhabens liegt in der Identifizierung oberflächen-assoziiierter oder sezernierter 'trigger factors' der Bakterien. Ob diese Zielstrukturen einen Hinweis für die kurativen Einflussmöglichkeiten der beiden Bakteriengruppen auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen liefern, soll in zukünftigen Untersuchungen geklärt werden. Ein Fernziel des Projektes ist es, molekulare Faktoren zu definieren, die geeignete Signaltransduktionswege anstoßen und diese bei entsprechenden Entzündungsprozessen auch therapeutisch zugänglich zu machen.

In der Berichtsperiode erzielte Ergebnisse:

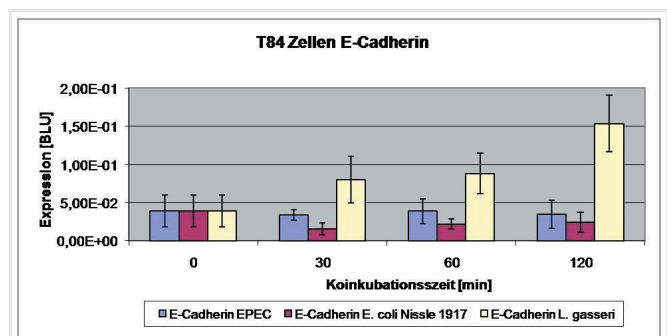
a) Der Einfluss von Gram-negativen und Gram-positiven probiotischen Bakterien auf die epitheliale Barriere wurde im in vitro Modell (Transwell) analysiert. Wir konnten zeigen, dass Gram-positive Bakterien die Barriere nur präventiv zu verstärken vermögen, während Gram-negative Bakterien interessanterweise in der Lage sind, sich auch in der Konkurrenz zu pathogenen Bakterien durchzusetzen und die Entzündungsreaktion des Darmpithels einzuschränken. Auch die Antwort von Epithelzellen in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion nach der Koinkubation mit unterschiedlichen kommensalen/probiotischen Bakterien unterscheidet sich deutlich. Gram-positive Bakterien nehmen primär Einfluss auf die Expression der „adherence junction“ Proteine (E-Cadherins), während Gram-negative Bakterien bevorzugt „tight junctions“ beeinflussen (ZO-2) (siehe Abb.1). Die zelluläre Verfügbarkeit der an den interzellulären Kontakten beteiligten Proteine wird zusätzlich durch unterschiedliche c- und aPKCs (α und ξ) in der Zelle reguliert.

b) Online-Langzeitmonitoring des Einflusses der probiotischen Bakterien auf die Barrierefunktion über die Messung des transepithelialen Widerstand von T84 Zellen unter Einsatz einer CellZScope-Einheit (NanoAnalytics, Münster). Das Langzeitmonitoring zeigte bisher nicht erkannte Einflüsse der Kultur-, Medien-, und Messbedingungen, die bei den unter den üblichen Standardbedingungen mit Hilfe einer EndOhm-Kammer (World Precision Instruments, Sarasota, USA) durchgeführten Untersuchungen und hier nur punktuellen Messungen bisher nicht erkannt werden konnten. Diese Einflüsse werden nun erfasst und in die Auswertung der Messdaten eingearbeitet.

c) Transcriptom-Analysen mit epithelialen Zelllinien nach einer Koinkubation mit verschiedenen probiotischen Bakterien werden gegenwärtig detailliert ausgewertet. Die Microarraydaten werden mit

Hilfe der qRT-PCR an cDNA aus kokultivierten T84 Zellen mit E. coli 2348/69 (EPEC); E. coli Nissle 1917; Lactobacillus acidophilus; L. gasseri; L. fermentum und L. rhamnosus validiert.

d) Zusätzlich wurden immunhistologische Färbungen an T84 Monolayern auf Kokulturfiltersätsen (Costar, Lowell, USA) sowie Zellfraktionierungen, Immunpräzipitationen und Immunoblots aus entsprechenden Zelllysaten zur Translokation der regulatorischen PKC Isoformen durchgeführt. Hier konnten durch spezifische Inhibition bzw. Analyse des Phosphorylierungsgrades erste Aufschlüsse zur Aktivität und zellulären Lokalisation der Isoformen bestimmt werden konnte.



Die durch DNA Microarray-daten identifizierten, nach Koinkubation mit verschiedenen probiotischen und pathogenen Bakterien regulierten Gene des „junctional complex“ wurden durch qRT-PCR in ihrer Expression validiert (Auswahl). Die Hochregulation des E-Cadherin der „tight junctions“ durch Gram-positive Lactobacilli ist deutlich erkennbar. Gram-negative E.coli bewirken dagegen eher einen gegenteiligen Effekt.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Buddenborg C, Daudel D, Liebrecht S, Greune L, Humberg V, Schmidt MA (2008) Tripartite vector system development for live oral immunization using a Gram-negative probiotic carrier. Int J Med Microbiol 298: 105-114. [IF 2,5]

Li C, Zhu Y, Benz I, Schmidt MA, Mulchandani A, Chen W, Qiao C (2008) Presentation of functional organophosphorus hydrolase fusions on the surface of Escherichia coli by the AIDA-I auto-transporter pathway. Biotechnol Bioengineering 99: 485-490. [IF 3,0]

Kooperationen

1. Teilprojekt Ka2/0614/04 Prof. H. Karch, Institut für Hygiene. Interaktion und genetische Plastizität von E. coli während der Darm-passage.
2. Teilprojekt Ge2/017/06 Prof.V. Gerke, Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE). Nutzung der Expertise in der konfokalen Bildgebung.
3. Die Auswertung der DNA Mikroarrayexperimente erfolgt in Zusammenarbeit mit der Core Unit des IZKF, 'Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)'.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen	Angemeldet 2008	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Div. DFG, SFB, BMBF, DAAD	396.246 €
Preise	Posterpreis der DGHM, Dresden 2008, an Hummel S and Rüter C	

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2
Sachmittel 2008	41.800 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	ca. 6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Infektiologie (ZMBE)
Fachgebiet	Infektiologie, Mikrobiologie, Zelluläre Mikrobiologie

Teilvorhaben Schw2/03/08**Mechanosensitive Kalziumkanäle in wandernden Zellen**

A. Schwab

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 Ca^{2+} -Konzentration ist daran wesentlich beteiligt. Sie hängt in migrierenden Zellen u. a. vom Ca^{2+} -Einstrom durch mechanosensitive Ca^{2+} -Kanäle ab. Deren Aktivität koordiniert die Bewegung von Vorder- und Hinterende migrierender Zellen miteinander. Die molekulare Identität dieser mechanosensitiven Ca^{2+} -Kanäle ist jedoch weitgehend unbekannt. Wir wollen die Hypothese prüfen, dass TRPC1-Kanäle den mechanisch induzierten Ca^{2+} -Einstrom in migrierenden Zellen vermitteln.

Wir haben daher Zellen untersucht, in denen die TRPC1-Kanäle entweder vermehrt oder mittels siRNA-Technik vermindert exprimiert werden. Die Überexpression der TRPC1-Kanäle verändert das Migrationsverhalten nur wenig. Dagegen haben die Zellen mit verminderter TRPC1-Expression eine ausgeprägte Störung ihrer Polarisierung, so dass kein eindeutiges Vorderende der Zellen zu erkennen ist (s. Abb 1). Folge ist eine wenig persistente Bewegung der Zellen in eine vorgegebene Richtung. Dieser Defekt der Zellen mit verminderter TRPC1-Expression kann auch nicht durch einen externen Chemokingradienten ausgeglichen werden. Das gestörte Migrationsverhalten hängt mit dem Verschwinden lokaler Gradienten der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration am Vorderende der wandernden Zellen zusammen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Hsu H-H, Hoffmann S, Endlich N, Velic A, Schwab A, Weide T, Schlatter E, Pavenstädt H (2008) Mechanisms of angiotensin II signaling on cytoskeleton of podocytes. *J Mol Med* 86: 1379-1394. [IF 4,8]

Duning K, Schurek E-M, Schlüter M, Bayer M, Reinhardt H-C, Schwab A, Schaefer L, Benzing T, Schermer B, Saleem MA, Huber TB, Bachmann S, Kremerskothen J, Weide T, Pavenstädt H (2008) KIBRA modulates directional migration of podocytes. *J Am Soc Nephrol* 19: 1891-1903. [IF 7,1]

Fabian A, Fortmann T, Dieterich P, Riethmüller C, Schön P, Mally S, Nilius B, Schwab A (2008) TRPC1 channels regulate directionality of migrating cells. *Pflügers Arch* 457: 475-484. [IF 3,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Dieterich P, Klages R, Preuss R, Schwab A (2008) Anomalous dynamics of cell migration. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 459-463. [IF 9,6]

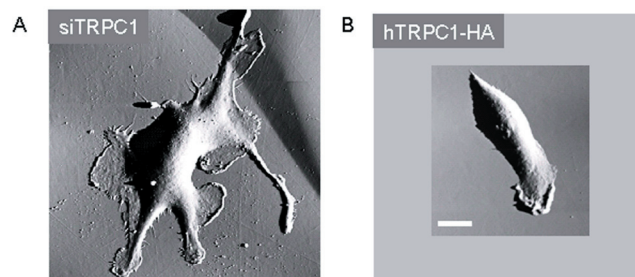
Schneider L, Klausen TK, Stock C, Mally S, Christensen ST, Pedersen SF, Hoffmann EK, Schwab A (2008) H-ras transformation sensitizes volume-activated anion channels and increases migratory activity of NIH3T3 fibroblasts. *Pflügers Arch* 455: 1055-1062. [IF 3,8]

Kessler W, Budde T, Gekle M, Fabian A, Schwab A (2008) Activation of cell migration with fibroblast growth factor-2 requires calcium-sensitive potassium channels. *Pflügers Arch* 456: 813-823. [IF 3,8]

Nechyporuk-Zloy V, Dieterich P, Oberleithner H, Stock C, Schwab A (2008) Dynamics of single potassium channel proteins in the plasma membrane of migrating cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 294: C1096-C1102. [IF 4,2]

Kooperationen

1. Pa1/011/08 - Pavenstädt: Untersuchung der Migration von glatten Muskelzellen und Podozyten
2. Bud 3/005/07 - Budde: Patch clamp-Untersuchungen zur Stimulation von migrierenden Zellen mit fibroblast growth factor-2



Rasterkraftmikroskopische Darstellung von Zellen mit verminderter (a) und erhöhter (b) Expression von TRPC1-Kanälen. TRPC1-knockdown führt zum Verlust der Zellpolarität und dem Auftreten von multiplen Lamellipodien. Zellen mit TRPC1-Überexpression weisen dagegen meist nur ein dominantes Lamellipodium auf, so dass Vorder- und Hinterende der Zellen klar definiert sind. Maßstab: 20 µm

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	111.749 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2
Sachmittel 2008	15.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Physiologie II
Fachgebiet	Physiologie

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

Teilvorhaben Hen3/003/06 - **SCHLUSSBERICHT**

The role of locus ceruleus degeneration for neuroinflammatory and neurodegenerative mechanisms in Alzheimer's disease.

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

Alzheimer's disease (AD) is the major cause of age-related dementia. Because of the constantly increasing life expectancy, the number of AD patients is estimated to increase 3 times to over 100 million worldwide till 2050, thereby progressively increasing the social burden. To date the exact cause of initiation and progression is unknown. Histopathologically AD is defined by extracellular amyloid beta (A β) plaque deposition and fibrillary Tau-tangle formation. Early in the disease, the locus coeruleus (LC) degenerates and subsequent noradrenaline (NA) deficiency occurs in LC projection areas, which may significantly precede A β plaque and neurofibrillary tangle formation. The LC is the chief source of NA in the neocortex and hippocampus. While it is known that NA physiologically modulates attention, general arousal, memory, sleep processes, stress reactions and inflammation, the consequences of early LC degeneration in AD have not yet been elucidated.

In the present study we investigated the impact of NA absence on hippocampal LTP, a cellular model of learning and memory, and spatial memory performance in the Morris water maze test in the presence of A β deposition. APPPS1 transgenic mice, an established murine AD model, were crossed with animals deficient for dopamine beta hydroxylase (DBH) resulting in a complete loss of NA innervation in LC projection areas. In addition to the behavioural and electrophysiological assessment, mice were analyzed for all steps of APP processing and A β deposition, inflammatory gene transcription and glucose utilization by positron emission tomography (PET). Furthermore the level of learning associated proteins in synaptosomal preparations was

assessed. Both, APPPS1 and DBH (-/-) mice were impaired in their ability to form LTP in early and late stages. However, the combination of both pathologies, mirroring the situation of the AD patient, reduced LTP most rigorously. The deterioration of LTP was paralleled by impaired cognitive performance in the Morris water maze. While escape latencies and distance were increased in APPPS1 and DBH (-/-) mice, APPPS1/DBH (-/-) performed significantly worse. The exacerbating effect of NA depletion on cognitive deficits could not be attributed to altered A β production or clearance, because APP processing and A β 1-40 and 1-42 levels were unchanged between groups. Also, inflammatory influences could be ruled out by the inflammatory expression pattern analysis. Glucose utilization, a correlate for brain activity, was decreased by DBH (-/-) and most significantly impaired in APPPS1/DBH (-/-) mice. Additionally, the deficit of NA may alter synapse composition of learning associated proteins. CamKinase II level was reduced and NMDAR subunit composition was changed by the DBH (-/-) in synaptosomal preparations.

Conclusion: APPPS1 mutations reportedly inhibit the induction of LTP and impair learning and memory in the Morris water maze. These effects are dramatically aggravated by NA depletion and seem to be independent of APP processing and A β levels and inflammation. Instead the cognitive decline could be modulated by decreased brain activity induced by NA deficiency and by changed synaptic protein amount and composition. The early degeneration of the LC in AD patients might significantly add to cognitive deficits and represent a therapeutic target.

A) Locus Coeruleus innervation of the brain: The LC innervates the whole forebrain, the brainstem and the spinal cord with widely ramified projections. In AD the tyrosine hydroxylase positive neurons of the LC are dramatically reduced.

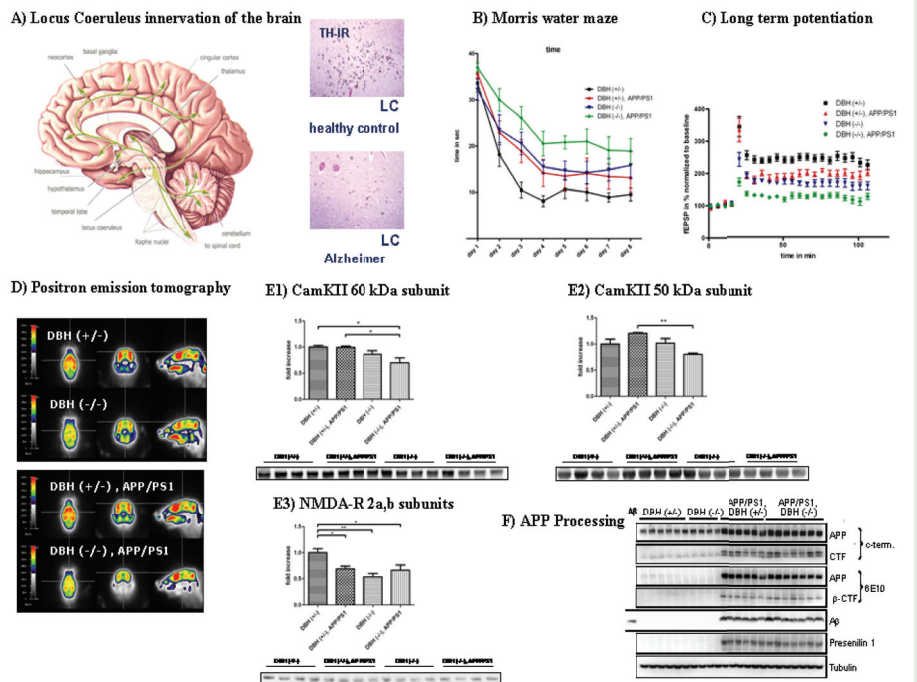
B) Morris water maze: Time to platform at 8 consecutive days. APPPS1 transgenics as well as DBH knockouts show a mild memory dysfunction compared to controls. NA deficiency in APPPS1 transgenic mice causes a marked impairment in cognitive deficits.

C) Long term potentiation: fEPSP slope as percent of baseline for the four genotypes: DBH (+/-); APPPS1/DBH (+/-); DBH (-/-); APPPS1/DBH (-/-). Timepoint 1 represents the early LTP phase about 10 min after LTP induction. Timepoint 2 is measured 50 min later. The values are the mean of a period of ten min. Both APPPS1 and DBH (-/-) mice are impaired in the early and late phase of LTP. This effect is additive and therefore the impairment is strongly aggravated in APPPS1/DBH (-/-) mice. Bars represent the mean of n = 5 + SEM, 1 way-ANOVA followed by Tukey post-hoc test.

D) Positron emission tomography: Shown are four cumulative transversal, coronal and sagittal [18F] FDG-PET brain slices of mice heterozygous or deficient for DBH with or without expressing the APPPS1 transgene. Reduction of cerebral glucose uptake is affected by DBH gene deficiency rather than by APPPS1 transgene expression.

E) Learning associated protein: Synaptosomal preparations were analyzed for CamKinase II subunit a und b and NMDA-R 2a, b levels. CamKII subunits seem to be downregulated by DBH knockout while NMDA-R 2a, b is reduced by the APPPS1 transgene and the DBH knockout.

F) APP Processing: Western Blot analysis. Loss in DBH had no impact on APP processing.



Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2006

Kalinin S, Gavriljuk 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]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Tamboli IY, Prager K, Thal DR, Thelen KM, Dewachter I, Pietrzik CU, St George-Hyslop P, Sisodia SS, De Strooper B, Heneka MT, Filippov MA, Müller U, van Leuven F, Lütjohann D, Walter J (2008) Loss of gamma-secretase function impairs endocytosis of lipoprotein particles and membrane cholesterol homeostasis. *J Neurosci* 28: 12097-12106 [IF 7,4]

Kluge C, Stoppel C, Szinyei C, Stork O & Pape H-C (2008) Role of the somatostatin system in contextual fear memory and hippocampal synaptic plasticity. *Learn Memory* 15: 252-260. [IF 4,0]

Jüngling K, Seidenbecher T, Sosulina L, Lesting J, Sangha S, Clark S, Okamura N, Duangdao D, Xu Y-L, Reinscheid R, & Pape H-C (2008) Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron* 59: 298-310 [IF 13,4]

Kooperationen

Keine.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W3 Ruf an die Universität Bonn angenommen (m. Heneka)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, Sander-Stiftung	443.313 €
Preise	1. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. 2. Forschungspreis der WWU	

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2008	25.100 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Keine Angabe
Beteiligte Institutionen	Klinik für Neurologie, Abt. Molekulare Neurologie
Fachgebiet	Neurobiologie

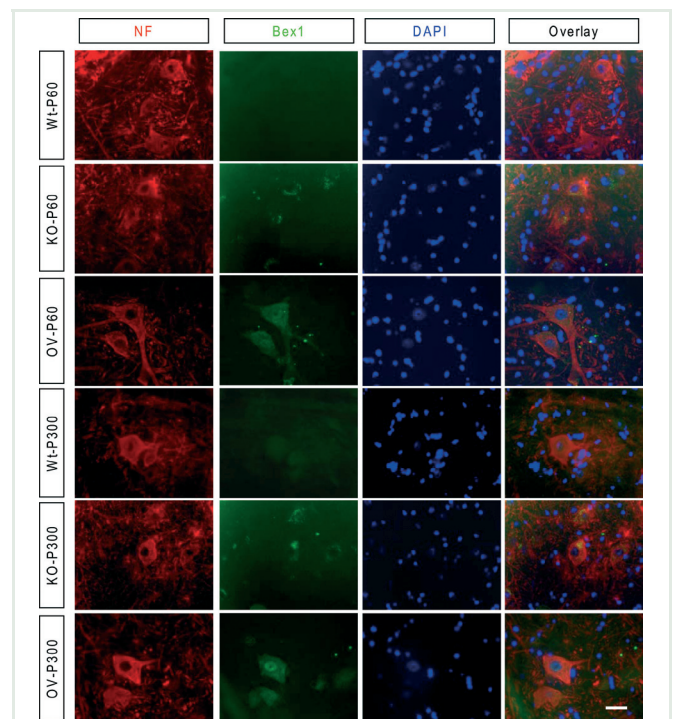
Teilvorhaben You3/016/06 - **SCHLUSSBERICHT**

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.

Zur Analyse der molekularen Mechanismen und der Identifizierung möglicher therapeutischer Zielgene wurden Untersuchungen an zwei etablierten Tiermodellen der HMSN (PMP22TG (TG) mit erhöhter PMP22 Gendosis und PMP22KO (KO) ohne PMP22 Gen) Microarray-Experimente durchgeführt. Bei den TG Mäusen nahm die Zahl der Motoneurone zum postnatalen Tag 60 (P60) um mehr als 30 % ab, einem Zeitpunkt, an dem die Symptomatik bereits voll ausgeprägt ist. Die KO Mäuse zeigen an P60 keine Änderung der MN Zahl im Vergleich zu WT Mäusen. Auch im Microarray Experiment konnten unterschiedliche Expressionsmuster zwischen TG und KO gefunden werden. Trotz der Abnahme der Anzahl der MN bei den TG Mäusen wurden keine Apoptose Gene hochreguliert. Stattdessen wurden Gene gefunden, die bei neuronaler Regeneration eine Rolle spielen wie z.B. GAP43 und Reelin. In den MN der KO-Mäuse wurde eine noch grössere Anzahl von Genen mit einer Funktion bei neuronaler Regeneration gefunden, wie GAP43, Sprr1a, ATF3 und c-Jun. Die Gene, die bei den KO Mäusen hochreguliert wurden, zeigten eine hohe Übereinstimmung mit Genen, die bei ähnlichen Untersuchungen an anderen Modellen neuronaler Erkrankungen wie z.B. ALS oder bei der Regeneration axotomierter retinaler Ganglien-Zellen identifiziert wurden. Diese hohe Übereinstimmung bestätigt die Validität unserer Daten und deutet darauf hin, dass die beschädigten Neurone in diesen Fällen ein Regenerationsprogramm initiieren. Im Alter von 300 Tagen nahm auch die Zahl der Motoneurone bei den WT Mäusen ab (etwa 30 % weniger im Vergleich zu P60), so dass hier altersbedingte Degenerationsmechanismen auftreten. Möglicherweise ist auch deshalb der Unterschied im Genexpressionsmuster zu den PMP22-Mutantenlinien nicht mehr



Immunhistochemische Färbung von Motoneuronen des Rückenmarkes von Wildtyp-Mäusen (wt), PMP22 defizienten Mäusen (ko) und PMP22-überexprimierenden Mäusen (ov) mit Antikörpern gegen Bex1 und Neurofilament (NF) zu den verschiedenen postnatalen Zeitpunkten (60 Tage = P60, und 300 Tage = P300). PMP22 überexprimierende Mäuse zeigen eine Hochregulation von Bex1 bereits zum Zeitpunkt P60 während PMP22 defiziente Mäuse diese keine signifikante Hochregulation zeigen.

so ausgeprägt wie an P60.

Ein Gen, dass sowohl in den MN von PMP22 Mutantenmäusen als auch in den WT Mäusen bei P300 vs P60 hochreguliert ist, ist Bex1, dessen erhöhte Expression sowohl durch RT-PCR als auch Immunohistochemie bestätigt werden konnte (s. Abb.1.). Bex1 interagiert als Signaladapterprotein mit dem Neurotrophinrezeptor p75NTR. Die mögliche Funktion von Bex1 in den MN soll durch die Untersuchung von Bex1 KO Mäusen und die Analyse von Interaktionen mit anderen Signaltransduktionsproteinen aufgeklärt werden.

Unter den weiteren Genen, die als dereguliert in der Microarray-Analyse gefunden wurden, befinden sich Gene, die für Intermediärfilamente (IF) kodieren. Die IF Vimentin, Neurotrimin und Peripherin wurden ebenfalls in den Microarray-Analysen an MN von Mäusen mit einer ALS hochreguliert gefunden. Eines der am stärksten hochregulierten Gene in unserer Untersuchung ist das Desmoplakin, das mit IF assoziiert ist und das kürzlich auch bei einer Microarray-Analyse von MN eines ALS Patienten gefunden wurde. Desmoplakin konnte ebenfalls durch IHC nachgewiesen werden und ist im Zellsoma der MN diffus zytoplasmatisch lokalisiert. Desmoplakin KO Mäuse stehen mittlerweile für weitere Untersuchungen zu einer Funktion des Proteins bei neuronalen Regenerations- oder Degenerationsprozessen zur Verfügung.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2006

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: 1218-1226. (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]

Gess B, Kleffner I, Halfter H, Wood, Young P, Wanner I (2008) Inhibition of N-cadherin and β -catenin function reduces axon-induced Schwann cell proliferation. *J Neurosci Res*. 86:797-812. (geteilte Letztautorenschaft) [IF 3,5]

Atanasoski S, Boentert M, De Ventura L, Pohl H, Baranek C, Beier K, Young P, Barbacid M, Suter U (2008) Postnatal Schwann cell proliferation but not myelination is strictly and uniquely dependent on cyclin-dependent kinase 4 (cdk4). *Mol Cell Neurosci* 37: 519-527. [IF 4,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Dziawas R, Waldmann N, Böntert M, Hor H, Müller T, Okegwo A, Ringelstein EB, Young P (2008) Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 829-831. [IF 3,9]

Kooperationen

1. Prof. Heneka: Gemeinsame Nutzung des Laser-Mikrodissektions-Mikroskops (Leica).
2. Prof. Thanos: Etablierung des retrograden Fluoreszenz-Labelings von Neuronen in vivo.
3. Prof. Schäbitz: GCSF in Schwann Zellen.
4. Prof. Nikol: Analysen des PNS von GCSF-defizienten Mäusen.
5. Core Unit: Integrierte Funktionelle Genomik (IFG): 2-cycle-Amplifizierung, Hybridisierung, Genexpressionsanalytik (Affymetrix).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		5
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		0 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 SHK
Sachmittel 2008	12.868 €
Förderdauer	01/2006-12/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre, DFG Antrag eingereicht
Beteiligte Institutionen	Klinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie, Neurobiologie

Teilvorhaben Bud3/005/07 - **SCHLUSSBERICHT**

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 bestand darin, 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 metabotrope Acetylcholin (ACh), Serotonin (5-HT) und Glutamat (Glu) Rezeptoren (AChR; 5-HT₂R; mGluR) im Fokus.

Um den spezifischen Beitrag von G-Proteinen der G_q/G₁₁-Familie zur Funktion von thalamocorticalen Schaltneuronen zu analysieren, wurde eine genetische *knock-out*-Strategie gewählt. Dabei wurde eine doppelt defiziente Mauslinie eingesetzt (G_{α_q}/G_{α₁₁}^{-/-}-Mäuse: ein Vorderhirn-spezifischer, konditioneller G_{α_q} knock-out wurde in eine konstitutiv G_{α₁₁}-defiziente Mauslinie eingebracht; N. Wettschurck / S. Offermanns, Heidelberg). Elektrophysiologische (*whole-cell*

patch-clamp) und immunhistochemische Untersuchungen wurden an Hirnschnitten des Thalamus im Vergleich zu G_{α₁₁}^{-/-}-Mäusen (diese Mauslinie zeigt keine phänotypischen Auffälligkeiten und liefert experimentelle Befunde, die von Wildtypmäusen nicht unterschieden werden können) durchgeführt. Unter den Bedingungen der Stromklemme induzierte die Gabe des 5-HT₂-Agonisten α -methyl-5-HT eine konzentrationsabhängige Verschiebung des Membranruhepotentials von Schaltneuronen, die einen konditionierenden Effekt auf die weitere Aktivierung des G_{α_q}-vermittelten Signalweges ausübte. Bei Schaltneuronen aus Kontrolltieren induzierte α -methyl-5-HT in Konzentrationen von 100 μ M bzw. 200 μ M eine Depolarisation des Membranpotentials um 6 ± 1 mV (n = 10) bzw. 10 ± 1 mV (n = 7). In Zellen aus G_{α_q}/G_{α₁₁}^{-/-}-Mäusen war diese Antwort signifikant reduziert (100 μ M: 3 ± 1 mV, n = 11; 200 μ M: 5 ± 1 mV, n = 6). Nur bei Kontrolltieren war die Depolarisation ausreichend, um die Generierung

von Aktionspotentialsalven zu unterdrücken. Wurden α -methyl-5-HT und ACh sequenziell appliziert, so war der depolarisierende Effekt, der durch die Aktivierung von G_q -gekoppelten muskarinischen AChR (mAChR) erzielt werden konnte, negativ linear mit der Größe des α -methyl-5-HT-Effekts korreliert (d. h., die Summe beider Effekte war konstant). Auch der depolarisierende Effekt von mGluR1-Agonisten war in $G_{\alpha_q}/G_{\alpha_{11}}^{-/-}$ -Mäusen im Vergleich zu Kontrolltieren signifikant reduziert. Immunhistochemische Färbungen mit spezifischen Antikörpern lieferten Hinweise darauf, dass die depolarisierenden Effekte von 5-HT und Glu über 5-HT_{2C}R und mGluR1 α vermittelt wurden. Somit zeigen die im Rahmen des IZKF-Projekts erhobenen Befunde, dass die Transmitter des aufsteigenden Hirnstammsystems und der corticofugalen Projektion auf den G_q/G_{11} -vermittelten Signalweg konvergieren, der somit einen Flaschenhals für die Kontrolle der Aktivitätsmodi im thalamocorticalen System darstellt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2007

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 3,2]

Broicher T, Seidenbecher T, Meuth P, Munsch T, Meuth SG, Kanyshkova T, Pape HC, Budde T (2007) T-current related effects of antiepileptic drugs and a Ca(2+) channel antagonist on thalamic relay and local circuit interneurons in a rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacol* 53: 431-446. [IF 3,2]

Pape H-C, Kanyshkova T, Broicher T, Budde T (2007) Developmental and functional profile of the thalamic hyperpolarization-activated cation current, Ih, in absence epilepsy. *Thalamus & Related Systems* doi:10.1017/S1472928807000180: 1-6. [kein IF]

Broicher T, Kanyshkova T, Meuth P, Pape HC, Budde T (2008) Correlation of T-channel coding gene expression, I(T), and the low threshold Ca(2+) spike in the thalamus of a rat model of absence epilepsy. *Mol Cell Neurosci* 39: 384-399. [IF 3,9]

Broicher T, Wettschurek N, Munsch T, Coulon P, Meuth SG, Kanyshkova T, Seidenbecher T, Offermanns S, Pape HC, Budde T (2008) Muscarinic ACh receptor-mediated control of thalamic activity via G(q)/G (11)-family G-proteins. *Pflügers Arch* 456: 1049-1060. [IF 3,8]

Budde T, Coulon P, Pawlowski M, Meuth P, Kanyshkova T, Japes A, Meuth SG, Pape HC (2008) Reciprocal modulation of Ih and ITASK in thalamocortical relay neurons by halothane. *Pflügers Arch* 456: 1061-1073. [IF 3,8]

Meuth SG, Herrmann AM, Ip CW, Kanyshkova T, Bittner S, Weishaupt A, Budde T, Wiendl H (2008) The two-pore domain potassium channel TASK3 functionally impacts glioma cell death. *J Neurooncol* 87: 263-270. [IF 1,8]

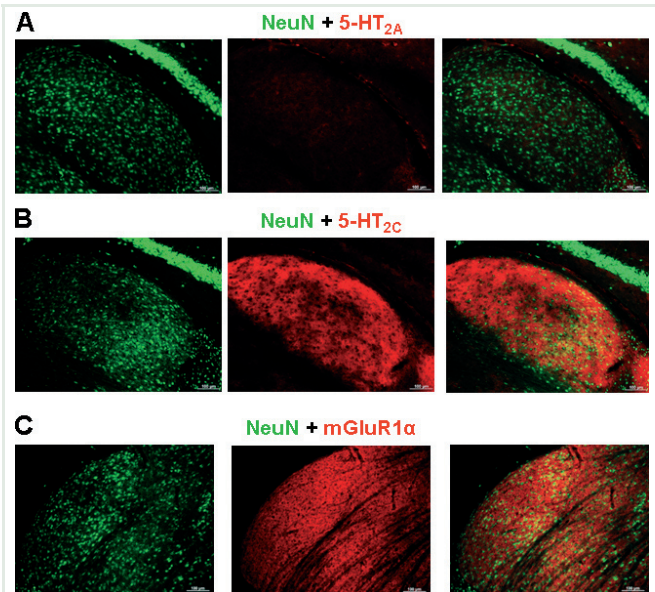
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Meuth SG, Bittner S, Meuth P, Simon OJ, Budde T, Wiendl H (2008) TWIK-related acid-sensitive K⁺ channel 1 (TASK1) and TASK3 critically influence T lymphocyte effector functions. *J Biol Chem* 283: 14559-14570. [IF 5,5]

Meuth SG, Kanyshkova T, Melzer N, Bittner S, Kieseier BC, Budde T, Wiendl H (2008) Altered neuronal expression of TASK1 and TASK3 potassium channels in rodent and human autoimmune CNS inflammation. *Neurosci Lett* 446: 133-138. [IF 2,0]

Kooperationen

1. Kooperation mit dem Projekt Heneka / Pape zur Wirkung des Neurotransmitters Noradrenalin im Thalamus.
2. Kooperation mit dem Projekt Kirchhefer / Fabritz zur Wirkung von Skorpiongiften auf Na⁺-Kanäle im Thalamus und Cortex.
3. Kooperation mit dem Projekt Schwab zum Beitrag Ca²⁺-abhängiger K⁺-Kanäle zur Zellmotilität.



Nachweis G_{α_q} -gekoppelter Transmitterrezeptoren im Corpus geniculatum laterale pars dorsalis (CGLd) von $G_{\alpha_q}/G_{\alpha_{11}}^{-/-}$ -Mäusen. Als neuronaler Marker wurde „neuron-specific nuclear protein“ (NeuN) benutzt, welches in allen adulten Neuronen nukleär exprimiert wird. Spezifische Antikörper gegen NeuN (linke Spalte) wurden mit Rezeptor-Antikörpern (mittlere Spalte) gegen 5-HT_{2A}R (A), 5-HT_{2C}R (B) und mGluR1 α (C) kombiniert. Die Überlagerung der beiden Fluoreszenzsignale (rechte Spalte) zeigt, dass 5-HT_{2C}R und mGluR1 α im CGLd eine starke dendritische Expression besitzen. Dagegen ist der 5-HT_{2A}R im CGLd nicht exprimiert. Alle Eichbalken entsprechen 100 μ m.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB	134.575 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 WHK
Sachmittel 2008	15.000 €
Förderdauer	01/2007-05/2008#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Epilepsieforschung, Institut für Physiologie I
Fachgebiet	Zelluläre u. Integrative Neurophysiologie

Die restlichen Fördermittel werden als Bonus zur Verfügung gestellt.

Teilvorhaben Pan3/008/07**Integration magnetoenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRI) Untersuchungen somatosensorischer Perzeption und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System**

C. Pantev / K. Domschke

Exekutive Kontrollfunktionen, wie die Fehlerevaluation oder die Verhaltensinhibition, bilden wesentliche Grundfunktionen optimal-adaptiven Verhaltens. Störungen dieser kognitiven Fähigkeiten sind daher überzufällig häufig mit psychopathologischen Phänomenen assoziiert. Die neuronalen Korrelate und genetischen Determinanten dieser Prozesse sind allerdings nach wie vor nur unzureichend untersucht.

Methodisch treibt dieses Projekt die multimodale Integration funktionseller und anatomischer Daten voran. Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) gewährt zum Beispiel eine hohe räumliche Auflösung, verfügt jedoch nur über eine geringe zeitliche Spezifität. Dies wiederum ist exakt die Stärke primär elektrophysiologischer Maße, wie des Magneto- (MEG) und des Elektroenzephalogramms (EEG). Durch die Kombination verschiedener Modalitäten wird ein genaueres Verständnis für die relevanten neuroanatomischen Netzwerke erarbeitet. In ähnlicher Weise werden anatomische magnetresonanztomographische Bilder genutzt, um die individuelle Kopfgeometrie und die Position der grauen Substanz zu berechnen und in ein idealisiertes Modell zu überführen. Diese Informationen werden wiederum genutzt, um Quellenlokalisationsverfahren funktionsell-elektrophysiologischer Daten zu verbessern. Diese Verfahren ermöglichen die Berechnung der Lage neuronaler Generatoren, welche die gemessenen Spannungsverteilungen an der Kopfoberfläche bedingen.

Inhaltlich wurden zunächst relevante kognitive Mechanismen, nämlich Konfliktdetektion und Inhibition, experimentell variiert, separiert und im Gehirn lokalisiert. Weiterhin wurden Zusammenhänge zwischen Unterschieden in der Neuroanatomie des mittleren cingulären Kortex, der Neurokognition und dem Verhalten der Versuchsteilnehmer gefunden. In nächster Zeit sollen auch die genetischen Determinanten der bereits benannten kognitiven Prozesse genauer betrachtet werden.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Im Wesentlichen wurden die Ziele des Projekts erweitert:

- 1) Da eine direkte Integration des MEGs und des fMRIs bei den geplanten Paradigmen nur bedingt sinnvoll erschien (eingeschränkte Tiefensensibilität des MEGs), wird nun das EEG als Brücke und zusätzliche Modalität genutzt. Es werden also jeweils MEG/EEG und fMRI/EEG kombiniert gemessen; im Anschluss ist ein Vergleich der Ergebnisse, bzw. auch eine Integration dieser Kombinationsmessungen möglich.
- 2) Interindividuelle Unterschiede in der Neuroanatomie frontaler Areale sollen zukünftig direkt berücksichtigt werden. Wir erhoffen uns dadurch einen gesteigerten Erkenntnisgewinn, gerade auch in Zusammenhang mit den genetischen Analysen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine.

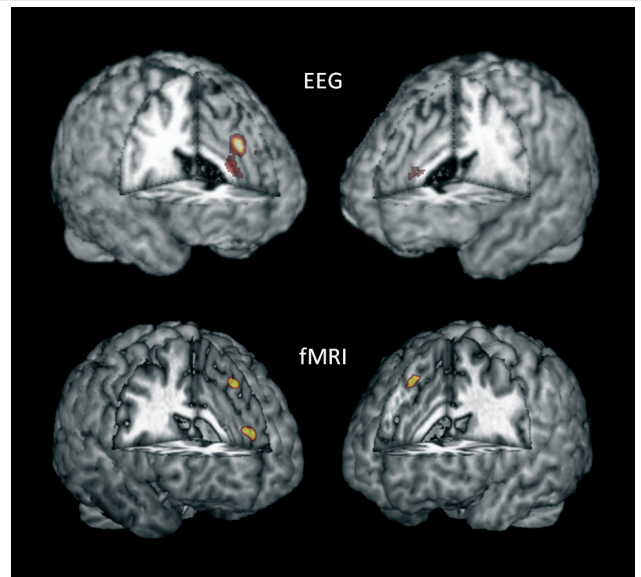
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Baune BT, Hohoff C, Berger K, Neumann A, Mortensen S, Roehrs T, Deckert J, Arolt V, Domschke K (2008) Association of the COMT val158met variant with antidepressant treatment response in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 33: 924-932. [IF 6,1]

Lappe C, Herholz SC, Trainor LJ, Pantev C (2008) Cortical plasticity induced by short-term unimodal and multimodal musical training. *J Neurosci* 28: 9632-9639. [IF 7,4]

Kooperationen

Eine enge Zusammenarbeit besteht mit der IZKF Forschungsgruppe 4 von Herrn Dr. Carsten Konrad. Einerseits wurden die fMRI-Datenerhebung und Auswertung gemeinschaftlich geplant; andererseits werden innerhalb der nächsten 2 Monate Experimente beginnen, welche gemeinschaftlich geplant wurden und die entwickelten Methoden zur Integration von EEG und fMRI verstärkt in die Anwendung bringen.



Ausgangspunkte der laufenden Analysen: Die obere Reihe gibt die Ergebnisse einer EEG-basierten Quellenanalyse wieder; darunter sind die Maxima der fMRI-Aktivationen dargestellt. Beide Lösungen beruhen auf Auswertungen von Daten desselben kognitiven Experiments.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)	-	
Patente/Lizenzen	-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB	76376 €
Preise	Förderpreis der Universität Trier für ausgezeichnete Dissertation an R. Huster	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E13/2
Sachmittel 2008	5.770 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	7-8 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Biomagnetismus u. Biosignalanalyse, Klinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Biosignalanalyse, Biomagnetismus, Psychiatrie

Teilvorhaben Floe3/004/08**Gen-Umwelt-Interaktionen: Wie beeinflussen genetische Prädispositionen und individuelle Lebensgewohnheiten die Gedächtnisleistungen im Alter?**

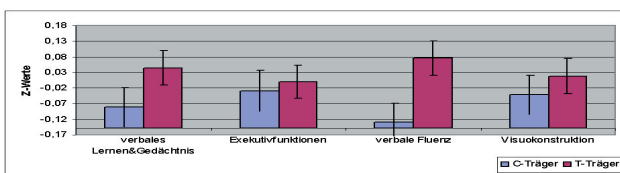
A. Flöel / IZKF Vorstand

Grundlage dieses Projektes ist es dem Einfluss funktionell-relevanter KIBRA-Polymorphismen, in Interaktion mit Umweltfaktoren und Lebensstil, auf kognitive Funktionen nachzugehen. Bisher wurden insgesamt 558 ältere Probanden (Mittelwert 60,7 Jahre + 7) untersucht. Diese Probanden setzen sich zusammen aus 249 Männern und 309 Frauen, die neuropsychologisch auf verbale Lernleistung und Gedächtnis, exekutive Funktionen, verbale Fluenz und Visuokonstruktion getestet wurden; genetisch wurden sie auf den schon gut beschriebenen KIBRA-Polymorphismus im T-Allel des Intron 9 getestet (T-Allel-Träger 58%). Es zeigte sich ein Trend für eine bessere Leistung im verbalen Gedächtnis für die T-Allel-Träger, ähnlich wie in einer vorangegangenen Studie, in der allerdings signifikant bessere Leistung festgestellt wurden (Papassotiropoulos et al. (2006) Science; 314(5798):475-8). Zusätzlich fanden wir ein besseres Ergebnis für die verbale Fluenz für die T-Allel Träger ($p=0,015$) (Abb. 1). Interessant war, dass die Frauen in den gesamten Lernversuchen im arithmetischen Mittel signifikant höhere Werte erzielten als die Männer. Ob hierbei eine Interaktion mit dem Lebensstil vorliegt, untersuchen wir zur Zeit noch.

Weiter ergab das Screening des KIBRA-Gens auf genetische Varianten durch die Kooperationspartner in der Abteilung von Frau Univ.-Prof. Dr. Brand insgesamt 21 Varianten in den Exons sowie den flankierenden Intronbereichen. Die Varianten rs3822660 und rs3822659 traten gekoppelt auf und lagen beide im Exon 15 in der C2-like Domäne. Die o. g. älteren Probanden wurden dann für diesen Polymorphismus im Exon 15 des KIBRA-Gens genotypisiert mittels Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) Analyse. Für diesen Polymorphismus fand sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang mit den bisher erhobenen kognitiven Parametern (alle p -Werte $> 0,46$).

Zur Zeit untersuchen wir ausserdem 52 junge, gesunde Probanden bezüglich ihrer kognitiven Leistungen und ihres KIBRA-Träger-Status in Bezug auf die oben beschriebenen Polymorphismen. Hier soll u. a. die Frage untersucht werden, ob bei älteren Menschen der Zusammenhang aufgrund des höheren Risikoprofils (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus) abschwächt.

In einem weiteren Schritt soll, in Abhängigkeit vom genetischen Profil, die Effektivität einer pharmakologischen Intervention auf die Gehirnaktivierung während einer Gedächtnisaufgabe untersucht werden.



Gegenüberstellung der Verteilung der CC- und CT/TT-Gruppe in den Kategorien der neuropsychologischen Testung. Auf der y-Achse die z-standardisierten Werte für die jeweiligen neuropsychologischen Kategorien (mean + SE).

Die verbale Fluenz ergab signifikant bessere Leistung der T-Allel-Träger.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Flöel A, Garraux G, Ben X, Breitenstein C, Knecht S, Herscovitch P, Cohen LG (2008) Levodopa increases memory encoding and dopamine release in the striatum in the elderly. *Neurobiol Aging* 29: 267-279. [IF 5,3]

Flöel A, Rösser N, Michka O, Knecht S, Breitenstein C (2008) Non-invasive brain stimulation improves language learning. *J Cogn Neurosci*, 20: 1415-1422. [IF 5,2]

Rösser N, Berger K, Vomhof P, Knecht S, Breitenstein C, Flöel A. (2008) Lack of improvement in odor identification by levodopa in humans. *Physiol Behav* 93: 1024-1029. [IF 2,4]

Kooperationen

1. PD Dr. A. Flöel und Prof. S. Knecht (Phänotypisierung der Probanden der SEARCH-Health Study in Bezug auf kognitive Funktionen und Lernvermögen): zu den Ergebnissen s. unter Punkt 1.
2. Univ.-Prof. Dr. E. Brand (Funktionelle Testung der KIBRA-Varianten, Genotypisierung der funktionell relevanten Varianten verschiedener Kandidatengene zur Analyse der epistatischen Effekte): zu den Ergebnissen s. unter Punkt 1.
3. PD Dr. A. Flöel, Univ.-Prof. Dr. E. Brand (Interaktion der Effektivität interventioneller Strategien vom genetischen Profil): Analyse noch ausstehend.
4. Dr. J. Kremerskothen (Komplementäre Untersuchungen der Gedächtnis-relevanten Funktion von KIBRA im komplementären Tiermodell)
5. Die Kooperationsgruppe von Herrn Dr. Kremerskothen generiert zur Zeit noch die KIBRA Knock out Mäuse. Die ersten Kreuzungen zwischen den Knock out Mäusen, bei denen KIBRA gewebespezifisch ausgeschaltet ist und einer weiteren Mauslinie laufen bereits. Es erfordert jedoch noch einige Maus-Populationen für genaue Ergebnisse.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	7
	Habilitationen	
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)	-	
Patente/Lizenzen	-	
Eingeworbene Drittmittel	DFG, BMBF	77.305 € (p.a.)
Preise	-	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1E13/2
Sachmittel 2008	7.290 €
Förderdauer	06/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	2,5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Teilvorhaben Mi3/025/08**Störungen der Synapsenfunktion als potentielle Ursache autistischer Erkrankungen: Rolle der Neurexophilinen in der lokalen Regulation von Neurotransmission**

M. Missler

Symptome von Erkrankungen des autistischen Formenkreises werden auf Störungen der Synapsenfunktion bzw. –konnektivität in bestimmten Hirnregionen zurückgeführt. Dabei ist bemerkenswert, dass synaptische Zelladhäsionsmoleküle wie der transsynaptische Komplex aus Neurexinen und Neuroliginen, aber auch Cadherine, Protocadherine oder Contactine als Kandidatengene für Autismus identifiziert worden sind. Um den Pathomechanismus der als Ursache vermuteten Imbalance von exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität besser zu verstehen, wollen wir in diesem Projekt die noch weitgehend unbekannte Rolle der α -Neurexin-spezifischen Liganden, Neurexophilinen (Nxph), untersuchen, deren Expression im Gegensatz zu Neurexinen lokal und zeitlich stark reguliert wird. Unsere Arbeitshypothese ist, dass die Interaktion von Nxph mit den Zelladhäsionsmolekülen die Funktion bestimmter Synapsen lokal reguliert.

Ziele dieses Projektes sind daher, (i) den Nxph/Neurexin Komplex biochemisch und zellbiologisch zu charakterisieren und (ii) die Funktion von Nxph in murinen Deletions- und Überexpressionsmutanten im thalamocorticalen System, das für die Ätiologie autistischer Symptome wichtig ist, zu analysieren.

Im Berichtszeitraum 2008 sind zu beiden Teilbereichen des Projektes erste Ergebnisse erzielt worden: (i) Aufbauend auf der mit Hilfe der IZKF-Förderung abgeschlossenen Arbeit zu der extrazellulären LNS6 Domäne von Neurexinen, die für die Bindung an Neuroligin essentiell ist (Reissner et al., 2008), ist es gelungen, die bislang unbekannte Kontaktstelle von Nxph auf der LNS2 Domäne von Neurexin zu bestimmen (siehe Abbildung 1). Diese Analyse der Interaktionsstelle erklärt ältere Befunde über die sehr starke Bindung der beiden Proteine durch hydrophobe und beta-beta Faltblatt Wechselwirkungen, und ergänzt unsere zellbiologischen Befunde, dass Nxph nur dann an die Plasmamembran gelangt, wenn sich der Komplex mit Neurexin bereits im ER bildet (nicht gezeigtes Ergebnis). Die Bindung an Neurexin ist also für das Trafficking von Nxph zur Synapse essentiell, aber nicht umgekehrt. (ii) Die im Antrag skizzierten transgenen Vektoren zur Überexpression von Nxph zusammen mit GFP Epitopen haben wir im Berichtszeitraum kloniert, und haben inzwischen durch Pronukleusinjektion (Kollaboration mit F. Kiefer, MPI für molekulare Biomedizin) erste sog. Foundermäuse erhalten, die wir derzeit auf Expression untersuchen und als Linien etablieren, sodass mit ersten Messungen noch in diesem Jahr zu rechnen ist.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Reissner C, Klose M, Fairless R, Missler M (2008) Mutational analysis of the neurexin/neuroligin complex reveals essential and regulatory components. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 15124-15129. [IF 9,5]

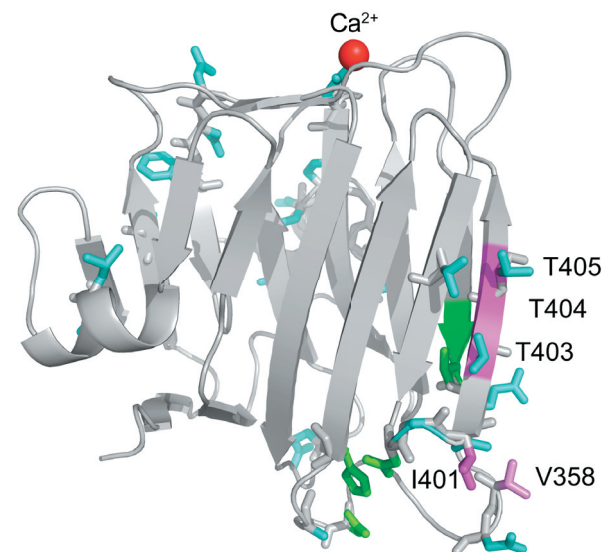
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Fairless R, Masius H, Rohlmann A, Heupel K, Ahmad M, Reissner C, Dresbach T, Missler M (2008) Polarized targeting of neurexins to synapses is regulated by their C-terminal sequences. *J Neurosci* 28: 12969-12981. [IF 7,6]

Medrihan L, Tantalaki E, Aramuni G, Sargsyan V, Dudanova I, Missler M, Zhang W (2008) Early defects of GABAergic synapses in the brain stem of a MeCP2 mouse model of Rett syndrome. *J Neurophysiol* 99: 112-121. [IF 3,8]

Kooperationen

Wesentlicher Bestandteil des Projektes ist die Kooperation mit der Gruppe von Herrn Prof. Pape (Institut für Physiologie I), die die Expertise zum thalamocorticalen System beisteuern wird, in dem eine wichtige Population von Neurexophilin-positiven Synapsen exprimiert wird. Die Messungen an Neurexophilin-defizienten Mäusen in diesem System können in der ersten Jahreshälfte 2009 beginnen, da die Vorbereitungen (Aufbau eines geeigneten elektrophysiologischen set-ups, Rückkreuzen der Knockout Mauslinie) weitgehend abgeschlossen sind.



Neurexophilin-Bindungsstelle auf der Oberfläche der LNS2 Domäne von α -Neurexinen. Durch Modellbildung, gezielte Mutagenesen einzelner Aminosäuren und biochemische Cosedimentations-experimente wurden die Kontaktstellen der beiden synaptischen Proteine determiniert: (i) Ile401Asp (Magenta) und Val358Asp (Violett) identifizieren eine hydrophobe Interaktion, und (ii) Thr404Pro and ThrThrThr403-5ProPro (Magenta, β strand β 10) eine beta-beta Faltblatt-Interaktion. Zahlreiche weitere Mutationen oder Ca^{2+} Koordination zeigten keinen Effekt auf die Neurexophilin-Bindung (cyan).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB	98.923 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E13/2
Sachmittel 2008	12.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	ca. 5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Anatomie und Molekulare Neurobiologie
Fachgebiet	Neurobiologie, Neuroanatomie

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 2008 arbeiteten 4 Forschungsgruppen innerhalb der Schwerpunkte des Zentrums. Sie stellen ihre Ergebnisse aus dem Berichtsjahr im Folgenden dar.

Forschungsgruppe 3 (FG3) - **SCHLUSSBERICHT** **Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik** C. Bremer

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

In diesem Teilprojekt konnte eine MR tomographische Messmethode etabliert werden, bei der durch die Injektion langzirkulierender, intravasaler Eisenoxide Surrogatparameter der Tumorangiogenese ($\Delta R2^*$ und „vaskuläre Volumenfraktion“) visualisiert und quantifiziert werden können. Durch die Verwendung geeigneter Relaxometriesequenzen kann hierbei die Änderung der $R2$ und $R2^*$ Querrelaxationsparameter gemessen und somit Tumoren mit unterschiedlicher angiogener Aktivität gut unterschieden werden. Diese Technik erlaubt eine frühzeitige Evaluation von Therapieeffekten nach Injektion Tumorendothel-affiner, thrombogener Präparate. Klinisch konnte die Technologie erfolgreich zur Evaluation der Knochenmarksvaskularisation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) 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.

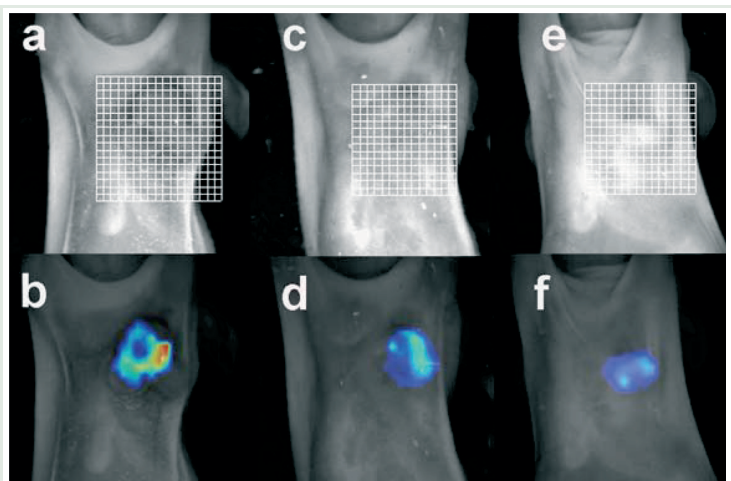
2) Zellmarkierung zum MR-tomographischen und optischen „cell tracking“

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 Zellgebundenem 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-medierten 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.

3) Etablierung optischer Bildgebungsverfahren zur Tumordetektion und -charakterisierung

Optische Verfahren im Nahinfrarot-Bereich weisen eine sehr

hohe Sensitivität in für die Detektion von molekularen Tracern in vivo auf. Sowohl die planare Mehrkanal- Reflexionsbildgebung als auch die Fluoreszenz-medierte Tomographie (FMT) als 3-dimensionales, quantitatives optisches Bildgebungsverfahren stehen der Arbeitsgruppe zur Verfügung. Zur Darstellung molekularer Marker der Tumorangiogenese konnte ein zyklisches RGD-Peptid erfolgreich und einen NIR-Fluoreszenzfarbstoff (Cy5.5) gekoppelt werden. Mit diesem Tracer ist eine nicht invasive Bildgebung der Expression von $\alpha v \beta_3$ -Integrinen in Tumor-Xenograft-Modellen möglich. 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.



In vivo Darstellung von CD13/APN Expression in der Fluoreszenz-medierten Tomographie.

HT1080 (a-d) bzw. MCF-7 (e,f) Xenografts wurden nach Injektion von zyklischem NGR-Cy5.5 in der FMT untersucht. Fibrosarkome mit hohem Expressionsgrad an Aminopeptidase N (APN) zeigen ein starkes Fluoreszenzsignal (a,b) welches in Kompetitionsexperimenten signifikant geblockt werden kann (e,d), was die Spezifität der Fluorochrombindung beweist. Das Mammakarzinom MCF-7 weist einen geringen Expressionsgrad an APN auf und zeigt dementsprechend ein geringes Fluoreszenzsignal in der FMT (e,f).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2003 (Auswahl)

Bremer C, Ntziachristos V, Weitekamp B, Theilmer G, Heindel W, Weissleder R (2005) Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing 'smart' optical probes. *Invest Radiol* 40: 321-327. [IF 3,3]

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Schwindt W, Tombach B, Fobker M, Poremba C, Ebert W, Heindel W, Bremer C (2005) Cell Tagging with clinically approved Iron oxides: Feasibility and effect of lipofection, particle size and surface coating on labeling efficiency. *Radiology* 235: 155-161. [IF 5,2]

Kessler T, Bieker R, Padró T, Schwöppe C, Persigehl T, Bremer C, Kreuter M, Berdel W, Mesters R (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 5,6]

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Meier N, Bieker R, Kooijman 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 5,2]

Von Wallbrunn A, Hölte C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2007) In vivo imaging of integrin α 5 β 1 expression using fluorescence-mediated tomography *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 745-754. [IF 4,0]

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 5,2]

Wall A, Persigehl T, Hauff P, Licha K, Schirner M, Müller SA, von Wallbrunn A, Matuszewski L, Bremer C (2008) Differentiation of angiogenic burden in human breast cancer xenografts using a new perfusion type optical contrast agent (SIDAG). *Br J Cancer* 10: R23. [IF 4,3]

von Wallbrunn A, Waldeck J, Hoeltke C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2008) In vivo optical imaging of CD13/APN - expression in tumor xenografts. *J Biomed Opt* 13: 011007. [IF 3,0]

Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Hölte C, Breyholz HJ, Kopka K, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2008) Synthesis and evaluation of a novel fluorescent photoprobe for imaging matrix metalloproteinases. *Bioconjug Chem* 19: 1001-1008. [IF 4,3]

Waldeck J, Häger F, Hölte C, Lanckohr C, von Wallbrunn A, Torsello G, Heindel W, Theilmeier G, Schäfers M, Bremer C (2008) Fluorescence reflectance imaging of macrophage-rich atherosclerotic plaques using an α 5 β 1 integrin-targeted fluorochrome. *J Nucl Med* 49: 1845-1851. [IF 5,9]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Sutton E, Henning T, Pichler B, Bremer C, Daldrup-Link HE (2008) Cell Tracking with Optical Imaging. *Eur Radiol* 18: 2021-2032. [IF 2,6]

Persigehl T, Heindel W, Bremer C (2008) Moderne MR-Verfahren zur Beurteilung von Tumorresponse. *Radiologe* 48: 863-870. [IF 0,5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Buerke B, Allkemper T, Kugel H, Bremer C, Evers S, Kooijman H, Heindel W, Tombach B (2008) Qualitative and quantitative analysis of routinely postprocessed (CLEAR) CE-MRA data sets: are SNR and CNR calculations reliable? *Acad Radiol* 15: 1111-1117. [IF 2,1]

Kooperationen

1. Prof. Dr. M. Schäfers, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin: Gemeinsame Entwicklung Target-spezifischer Kontrastmittel; gegenseitige Nutzung von etablierten Tiermodellen; gemeinsame Nutzung von vorhandenen Bildgebungs-Ressourcen (PET, MRT, NIRF)
2. Prof. Dr. J. Roth, Institut für Experimentelle Dermatologie: Entwicklung von cell tagging Strategien für Entzündungszellen; Fluoreszenzmarkierung MRP affiner Antikörper zur Targetdetektion in vivo
3. Prof. Dr. R. Mesters, Med. Klinik A: MR-tomographische Evaluation von anti-angiogenen Tumorthérapien; Cell tracking Studien zur Darstellung des Homings von endothelialen Progenitorzellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	6
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf an die RWTH Aachen abgelehnt	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		18
Patente/Lizenzen	EP2006/008701	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB, BMBF, EU	456.317 €
Preise	1. Preis der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften. 2. Hermann-Holthusen Ring der Deutschen Röntgengesellschaft. 3. Most cited paper Award 2008 der Eur. Soc. of Radiology	-

IZKF Förderung

Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2008	12.500 €
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 dient der Zwischenspeicherung und Manipulation von Informationen, bevor diese ins Langzeitgedächtnis gespeichert werden können. In psychologischen Verhaltensuntersuchungen ist das Arbeitsgedächtnis bei depressiven Patienten oft nur mäßig eingeschränkt, aber eine Reihe früher bildgebender Studien weist auf

neurobiologische Auffälligkeiten des Arbeitsgedächtnisprozesses in der akuten depressiven Episode hin.

Wir konnten in einer ersten Studie verschiedene Einflüsse biologischer Faktoren auf das räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis bei gesunden Probanden nachweisen (Neuropsychologia 2007). Wir konnten weiterhin zeigen, dass remittierte depressive Patienten eine erhöhte Hirnaktivierung zeigen, wenn sie bei Arbeitsgedächtnistests die gleiche Verhaltensleistung wie gesunde Probanden erbringen.

Dieser Effekt ist insbesondere bei höherer kognitiver Beanspruchung zu beobachten und könnte Korrelat einer erhöhten kognitiven Anstrengung auch nach Abklingen der depressiven Stimmung sein (Hum Brain Mapp 2008). Dieser Effekt ist weiterhin von der genetischen Prädisposition abhängig und lässt sich bereits bei prädisponierten gesunden Probanden beobachten (submitted).

Im Rahmen unserer Methodenweiterentwicklung konnten wir dank des Einsatzes der Independent Component Analysis auch den Ruhezustand des Gehirns zwischen den Arbeitsgedächtnisaufgaben untersuchen. Es zeigte sich, dass erhöhte kognitive Belastung in der Arbeitsgedächtnisaufgabe zu einer erhöhten Aktivierung eines bestimmten Ruhenetzwerkes führt. Dies hat zum einen methodische Implikationen für die klassische Sicht eines Ruhezustandes in fMRT-Untersuchungen, kann zum anderen als neuronales Korrelat eines kognitiven Erschöpfungszustandes gewertet werden (submitted). Studien in Kooperation mit dem Institut für Biomagnetismus werden diese Spur im kombinierten EEG-fMRT weiter verfolgen.

Weiterhin konnten wir Auffälligkeiten in der Funktion des Langzeitgedächtnisses, insbesondere deklarativer Lernprozesse, bei depressiven Patienten nachweisen (in preparation). Zur Erforschung *nicht deklarativer Lernprozesse* wurde ein Experiment zur *aversiven Konditionierung* beendet. Ein Übersichtsartikel über die Literatur der aversiven Konditionierung in der Bildgebung zeigt, dass dieses Gebiet weiterer Forschung bedarf (submitted). Unsere Experimente zeigten, dass die Aktivierung der Amygdala in der fMRT im Prozess der aversiven Konditionierung von Persönlichkeitsfaktoren abhängt (in preparation). Auch hierzu läuft eine kombinierte EEG-fMRT-Studie mit dem Institut für Biomagnetismus.

Auf dem Arbeitsgebiet Morphometrie wurde eine Reihe externen Kooperationen erfolgreich mit Publikationen abgeschlossen (J Neurophysiol, in press; Neuropsychologia 2008; Hum Brain Mapp 2008; Biol Psych, resubmitted after minor revision). Mehrere oberflächenbasierte morphometrische Studien bei depressiven Patienten erlauben es, die bisherige Publikationslage zur Verkleinerung des Hippocampus bei Depressionen differenzierter zu betrachten (submitted).

Eine Studie zur Relation von Gedächtnisfunktionen mit anderen kognitiven Funktionen und strukturellen Hirnveränderungen bei geriatrischen Depressionen (Morphometrie einschließlich Diffusions-Tensor-MRT) hat noch nicht die notwendige Stichprobengröße erreicht und läuft noch weiterhin.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Beste C, Saft C, Konrad C, Andrich J, Habbel A, Schepers I, Jansen A, Pfeleiderer B, Falkenstein M (2008) Levels of error processing in Huntington's disease: a combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. Hum Brain Mapp 29: 121-130. [IF 6,1]

Christ M, Michael N, Hihn H, Schuttke A, Konrad C, Baune BT, Jansen A, Pfeleiderer B (2008) Auditory processing of sine tones before, during and after ECT in depressed patients by fMRI. J Neural Transm 115: 1199-1211. [IF 2,6]

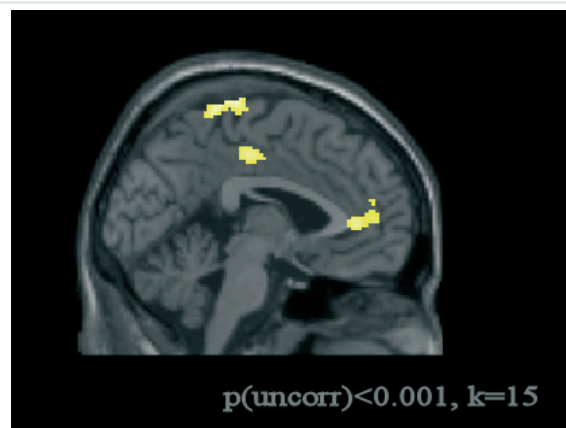
Dannowski U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2008) 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. Neuropsychopharmacology 33: 418-424. [IF 6,1]

Freitag CM, Konrad C, Haberlen M, Kleser C, von GA, Reith W, Troje NF, Krick C (2008) Perception of biological motion in autism spectrum disorders. Neuropsychologia 46: 1480-1494. [IF 3,6]

Konrad C, Engelen A, Schoning S, Zwitterlood P, Jansen A, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Luders E, Greb RR, Heindel W, Arolt V, Kugel H (2008) The functional anatomy of semantic retrieval is influenced by gender, menstrual cycle, and sex hormones. J Neural Transm 115: 1327-1337. [IF 2,6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Keine.



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.

Kooperationen

1. 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)."
2. 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.“
3. Kooperation mit dem Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse des UKM in drei Experimenten zur Kombination von EEG und fMRT.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	7
	Dissertationen	17
	Habilitationen	2
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		13
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF, Rolf-Diechrichs-Stiftung	17.709 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E10
Sachmittel 2008	25.000 €
Förderdauer	08/2003-07/2009#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6-7 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Psychiatrie, Psychotherapie

Das Projekt wurde aufgrund des Wechsels in der Leitung um ein Jahr durch den Wiss. Beirat verlängert.

Forschungsgruppe 5 (FG5) - **SCHLUSSBERICHT**

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

K. Tenbrock[#]

Der cAMP Response Element Modulator (CREM) α ist ein transkriptioneller Repressor. Er wird induziert in T Zellen von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) und führt zu einer T-Zell Anergie mit der Folge von erhöhter Infektneigung und Persistenz von autoreaktiven T-Zellen. Wir konnten zeigen, dass CREM α die Aktivität cAMP Response Element-haltiger Promoterregionen durch einen chromatin-abhängigen Mechanismus mittels Rekrutierung der Histondeacetylase 1 unterdrückt und konnten neben IL-2 die T-Zellrezeptor Zeta Kette als ein wesentliches CREM-reguliertes Molekül identifizieren.

Im Rahmen der Förderung konnten wir des weiteren in vivo in CREM -/- Mäusen nachweisen, dass CREM zum einen auch in vivo die IL-2 Produktion und zum anderen die Antigenpräsentation und Kostimulation via Expression von CD86 in antigen-präsentierenden Zellen reguliert. Dendritische Zellen von CREM -/- Mäusen zeigen entsprechend eine verstärkte CD86 Expression und kostimulatorische Kapazität, was im Mausmodell der Kontaktdermatitis eine pathophysiologische Relevanz hat.

Neben der Darstellung der in vivo Relevanz von CREM ist es uns gelungen, 2 aktive CREM Promotoren von T-Zellen in Reporterkonstrukte zu klonieren und die Promotoren durch Mutations- und Deletionskonstrukte zu charakterisieren. Des Weiteren haben wir in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Carsten Müller-Tidow multiple Zielgene von CREM in U937 Monozyten mittels Chromatin-Immunopräzipitation und Promoter Arrays identifiziert, deren Relevanz sich im Mausmodell schon teilweise bestätigt hat.

Abschliessend ist es uns gelungen eine transgene Maus mit einer Überexpression von CREM in T-Zellen zu klonieren. Die Maus zeigt neben der erwarteten verminderten IL-2 Expression eine deutlich verstärkte IL-17 Expression (Abb. 1), was diese Maus zu einer Modellmaus für die T-Zell-Pathophysiologie des SLE machen könnte.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2003

Tenbrock K, Kytitaris VC, Ahlmann M, Ehrchen JM, Tolnay M, Melkonyan H, Mawrin C, Roth J, Sorg C, Juang YT, Tsokos GC (2005) The cyclic AMP response element modulator regulates transcription of the TCR zeta-chain. J Immunol 175: 5975-5980. [IF 6,4]

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

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. [IF 26,3]

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 6,0]

Ahlmann M, Varga G, Sturm K, Lippe R, Benedyk K, Viemann D, Scholzen T, Ehrchen J, Müller FU, Seidl M, Matus M, Tsokos GC, Roth J, Tenbrock K (2009) CREM α suppresses CD86 expression and antigen-presenting cell function. J Immunol 182: 4167-4174. [IF 6,0]

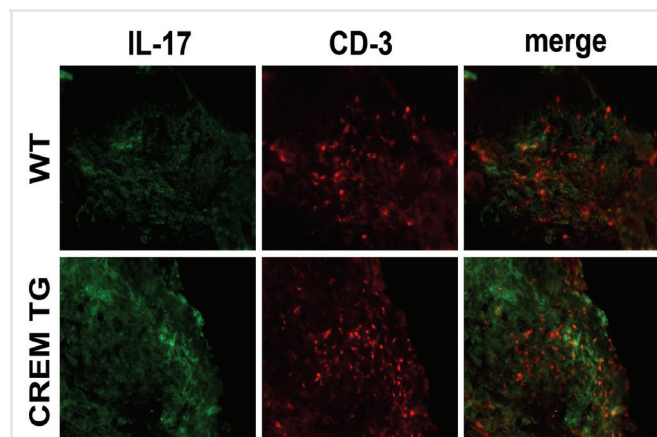
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Müller-Berghaus J, Kemper MJ, Hoppe B, Querfeld U, Müller-Wiefel DE, Morahan G, Schadendorf D, Tenbrock K (2008) The clinical course of steroid-sensitive childhood nephrotic syndrome is associated with a functional IL12B promoter polymorphism. Nephrol Dial Transplant 23: 3841-3844 [IF 3,1]

Pawlowski M, Kouklinos A, Jopp-Petzina G, Herkenrath P, Fischer M, Kribs A, Roth B, Roth J, Tenbrock K (2008) G/A polymorphism at -258 of the hepatic glucokinase promoter is not associated with decreased birth weight in preterm neonates. Neonatology 94: 71-74. [kein IF]

Kooperationen

k.A.



CREM-transgene Mäuse (CREM TG) zeigen eine verstärkte IL-17 Expression (grün) in der Kontaktdermatitis im Vergleich zu Wildtypmäusen (WT) und eine verstärkte Migration von CD-3 positiven T-Zellen (rot).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		5
Patente/Lizenzen		
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	326 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2008	14.900 €
Förderdauer	07/2003 - 07/2008
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	2003-2011
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Molekularbiologie

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

Forschungsgruppe 6 (FG6)

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

C. Lohr

Das Riechsystem ist einer der wenigen Orte des Nervensystems, in dem Neurogenese lebenslang stattfindet: Riechrezeptorneurone im olfaktorischen Epithel in der Nasenhöhle sterben regelmäßig ab und werden durch neu gebildete Rezeptorneurone ersetzt. Diese wachsen mit ihren Axonen in den *Bulbus olfactorius*, die erste zentralnervöse Schaltzentrale im Riechsystem, ein und knüpfen dort Synapsen. Zusätzlich werden in der Subventrikularzone der lateralen Ventrikel Interneurone neu gebildet, die in den Bulbus olfactorius einwandern und in das neuronale Netzwerk integriert werden. Sowohl bei der Wegfindung der einwachsenden Riechrezeptorneurone als auch bei der Bildung und Funktion der Synapsen im *Bulbus olfactorius* sind Gliazellen beteiligt, wobei Calciumsignale in den Gliazellen eine entscheidende Rolle spielen. Ziel der Forschungsgruppe 6 ist es, die Kommunikationswege zwischen Neuronen und Gliazellen im *Bulbus olfactorius* aufzuklären und die Bedeutung der glialen Calciumsignale für das Axonwachstum und synaptische Funktionen zu untersuchen.

1. Calciumsignale in olfaktorischen Hüllgliazellen

Olfaktorische Hüllgliazellen (*olfactory ensheathing cells*, OECs) umhüllen Bündel von Riechrezeptoraxonen im Riechnerv. Sie fördern das Axonwachstum und unterstützen die Zielfindung von Axonen, die in den *Bulbus olfactorius* einwachsen. Entlang der Axone werden Glutamat und ATP als Neurotransmitter aus synaptischen Vesikeln exozytotisch freigesetzt. OECs exprimieren metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR1) und Purinrezeptoren (P2Y₁), deren Aktivierung zur Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern führt. Die Entleerung der Ca²⁺-Speicher führt zum Öffnen von Ca²⁺-Kanälen in der Zellmembran, und es kommt zusätzlich zur Ca²⁺-Freisetzung zum Ca²⁺ Einstrom (*Store-operated calcium entry*).

2. Integration von Astrozyten in das erregende und hemmende neuronale Netzwerk

In der ersten Verschaltungsebene des *Bulbus olfactorius*, der Glomerularschicht, durchdringen Astrozyten mit ihren Zellausläufern die synaptischen Bereiche des Neuropils. Die an den Synapsen freigesetzten Neurotransmitter Glutamat und ATP bewirken die Aktivierung von metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR5) und Purinrezeptoren (P2Y₁) der Astrozyten, vergleichbar zu den OECs. Hinzu kommt bei Astrozyten die Aktivierung von A_{2A}-Rezeptoren durch Adenosine, welches durch enzymatischen Abbau von ATP mittels alkalischer Phosphatase entsteht. Die Aktivierung all dieser Rezeptoren führt zur Ca²⁺-Freisetzung aus intrazellulären Speichern. Astrozyten sind auch in das hemmende neuronale Netzwerk integriert, jedoch über einen wesentlich komplexeren Signalweg. GABA, welches aus Interneuronen ausgeschüttet wird, wird durch Na⁺-abhängige GABA-Transporter in Astrozyten aufgenommen. Der daraus resultierende Na⁺-Anstieg reduziert die Effizienz des Na⁺/Ca²⁺-Austauschers, und es entsteht eine langsame, stetige intrazelluläre Ca²⁺-Erhöhung. Bei Erreichen eines Schwellenwertes induziert diese Ca²⁺-Erhöhung die Ca²⁺-Freisetzung aus intrazellulären Speichern (*Ca²⁺-induced Ca²⁺ release*).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

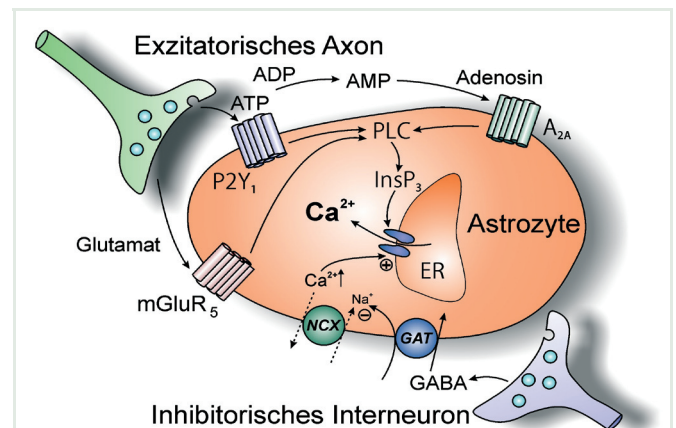
Barros LF, Courjaret R, Jakoby P, Loaiza A, Lohr C, Deitmer JW (2008) Preferential transport and metabolism of glucose in Bergmann glia over Purkinje cells: a multiphoton study of cerebellar slices. *GLIA* (in press; DOI: 10.1002/glia.20820). [IF 5,4]

Doengi M, Deitmer JW, Lohr C (2008) New evidence for purinergic signaling in the olfactory bulb: A2A and P2Y1 receptors mediate intracellular calcium release in astrocytes. *FASEB J* 22: 2368-2378. [IF 6,8]

Stumpf T, Zhang Q, Hirnet D, Lewandrowski U, Sickmann A, Wissenbach U, Niedner-Schatteburg G, Lohr C, Deitmer JW, Fecher-Trost C (2008) The human TRPV6 channel protein is associated with cyclophilin B in human placenta. *J Biol Chem* 283: 18086-18098. [IF 5,6]

Kooperationen

1. Kooperation mit der Core Unit TRAM. Herstellung von transgenen Mäusen, die die FRET-basierte Calciumsonde TNXXL unter Kontrolle des Promotors S100b in Gliazellen exprimieren.



Integration von Astrozyten in das erregende und hemmende neuronale Netzwerk im *Bulbus olfactorius*. Axone der Riechrezeptorneurone entlassen die Neurotransmitter Glutamat und ATP, welche metabotrope Glutamat- und ATP-Rezeptoren der Astrozyten aktivieren. Zusätzlich kommt es zum extrazellulären Abbau von ATP zu Adenosin, das Adenosin-Rezeptoren stimuliert. Die Aktivierung der metabotropen Rezeptoren führt zur Freisetzung von Ca²⁺ aus dem endoplasmatischen Retikulum. Hemmende Neurone setzen GABA frei, das Na⁺-abhängig in Astrozyten transportiert wird. Der dadurch hervorgerufene Na⁺-Anstieg hemmt den Na⁺/Ca²⁺-Austauscher. Es kommt zu einem stetigen Ca²⁺-Anstieg, der stimulierend auf InsP3-Rezeptoren wirkt und somit die Ca²⁺-Freisetzung fördert (*Ca²⁺-induced Ca²⁺ release*).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)	-	-
Patente/Lizenzen	-	-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	19.747 €
Preise	-	-

IZKF Förderung

Personal	1 E14, 1 E13
Sachmittel 2008	16.000 €
Förderdauer	04/2008 - 03/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Physiologie I
Fachgebiet	Neurobiologie

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.

IZKF-Rotationsstellenprogramm 2008

Rotation-Nr.	Name	Thema	Institut / Klinik, Forschungsvorhaben	Freistellung von	Freistellung bis
Rot 70	Pauser, Sylvia	Role of ECE-1 on somatostatin receptor regulation	Allg. Dermatologie u. Venerologie	01.07	06.08
Rot 71	Däbritz, Jan	Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung	Kinder- u. Jugendmedizin, Allg. Pädiatrie	09.07	08.08
Rot 72	Thoenissen, Nils	Kombinatorische Genregulation als Grundlage der zellulären Dynamik in der hämatopoetischen Differenzierung	Medizinische Klinik A, Hämatologie / Onkologie	09.07	03.08
Rot 73	Tsianakas, Athanasios	Einfluss der initialen Zytokinexpression in der Epidermis auf die spezifische Immunantwort in der experimentellen Leishmaniasis	Allg. Dermatologie u. Venerologie	09.07	02.09
Rot 74	Rauch, Astrid V.	Erforschung neurobiologischer und neuroanatomischer Grundlagen der Gedächtnisorganisation für bedrohungsrelevante Reize	Psychiatrie u. Psychotherapie	10.07	07.08
Rot 75	Imai, Tanja	Integration magnetenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensibler Perzeption und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System	Biomagnetismus und Biosignalanalyse	01.08	12.08
Rot 76	Löffler, Bettina	Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen	Medizinische Mikrobiologie	01.08	06.09
Rot 77	Gess, Burkhard	Molekulare Mechanismen der neuronalen Degeneration im peripheren Nervensystem: Einfluss der Demyelinisierung auf die neuronale Genregulation	Neurologie	01.08	12.08
Rot 78	Tschanter, Petra	In progress	Medizinische Klinik A	10.08	09.09
Rot 79	Sirin, Yasemin	In progress	Medizinische Klinik D	10.08	09.09

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

Diplomarbeiten

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Keh1/037/07	Pohlkamp, Theresa	Untersuchungen zur Bedeutung von posttranslationalen Modifikationen für die Funktion von Thrombospondin-1	WWU Münster, FB Biologie	2007
Keh1/037/07	Stürzel, Christina	Untersuchungen zur Mikropartikelbildung bei Blut- und Endothelzellen	WWU Münster, FB Biologie	in progress
Nik1/032/08	Winterkemper, Lisa	Einfluss des Zytokins G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor) auf Stammzellen	WWU Münster, FB Biologie	2008
Mül2/018/07	Djuric, Ivona	DNA-Methylierungsanalysen in NSCLC	WWU Münster, FB Biologie	in progress
Wi2/023/07	Markmann, Sandra	Establishment and characterization of a murine eGFP spermatogonial stem cell line	WWU Münster, FB Biologie	in progress
FG 4	Dannowski, Udo	Amygdala-prefrontal functional connectivity during emotion processing in unipolar depression	WWU Münster, FB Psychologie	2008
Core Unit - IFG	Pirkl, Alexander	IR-MALDI-IT	WWU Münster, FB Physik	2009

Dissertationen

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Schwerpunkt 1: Gefäßwand und Myokard					
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 CarTel	Laakmann, Sandra	Vorhofkontraktilität und Arrhythmien	in progress	WWU Münster, FB Veterinärmedizin	ja
Kih1/020/07 CarTel	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 CarTel	Blana, Andrea	Vorhofelektrophysiologie in einem Modell des langen QT-Syndroms Typ 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Kih1/020/07 CarTel	Damke, Dierk	Effekt parasymphischer Stimulation auf Arrhythmien im deltaKPQ-SCN5A knock-in Mutationsmodell des kardialen Natriumkanals mit langem QT Syndrom 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Keh1/037/07	Bertling, Anne	Untersuchungen zur Interaktion zwischen C. albicans, Plättchen und Endothel	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Bra1/001/08	Hasenkamp, Sandra	Characterization and functional analyses of the human G-protein-coupled receptor kinase 4 (GRK4) gene promoter	2008	WWU Münster, FB Biologie	ja
Nik1/032/08	Scobioala, Sergiu	Up-regulation of nestin in the infarcted myocardium potentially indicates differentiation of resident cardiac stem cells into various lineages including cardiomyocytes	2008	WWU Münster, FB Medizin	ja
Nik1/032/08	Parottka, Felix	Beeinflussung der Differenzierung und Reifung kardiovaskulärer Zellen durch das Zytokin G-CSF	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Nik1/032/08	Lachmann, Nicole	Zelluläre und molekulare Charakterisierung granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-vermittelter Regeneration im infarzierten Herzen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Nik1/032/08	Diederich, Kai	The role of granulocyte-colony stimulating factor in the healthy and ischemic brain	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Schwerpunkt 2: Entzündung und Transplantation					
Fö2/005/06	Kaiser, Thomas	Fäkales S100A12: Evaluation als Entzündungsmarker	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Ge2/017/06	Disse, Jennifer	Regulated secretion in endothelial cells	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Ge2/017/06	Pulido, Rojo	Identifizierung und Charakterisierung endothelialer SNAREs	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Kuc2/018/06	Syrieyx, Oliver	Bedeutung von CCR6 für die chronische Colitis in IL-10 KO Mäusen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Kuc2/018/06	von Wedel, Julia	Verlauf der Infektion mit <i>Yersinia enterocolitica</i> in der CCR6 defizienten Maus	2008	WWU Münster, FB Medizin	nein
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
Ste2/027/06	Kempkes, Cordula	Rolle von ECE-1 bei neurogener Entzündung	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Ste2/027/06	Feld, Micha	Rolle von Neuropeptidrezeptoren bei Entzündung und Immunität	2008	WWU Münster, FB Biologie	nein
Lud2/032/06	Pauli, Eva	Functional analysis of influenza A virus induced cellular genes in the infected host cell	2008	WWU Münster, FB Biologie	nein
Si2/039/06	Wagner, Britta	Der Einfluss von Staphylokokken auf den Zelltod von humanen peritonealen Mesothelzellen	2008	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>	2009	WWU Münster, FB Medizin	nein
Si2/039/06	Kherkheulidze, Salome	Bakterielle Invasion, α -Hämolysinfreisetzung und nachfolgende Zelltodinduktion als wichtige Virulenzfaktoren bei Staphylokokkeninfektionen 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	2008	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
Pap2/003/07	Meyer, Lars-Henrik	Die Rolle des Four-and-a-half-LIM-only-Protein (FHL2) in der Gelenkerstörung bei Rheumatoider Arthritis	2008	WWU Münster, FB Biologie	nein
Pap2/003/07	Wunrau, Christina	Die Rolle der Gewebehinhibitoren von Metalloproteinasen (TIMP) in der Regulation des programmierten Zelltods invasiver, mesenchymaler Zellen	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Pap2/003/07	Strietholt, Simon	Die Rolle der Sentrin-spezifischen Proteasen in rheumatoider Arthritis	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Mül2/018/07	Isken, Fabienne	Epigenetische Regulation in der myeloischen Differenzierung	in progress	WWU Münster, FB Biochemie	nein
Sun2/019/07	Münck, Nils- Arne	Die Rolle des Epithels der Haut in der Frühphase der Leishmania major (L. major) Infektion	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Wi2/023/07	Kuhlen, Jennifer	Establishment, characterization and de-differentiation of a murine eGFP spermatogonial stem cell line	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Re2/039/07	Pöter, Michaela	Annexins and membrane traffic	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Re2/039/07	Konietzko, Vera	Interaktionen des AnnexinA2/S100A10-Komplexes mit zellulären Liganden	2009	WWU Münster, FB Biologie	ja
Re2/039/07	Quiskamp, Nina	Annexine als Regulatoren zellulärer Motilität	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Me2/023/08	Sudmann, Julia	Transkriptionsanalysen von Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i> unter variierenden Umweltbedingungen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Me2/023/08	Kemper, Michael	Einfluss von Schwermetallen auf EHEC-Varianten	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Me2/023/08	Jan, Vitali	Charakterisierung des Adhäsionsverhaltens bei EHEC-Varianten	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Me2/023/08	Bletz, Stefan	In-vivo Evolution von EHEC O26 im Infektionsverlauf	2008	WWU Münster, FB Medizin	ja
Me2/023/08	Aldick, Thomas	Stabilität und Aktivität von freiem und vesikulärem Hämolysin aus enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i>	in progress	WWU Münster, FB Chemie	ja
Me2/023/08	Brockmeyer, Jens	Structure and function of the plasmid-encoded bacterial serine protease autotransporter EspP from Shiga toxin-producing <i>Escherichia coli</i>	in progress	WWU Münster, FB Chemie	nein
SchMA2/027/08	Hummel, Stephanie	Zielstrukturen des Einflusses vom Gram positiven, probiotischen Bakterien auf die gastrointestinale Barriere	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
SchMa2/027/08	Veltmann, Katharina	Molekulare Interaktionen des probiotischen <i>E. coli</i> Nissle 1917 mit Zielzellen	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Schw2/030/08	Lindemann, Otto	Kalziumkanäle bei der Migration von Neutrophilen Granulozyten	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
Schw2/030/08	Kutschenko, Stefan	Die Funktion von TRPC1-Kanälen bei der Migration von Prostatakarzinomzellen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Schw2/030/08	Fortmann, Thomas	Die Funktion von TRPC1-Kanälen für die gerichtete Zellmigration	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein

Schwerpunkt 3: Neuromedizin

Hen3/003/06	Hammer-schmidt, Thea	Die Bedeutung der Locus Coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung	in progress	WWU Münster, FB Chemie	ja
Bud3/005/07	Ehling, Petra	Analyse der Funktion von Adenylatzyklasen im Thalamus	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
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	Gess, Burkhard	Inhibition of N-cadherin and beta-catenin function reduces axon-induced Schwann cell proliferation.	2008	WWU Münster, FB Medizin	ja
Mi3/025/08	Klose, Martin	Strukturelle Determinanten der Neurexophilin-Neurexin Interaktion	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Mi3/025/08	Brinkhaus, Laura	k.A.	in progress	WWU Münster, FB Biologie	nein
Floe2/004/08	Jansen, Stefanie	Gen-Umwelt-Interaktionen: Wie beeinflussen genetische Prädispositionen und individuelle Lebensgewohnheiten die Gedächtnisleistungen im Alter?	in progress	WWU Münster, FB Medizin	ja
Floe2/004/08	Kirstein, Robert	Förderung der trainingsinduzierten Spracherholung bei chronischer Aphasie durch transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) Abhängigkeit des Therapieerfolgs von genetischen Polymorphismen?	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Floe2/004/08	Willemer, Claus	Nordic Walking/Gymnastik/Bewegung und Lernen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Floe2/004/08	Suttorp, Wiebke	Räumlich-visuelles Lernen und transkranielle Gleichstromstimulation	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Floe2/004/08	Barth, André	Verbales Regellernen und transkranielle Gleichstromstimulation	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Floe2/004/08	Kürten, Julia	Einfluss genetischer Polymorphismen auf zerebrale Plastizität und Lernfähigkeit	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
Floe2/004/08	Kowal, Kristina	Untersuchung von Alterseffekten auf implizites Sprachlernen und verbales Regellernen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein

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

Nachwuchs-/Forschungsgruppen

FG3	Kuhlpeter, Rebecca	Strategien zur Quantifizierung Eisen-markierter Zellen mittels MRT	2008	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 $\alpha\beta$ -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
FG3	Schönemann, Nils	Tumervolumetrie mit Hilfe FMT basierte Fluoreszenzanalyse	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Bauer, Christine	Visuelles Arbeitsgedächtnis und semantische Abrufleistung bei Transsexualität	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
FG 4	Lipina, Katherina	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei remittierter Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
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	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	2008	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
FG 5	Konrad Benedyk	Transkriptionelle Regulation des CREM Promoters in blutbildenden Zellen	in progress	WWU Münster, FB Biologie	ja
FG5	Lippe, Ralph	Transgene Überexpression von CREM in T-Zellen resultiert in einer IL-17 Antwort in vitro und in vivo	in progress	WWU Münster, FB Pharmazie	nein
FG6	Döngi Michael	Calciumsignale in Astrozyten des Bulbus olfactorius	in progress	TU Kaiserslautern FB Biologie	nein

Schwerpunkt Zentrale Projektgruppen (Core Units)

IFG	Hohenester, Ulli Martin	Die Phosphorylierungsstellen von Annexin 2	in progress	WWU Münster, FB Chemie	nein
IFG	Wang, Weiqun	Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von allergenen Proteinen in Umweltproben mittels zweidimensionaler Musteranalyse	in progress	WWU Münster. FB Chemie	nein
CarTel	Aleynichenko, Elena	Intrauterines Ultraschallmonitoring der Herzfunktion	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
CarTel	Liebig, Sonja Katharina	Bedeutung der Proteinphosphatase 2 und der Guanylylcyclase A für die Herzfunktion	2008	WWU Münster, FB Medizin	nein
CarTel	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.	2008	WWU Münster, FB Medizin	nein
CarTel	Laakamnn, Sandra	Vorhofkontraktilität und Arrhythmien	in progress	Universität Hannover, FB Tiermedizin	nein
CarTel	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
CarTel	Damke, Dierk	Effekt parasymphatischer Stimulation auf Arrhythmien im deltaKPQ-SCN5A knock-in Mutationsmodell des kardialen Natriumkanals mit langem QT Syndrom 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
CarTel	Blana, Andrea	Vorhofelektrophysiologie in einem Modell des langen QT-Syndroms Typ 3	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
CarTel	Wolf, Susanne	Einfluss blutdrucksenkender Pharmaka auf die Ausbildung einer ARVC bei heterozygot plakoglobindefizienten Mäusen	in progress	Universität Hannover, FB Tiermedizin	nein
CarTel	Kaese, Sven	k.A.	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
CarTel	Kahr, Peter	k.A.	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
ECHO	Liu, Ting	Tumorperfusions Imaging: Molekularer Kontrast-Ultraschall	in progress	WWU Münster, FB Medizin	ja
ECHO	Huabin, Zhang	Molekulare Bildgebung im Ischämie-Reperfusion-Modell der Maus	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
ECHO	Vogelsang, Nadine	Echokardiographie bei Transplantatabstoßung	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
ECHO	Baumeister, T.B	Echokardiographie bei Speicherkrankheiten	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
SmAP	Galla, Frederick	Messung der Nierenperfusion der Maus mittel ^{18}F -PET	in progress	WWU Münster, FB Medizin	nein
SmAP	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	2008	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
Nik2/032/08	Klocke, Rainer	Role of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in cardiac regeneration and physiology	in progress	WWU Münster, FB Medizin	WM
Ste2/027/06	Seeliger, Stefan	Rolle von PAR Rezeptoren und S100 Proteinen bei Entzündung und Immunität	in progress	WWU Münster, FB Medizin	WM
Mül1/018/07	Tickenbrock, Lara	Molekularbiologische Untersuchungen zur Bedeutung des WNT-Signalwegs in der Akuten Myeloischen Leukämie	2008	WWU Münster, FB Medizin	WM
Wi2/023/07	Koschmieder, Steffen	Molekulare Kontrolle der Genregulation bei myeloischen Leukämien	2008	WWU Münster, FB Medizin	PL
Me2/023/08	Mellmann, Alexander	Genomische Variabilität und Phylogenie von bakteriellen Krankheitserregern	in progress	WWU Münster, FB Medizin	PL
Schw2/030/08	Stock, Christian	How ion translocation across the plasma membrane modulates cell motility	2008	WWU Münster, FB Medizin	WM
FG 4	Konrad, Carsten	Gedächtnisfunktionen bei Depressionen	in progress	WWU Münster, FB Medizin	PL
CarTel	Pott, Christian	On the Role of the Na ⁺ /Ca ²⁺ Exchanger in Cardiac Physiology and Pathophysiology	2009	WWU Münster, FB Medizin	WM
ECHO	Stypmann, Jörg	Murine Kleintierbildgebung	in progress	WWU Münster, FB Medizin	PL

E. IZKF Core Units - 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.

Core Unit

Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)

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: Beratung und Durchführung von Expressionsanalysen mittels des Affymetrix GeneChip System 7G oder des Applied Biosystems 384-well Real-Time-PCR 7900 HAT inkl. TaqMan Low Density Arrays
- › RNA/DNA-Qualitätskontrolle mittels Agilent Bioanalyzer 2100 Lab-on-a-Chip Technologie
- › Promotor-Analytik via Biochip
- › Scannen von Glas-Mikroarrays mit dem Axon Genepix Pro 4000B
- › Probengewinnung mittels Laser-Capture Mikrodissektion (P.A.L.M / Zeiss)
- › Robotik für ELISA

Proteomik:

- › Biomolekulare Massenspektrometrie – Molekulargewichtsbestimmungen, Modifikationsanalytik, de novo Sequenzierung, Profilierungen, labelfreie Expressionsanalytik
- › 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:

- › Statistische Beratung zum experimentellen Design
- › Qualitätskontrolle und Auswertung von Microarrays / GeneChips verschiedenster Anbieter, Erstellung von Kandidatenlisten regulierter Gene und Anfertigung eines ausführlichen Auswertungsprotokolls
- › Fortgeschrittene Auswertung von Expressionsdaten, z.B. funktionelle Charakterisierung mit GeneOntology-Bezeichnern, Pathwayanalyse, Geneset Enrichment Analyse
- › Analyse von Real-Time PCR Daten, auch in groß angelegten Projekten
- › Bereitstellung von Hard- und Software zur Selbstausswertung (GeneSpring GX, ArrayAssist)

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



Die Proteomik hat ein neues High-end-Massenspektrometer erhalten. Das Q-TOF-Premier wird für die Proteinidentifizierung und die labelfreie Proteomexpressionsanalyse eingesetzt. (s. Pulsschlag Juni 2008, S. 19)

Neuerungen im Berichtsjahr

Folgende neue Methoden und Software/Hardware wurden im Jahr 2008 neu in der IFG implementiert:

Proteomik:

- › Ein DFG-gefördertes Massenspektrometer Q-TOF Premier mit Ultrahochdruckchromatographie wurde in Betrieb genommen. Es bringt einen deutlichen Fortschritt in der Messgenauigkeit und Empfindlichkeit und wird für die Proteinidentifizierung eingesetzt. Damit können nun auch im Service routinemäßig Sequenzdaten erzeugt werden. Darüber hinaus erlaubt die Anlage die labelfreie Quantifizierung und damit vergleichende Proteomik.
- › Es wurde eine Atmosphärendruck-Ionenquelle (FLIE) entwickelt und zum Patent angemeldet. Sie erlaubt unter anderem die Untersuchung kleiner lebender Organismen wie Fruchtfliegen und eröffnet damit die Möglichkeit zur Erforschung chemischer Profile von Insekten in Abhängigkeit von Verhalten und Stress. Als zugrunde liegendes Prinzip wird die feld-basierte Ionisierung (FBIG) an mikrostrukturierten natürlichen oder künstlichen Emittoren beschrieben. Die Anwendung ihrer Prinzipien führte zu einer großen Flexibilität in der Konstruktion von Ionen-Emittoren für die Analytik chemischer und biologischer Stoffe.

Bioinformatik:

- › Die Software zur Auswertung von Expressionsdaten wurde auf das Programm GeneSpring GX 10 der Firma Agilent umgestellt. Sie vereint vielfältige Statistikwerkzeuge (wie t-Tests, ANAOVA und permutative p-Wert Berechnung) mit neuesten Anwendungen (Detektion von alternativem Splicing, Identifizierung von unterschiedlich ex-

primierten microRNAs). Die integrierten Anwendungen ermöglichen es, die Ergebnisse nicht nur auf dem individuellen Gen-Level zu betrachten, sondern auch zu untersuchen, welche biologischen Prozesse, molekularen Funktionen und Signalwege in einer Studie beeinflusst werden.

- › Zusätzlich wurden 2 Arbeitsplatz-Lizenzen für den Auswerteraum angeschafft. Geführte Workflows erleichtern neuen Nutzern die Bedienung des Programms.
- › Eine neue Software „Real-Time StatMiner“ für die Auswertung von qPCR Daten wurde angeschafft. Sie ermöglicht die Qualitätskontrolle und Analyse der differentiellen Expression sowohl kleiner als auch groß angelegter Studien. Verschiedene Algorithmen ermöglichen die Bestimmung der idealen endogenen Kontrollen und die Detektion von Ausreißern. Die Software berechnet die statistische Signifikanz der Ergebnisse und bietet Interactive Visualisierungsmethoden wie z.B. Clustering.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

König S (2008) Target coatings and desorption surfaces in biomolecular MALDI-MS. *Proteomics* 8: 706-714. [IF 5,5]

König S, Pallast S, Hasche A, Kriegelstein J, Klumpp S (2008) Detection of ATP-binding to growth factors. *JASMS* 19: 91-95. [IF 3,6]

König S, Mehlich A-M, Ackermann D, Hamid ME, Saeed NS, Mukhtar M, El Hassan M (2008) Homologous housekeeping proteins in *Nocardia* – The NoDaMS proteomic database. *Front Biosci* 13: 842-855. [IF 2,9]

Raberg, M, Reinecke, F, Reichelt, R, Malkus, U, König, S, Pötter, M, Fricke, WF, Pohlmann, A, Voigt, B, Hecker, M, Friedrich, B, Bowien, B, Steinbüchel, A (2008) *Ralstonia eutropha* H16 changes flagellation according to nutrient supply and state of poly(3-hydroxybutyrate) accumulation. *Appl Environ Microbiol* 74: 4477-4490. [IF 4,0]

Rose K, Schröer U, Volk GF, Schlatt S, König S, Feigenspan A, Thanos S (2008) Axonal regeneration in the organotypically cultured monkey retina: Biological aspects, dependence on substrates and age-related proteomic profiling. *Restor Neurol Neurosci* 26: 249-266. [IF 1,4]

Fonagy A, Marco H, König S, Gäde G (2008) Biological activity and identification of neuropeptides in the neurosecretory complexes of the cabbage pest insect *Mamestra brassicae* (Noctuidae; Lepidoptera). *Acta Biologica Hungarica* 59: 384-402. [IF 0,4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Keine Angaben.

Kundenstamm

Die angegebene Liste wurde auf verantwortliche Leiter beschränkt.

a) IZKF Münster

- › Prof. Dr. Roth [Ro2/012/06]
- › PD Dr. Viemann [Fö2/026/04]
- › PD Dr. Vogl [Ro2/012/06]
- › PD Dr. Föll [Fö2/026/04]
- › Prof. Dr. Müller [Mü1/004/07]
- › Prof. Dr. von Eiff [Keh1/037/07]
- › Prof. Dr. Nikol [Nik01/032/08]
- › Dr. Fabritz [Kih1/020/07]
- › PD Dr. Rescher [Re2/039/07]
- › Prof. Dr. Dr. Steinhoff [Ste2/027/06]
- › Prof. Dr. Pavenstädt [Pa1/011/08]
- › Prof. Dr. Ludwig [Lud2/032/06]
- › Prof. Dr. Schulze-Bahr [Schu1/031/07]
- › Prof. Dr. Young [You3/016/06]
- › Prof. Dr. Müller-Tidow [Mül2/018/07]
- › Dr. Westphal [Kuc2/018/06]
- › Prof. Dr. Pape [Hen3/003/06]

b) Fakultät

- › Institut für Anatomie [Hildebrand]
- › Institut für Infektiologie, ZMBE [Cichon]
- › Experimentelle Ophthalmologie, Augenklinik [Thanos]
- › Institut für Medizinische Mikrobiologie [Peters]

- › Institut für Neuropathologie [Hasselblatt]
- › Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde [Lanvers-Kaminsky]
- › Klinik und Poliklinik für Parodontologie [Harmsen]
- › Innere Medizin D [Gabriels, Schlatter]
- › Institut für Rechtsmedizin [Pfeiffer]
- › Institut für Humangenetik [Dworniczak]
- › Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie [Jürgens]
- › Institut für Molekulare Psychiatrie [Hohoff]
- › Institut für Molekulare Tumorbologie [Meisterernst]
- › Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe [Stute]
- › Klinik und Poliklinik für Neurologie [Franke]
- › Institut für Experimentelle Pathologie, ZMBE [Raabe]

c) Externe Institute

- › Institut für Mikrobiologie; WWU Münster
- › LIFAS, Münster, WWU Münster
- › Institut für Biochemie, WWU Münster
- › Institut für Botanik, WWU Münster
- › Institut für Evolution und Biodiversität, WWU Münster
- › Institut für Pharm. Bio- und Phytochemie, WWU Münster
- › Institut für Zoophysiology, WWU Münster
- › Institut für Biologie, Marburg
- › Fachklinik Hornheide
- › Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Berlin
- › Institut für Medizinische Virologie, Gießen
- › Institut für Pathologie, Medizinische Universität Ulm
- › Orthopädische Rheumatologie, Orthopädische Klinik der FAU Erlangen-Nürnberg
- › Institut für Dermatologie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz
- › Institut für Tierernährung und Stoffwechselphysiologie, Kiel
- › Institut für Biologie, Freiburg
- › Institut für Biologie, Aachen
- › Institut für Biologie, Osnabrück
- › Institut für Arbeitsphysiologie, Dortmund
- › Experimentelle Radiotherapie, Tübingen
- › CEBITEC, Bielefeld
- › Institut für Biologie, Lehrstuhl für Genomforschung, Bielefeld
- › Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universität Köln
- › Max Planck Institut für Züchtungsforschung, Köln
- › Institut für Pathologie, Köln
- › Institut für Sportmedizin, Bochum
- › Klinik für Dermatologie und Venerologie, Rostock
- › Molekulare Onkologie, Rostock
- › Max Planck Institut für Ornithologie, Seewiesen
- › Institut für Neuropathologie, Uniklinikum Düsseldorf
- › Institut für Pathologie und Neuropathologie, Essen
- › Institut für Pathologie, Bonn
- › Institut für Kardiovaskuläre Regeneration, Frankfurt

d) Industrie

- › Friesland Foods, Deventer, NL
- › Eco GmbH, Köln
- › 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	17 17 33 3
IZKF Publikationen 2008		6
Patente/Lizenzen		1
Erlöse (netto)		209.220 €
Workshops et al. 2008	5 th Conference on Single Cell and Molecule Analysis	
Industriekooperationen		3

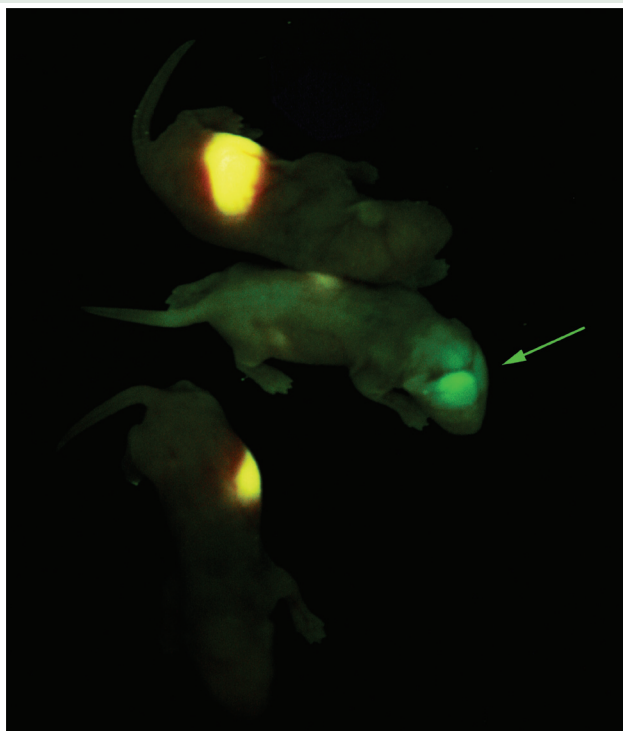
Core Unit**Transgenic Animal Models (TRAM)**

J. Brosius

The main aim of this project is to create transgenic animal models for researchers, using the newest technology in creating transgenic and knock-out (KO) and knock-in (KI) mice. We provide a complete service range (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 mutant animals. In 2008 we generated several transgenic and KO mouse lines, and performed “in vitro” fertilization and embryo transfer experiments.

Neuerungen im Berichtsjahr

In 2008 we have developed the rtPCR screening strategy for transgenic and KO mice, and now offer screening of the new-born mice for the transgene integration. We have also modified protocol for the DNA isolation, and can genotype the transgenic (KO) animals on large-scale basis.



The picture shows one day old mice. The eGFP expressing animal is indicated by the arrow. The transgenic eGFP cassette contains the MBII-85 snoRNA genes in introns. Therefore, eGFP marks the transgenic MBII-85 snoRNA expression, with the strongest expression in the brain.

IZKF Förderung

Personal	4 E13, 3 E9, 1 E6/2
Sachmittel 2008	0 €
Förderdauer	06/2001-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	IZKF Münster, Zentrale Mittel
Fachgebiet	Funktionelle Genomik

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Bak M, Silahatoglu A, Møller M, Christensen M, Rath MF, Skryabin B, Tommerup N, Kauppinen S. (2008) MicroRNA expression in the adult mouse central nervous system. *RNA* 14:432-44 [IF 5,8]

Hartmann M, Skryabin BV, Müller T, Gazinski A, Schröter J, Gassner B, Nikolaev VO, Bünnemann M, Kuhn M (2008) Alternative splicing of the guanylyl cyclase-A receptor modulates atrial natriuretic peptide signaling. *J Biol Chem* 283:28313-28320. [IF 5,5]

Iacoangeli A, Rozhdestvensky TS, Dolzhanskaya N, Tournier B, Schütt J, Brosius J, Denman RB, Khandjian EW, Kindler S, Tiedge H (2008) On BC1 RNA and the fragile X mental retardation protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105:734-739. [IF 9,5]

Friedrichs F, Henckaerts L, Vermeire S, Kucharzik T, Seehafer T, Möller-Krull M, Bornberg-Bauer E, Stoll M, Weiner J (2008) The Crohn's disease susceptibility gene DLG5 as a member of the CARD interaction network. *J Mol Med* 86:423-432 [IF 4,8]

Kundenstamm**a) IZKF Münster**

- › Prof. Müller [Mü1/004/07]
- › Prof. Pavenstädt [Pa1/011/08]
- › PD Dr. Kirchhefer [Kih1/020/07]
- › Prof. Kirchhof [IZKF Core Unit CarTel]
- › PD Dr. Rutsch [Ru1/022/08]
- › Prof. Ludwig [Lud2/032/06]
- › PD Dr. Rescher [Re2/039/07]

b) Fakultät

- › Medizinische Klinik und Poliklinik D [Weide]
- › Institut für Pharmakologie und Toxikologie [Müller, Basu, Nunes]
- › Klinik für Neurologie [Bäumer, Schulte]
- › Institut für Zell Biologie, ZMBE [Schwammhorn]
- › Institut für Molekulare Virologie, ZMBE [Wixler]
- › Hautklinik [Buddenkotte]

c) Externe Institute

- › Physiologisches Institut, Universität Würzburg
- › Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
- › Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie, Universität Würzburg

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

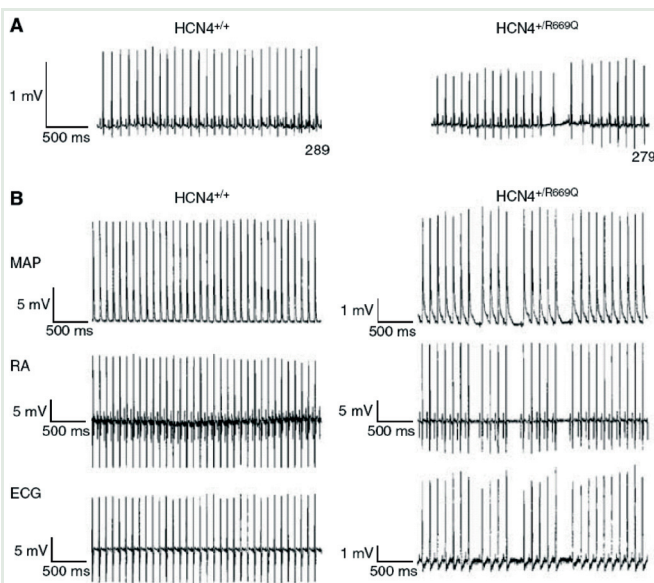
Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	7
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	9
	Externe Institute	3
	Industrie	-
IZKF Publikationen 2008		keine
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		27.420 €
Workshops et al. 2008		Keine
Industriekooperationen		Keine

Core Unit**Elektrophysiologische Funktion des Kleintierherzens (CarTel)**

P. Kirchhof

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 die Auswirkungen von physiologischen Belastungs- und Trainingsbedingungen sowie unter Behandlung andererseits angewiesen. Hierzu stehen EKG, telemetrische Langzeit-Überwachung von EKG und Blutdruck, elektrophysiologische und hämodynamische Messungen am schlagenden Maus Herzen und hochauflösendes Aktivierungsmapping standardisiert auf international kompetitivem Niveau in der Gruppe zur Verfügung. Die Techniken wurden im vergangenen Jahr in DFG-, IZKF- und IMF-Projekten, im Sonderforschungsbereich 656 und in der „European North-American Atrial Fibrillation Research Alliance“ der Fondation LeDucq genutzt.



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 Maus Herzen 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).

IZKF Förderung

Personal	2 E9
Sachmittel 2008	15.000 €
Förderdauer	06/1996-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulargenetik

Neuerungen im Berichtsjahr

Das hochauflösende Mappingsystem für das Maus Herzen ist in Münster in Betrieb genommen worden. Erste Messungen am schlagenden Maus-Vorhof sind erfolgt. Die Methode wird in Kooperation mit ENAFRA, insbesondere dem Department of Physiology, University of Maastricht, weiterentwickelt und steht Partnern im IZKF und an der Fakultät in Münster zur Verfügung. Techniken zur Untersuchung des neo- und pränatalen Maus-Herzens wurden verfeinert. Die vorhandenen Erfahrungen der core unit bzw. der ZPG4a mit 410 konsekutiven, nach Langendorff perfundierten Wildtyp-Maus Herzen wurden ausgewertet und werden gerade publiziert. Solche übergreifenden und vergleichenden Analysen sind durch die in den vergangenen Jahren aufgebaute Datenbank der core unit ohne neue Experimente möglich. Die Datenbank steht auf Anfrage auch für Partner der core unit, etwa für Vergleiche von abnormen Befunden mit einem standardisierten Normalkollektiv oder zur Auswahl geeigneter genetischer Hintergründe zur Verfügung.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2008**

Levkau B, Schäfers M, Wohlschlaeger J, Levkau B, Schäfers M, Wohlschlaeger J, von Wnuck Lipinski K, Keul P, Hermann S, Kawaguchi N, Kirchhof P, Fabritz L, Stypmann J, Stegger L, Flögel U, Schrader J, Fischer JW, Hsieh P, Ou YL, Mehrhof F, Tiemann K, Ghanem A, Matus M, Neumann J, Heusch G, Schmid KW, Conway EM, Baba HA (2008) Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. *Circulation* 117: 1583-1593 [IF 12,7]

Harzheim D, Pfeiffer KH, Fabritz L, Kremmer E, Buch T, Waismann A, Kirchhof P, Kaupp UB, Seifert R (2008). Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP. *EMBO J* 27: 692-703 [IF 8,6]

Brüchert N, Mavila N, Boknik P, Baba HA, Fabritz L, Gergs U, Kirchhefer U, Kirchhof P, Matus M, Schmitz W, De Paoli-Roach AA, Neumann J (2008) Inhibitor-2 prevents phosphatase 1 induced cardiac hypertrophy and mortality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1539-H1546 [IF 3,9]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2008

Kirchhof P, Fortmüller L, Waldeyer C, Breithardt G, Fabritz L (2008) Drugs that interact with cardiac electro-mechanics: old and new targets for treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 97:497-512 [IF 5,0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Knecht S, Oelschläger C, Dünig T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, Heindel W, Breithardt G, Berger K, Ringelstein EB, Kirchhof P, Wersching H (2008). Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* (Epub ahead of print) [IF 7,9]

Kirchhof P (2008) Catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia: another piece of the puzzle. *Heart Rhythm* 5: 375-377 [IF 4,2]

Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchhof P, Ring J, Nassenstein I, Allkemper T, Knecht S, Bachmann R, Heindel W (2008) Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol* 15 :895-900 [IF 2,094]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- › Prof. Müller [Mü1/004/07]
- › PD Dr. Kirchhefer [Kih1/020/07]
- › Dr. Fabritz [Kih1/020/07]
- › Prof. Nikol [Nik1/032/08]

b) Fakultät

- › Medizinische Klinik und Poliklinik C [Kirchhof]
- › Institut für Pharmakologie und Toxikologie [Boknik, Pott]
- › Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie [Klotz]

c) Externe Institute

- › Universität Maastricht
- › Universität Hamburg
- › Universität Halle
- › Universität Essen
- › Universität Würzburg

d) Industrie

- › keine

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	4
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	4
	Externe Institute	5
	Industrie	
IZKF Publikationen 2008		3
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		18.345 €-
Workshops et. al. 2008		keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1E13/2, 1E9, 1 Wiss. HK (bis 06/2008)
Sachmittel 2008	2.500 €
Förderdauer	06/2004-06/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie u. Angiologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Kardiologie

Core Unit

Kleintier-Ultraschall: Phänotypisierung, Funktionsdiagnostik und Ultraschall-gesteuerte Therapie (ECHO)

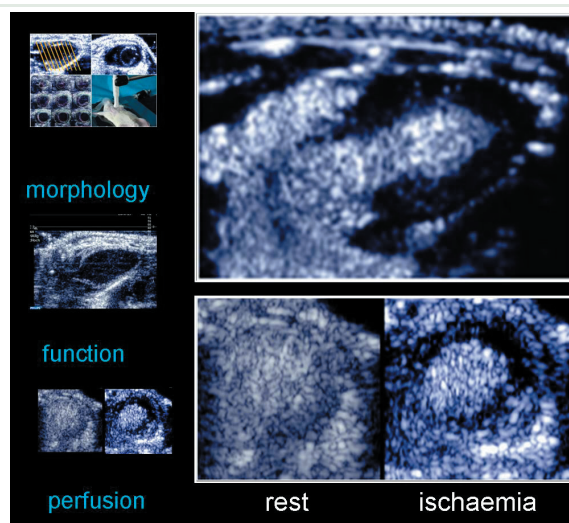
K. Tiemann

Die wachsende Zahl an transgenen und operativen Kleintiermodellen erfordert zunehmend leistungsfähigere Bildgebungsplattformen. Die neustrukturierte Core-Unit ECHO stellt zu diesem Zweck modernste Ultraschalltechnologie zur Phänotypisierung und für die morphologische und funktionelle Diagnostik in murinen Modellen zur Verfügung. Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der Phänotypisierung transgener Modelle. Für kardiovaskuläre Fragestellungen stehen für fetale Untersuchungen und vaskuläre Applikationen ein Ultraschallmikroskop (räumliche Auflösung 30µm, 1000Hz Bildrate), für juvenile und adulte Tiere sowie operative Modelle 3 High-End Ultraschallgeräte zur Verfügung. Simultan zu den echokardiographischen Untersuchungen können Blutdruck, EKG und andere relevante physiologische Parameter abgeleitet werden. Dreidimensionale Bildrekonstruktionen und Analysen kommen besonders bei Arteriosklerose- und Tumormodellen zum Einsatz. Das diagnostische Spektrum umfasst zudem die Darstellung und quantitative Analyse von Blutflüssen sowie der Gewebepfusion. Moderne Matrix-Transducer Technologie kann für die Echtzeit-3D Bildgebung bereitgestellt werden. Das breitgefächerte Untersuchungsprogramm reicht von einfachen screening- und Verlaufsuntersuchungen (z.B. Tumorwachstum) bis hin zur komplexen Phänotypisierung transgener Modelle. Die CU ECHO bietet Phänotypisierungsprogramme, Screeningprogramme und Verlaufsanalysen für alle prinzipiell schallbaren Organsysteme an. Im Rahmen der Modellinduktion (Tumormodelle) oder der Zellersatztherapie können bildgesteuerte Injektionsverfahren angeboten werden. Enge inhaltliche und organisatorische Vernetzungen bestehen zur den Core-Units SMAP, OPTI und CarTEL. Bei Bedarf können multi-modale, unit-übergreifende Bildgebungsstudien koordiniert werden. Eine eigene Datenbank für Bild- und Analysedaten sowie strukturierte Befundreports runden das „Portfolio“ an Serviceleistungen ab.

Neuerungen im Berichtsjahr

Durch die Neustrukturierung der Core-Unit und Zusammenlegung der Arbeitsgruppen Stypmann und Tiemann (Berufung 2008) wurde ein neuer methodischer wie auch organisatorischer Rahmen für die Core-Unit geschaffen.

In neuen Räumlichkeiten und mit deutlich erweitertem technologischen Spektrum können nunmehr Leistungen von der morphologischen bis hin zur molekularen Bildgebung angeboten werden. Neben den technologischen Neuerungen ist die Neustrukturierung hin zu einer echten Core-Unit der wesentliche Meilenstein im Berichtsjahr. Nach Abschluss baulicher Maßnahmen und personeller Umstellungen wird die CU Anfang 2009 in der jetzt neuen Organisationsstruktur die Tätigkeit aufnehmen.



Die technologische Plattform der Core-Unit Echo wurde um eine 3D-Einheit erweitert (**oben links**).

Rechts: Neben morphologischen und funktionellen Untersuchungen können jetzt erstmals auch Perfusionsuntersuchungen durchgeführt werden. **Oben:** Verbesserung der Endokardkonturerkennung durch Ultraschallkontrastmittel. **Unten links:** Perfusionsdarstellung in Ruhe und subendokardiale Ischämie im Kurzachsenschnitt (**unten rechts**).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Levkau B, Schafers M, Wohlschlaeger J, von Wnuck LK, Keul P, Hermann S, Kawaguchi N, Kirchhof P, Fabritz L, Stypmann J, Stegger L, Fogel U, Schrader J, Fischer JW, Hsieh P, Ou YL, Mehrhof F, Tiemann K, Ghanem A, Matus M, Neumann J, Heusch G, Schmid KW, Conway EM, Baba HA: (2008) Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. *Circulation* 117: 1583-1593. [IF 12,7]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Bucerius J, Schmaljohann J, Bohm I, Palmedo H, Gohlke S, Tiemann K, Schild HH, Biersack HJ, Manka C (2008) Feasibility of 18F-fluoromethylcholine PET/CT for imaging of vessel wall alterations in humans--first results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:815-820 [IF 4,1]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- > Prof. Müller [Mü1/004/07]
- > Prof. Nikol [Nik1/032/08]
- > Prof. Pavenstädt [Pa1/011/08]
- > Prof. Brand [Bra1/001/08]
- > Prof. Kirchhof [Core Unit CarTel]
- > Prof. Schäfers [Core Unit SmAP]

b) Fakultät

- > Medizinische Klinik und Poliklinik C [Klocke, Fabritz]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik D [Reuter]
- > SFB 656 - MoBi
- > European Institute of Molecular Imaging (EIMI)

c) Externe Institute

- > Sportschule, Köln
- > Universitätsklinikum, Bonn
- > Dept. of Molecular Imaging, Technische Universität Eindhoven, Niederlande
- > Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
- > Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MHH, Hannover
- > Institut für Neuropathologie und Pathologie, Uniklinik Essen
- > Institut für Pathophysiologie, Uniklinik Essen
- > Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Johann-Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt a.M.
- > Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M.

d) Industrie

- > Philips-Medical Systems, Eindhoven, Niederlande
- > Philips-Research, Briarcliff, NY, USA
- > Nanobiotix, Paris, Frankreich

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	6
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	5
	Externe Institute	9
	Industrie	1
IZKF Publikationen 2008		1
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		0 €-
Workshops et. al. 2008		keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1E13/2, 1E9/2
Sachmittel 2008	1.250 € (3 Monate)
Förderdauer	06/2004-09/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie u. Angiologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Kardiologie

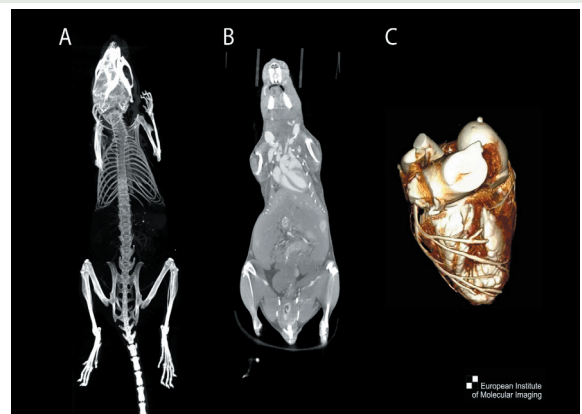
Core Unit

Kleintier PET Plattform für molekulare Bildgebung (SmAP)

M. Schäfers

In der Core Unit werden Kleintiere (Mäuse, Ratten) mittels eines hochauflösenden (räuml. Auflösung < 1 mm) dedizierten Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) untersucht. Die Untersuchungen werden in wissenschaftlicher Kooperation mit Mitgliedern des IZKF, der Fakultät und der Universität, auch darüber hinaus durchgeführt. Durch den Einsatz dieser in vivo Messtechnik wird sowohl eine sehr sensitive als auch – durch den Einsatz target-spezifischer Tracer – eine hoch selektive und spezifische molekulare Bildgebung ermöglicht.

In 2008 wurden mit verschiedenen IZKF-Partnern 552 Mäuse und Ratten am Kleintier-PET untersucht, zusätzlich wurden 51 Autoradiographie-Experimente durchgeführt. Bei den untersuchten Tieren handelte es sich vornehmlich um Tiermodelle aus dem Bereich der kardiovaskulären Forschung, der Entzündungsforschung, der neurologischen und der onkologischen Forschung. Bei dem größten Teil der Untersuchungen wurde der Glukose-Stoffwechsel mittels ^{18}F -FDG quantifiziert. Andere eingesetzte Tracer waren u.a. Fluorid (^{18}F), das zur Darstellung des Knochenstoffwechsels sowie zur quantitativen Nierenfunktionsdiagnostik eingesetzt wurde (weltweit erstmals Transfer dieser Diagnostik in die Maus), ^{11}C -HED zur Darstellung der sympathischen Innervation sowie ^{13}N -NH $_3$ und H_2^{15}O zur myokardialen Perfusionsmessung. Weitere experimentelle Tracer zur Bildgebung der Entzündung werden in Zusammenarbeit mit dem SFB 656 zur Verfügung gestellt.



Hochauflösendes Kleintier-CT in vivo und ex vivo

Kontrastmittel-verstärkte Ganzkörper-CT (Auflösung 50 μm) einer Wildtyp-Maus (25 g) in vivo, gerenderte Projektion der Knochenstrukturen (Panel A), horizontale Schicht (Panel B).

Gerendertes kontrastmittel-verstärktes CT eines Maus-Herzens mit Visualisierung der Koronarien (Panel C)

Neuerungen im Berichtsjahr

Ende 2008 wurde der Teilprojektleiter (M.S.) auf die W3-Professur für Technologie und Bildgebung im neu gegründeten European Institute of Molecular Imaging – EIMI an der WWU berufen. Das EIMI ist ein interfakultäres Institut der Medizin, Chemie/Pharmazie, Mathematik/Informatik und Physik. Durch diesen Wechsel ist die Bildgebungplattform deutlich erweitert worden, speziell stellt hier vor allem die Einführung eines hochauflösenden CTs (15 µm Auflösung) und dessen Kombination in einem PET/CT-System mit den vorhandenen hochauflösenden PET-Systemen eine hervorragende Perspektive dar. Auf der EIMI-Plattform sind zusätzlich Ultraschall-Devices der Core Unit ECHO vorhanden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2008

Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T, Schäfers M, Kummer MP, Klockgether T, Heneka MT (2008) Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. J Neuroinflammation. 15: 38 [Kein IF]

Schnöckel U, Reuter S, Stegger L, Schlatter E, Schäfers KP, Hermann S, Schober O, Gabriels G, Schäfers M (2008) Dynamic 18F-fluoride small animal PET to noninvasively assess renal function in rats. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 35: 2267-2274 [IF 4,1]

Levkau B, Schäfers M, Wohlschlaeger J, von Wnuck Lipinski K, Keul P, Hermann S, Kawaguchi N, Kirchhof P, Fabritz L, Stypmann J, Stegger L, Flögel U, Schrader J, Fischer JW, Hsieh P, Ou YL, Mehrhof F, Tiemann K, Ghanem A, Matus M, Neumann J, Heusch G, Schmid KW, Conway EM, Baba HA (2008) Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. Circulation 117: 1583-1593 [IF 12,8]

Stelljes M, Hermann S, Albring J, Köhler G, Löffler M, Franzius C, Poremba C, Schlösser V, Volkmann S, Opitz C, Bremer C, Kucharzik T, Silling G, Schober O, Berdel WE, Schäfers M, Kienast J (2008) 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 10,9]

Waldeck J, Häger F, Hölte C, Lanckohr C, von Wallbrunn A, Torsello G, Heindel W, Theilmeier G, Schäfers M, Bremer C (2008) Fluorescence reflectance imaging of macrophage-rich atherosclerotic plaques using an alphavbeta3 integrin-targeted fluorochrome. J Nucl Med 49: 1845-1851 [IF 5,9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2008 (Auswahl)

Law MP, Wagner S, Pike VW, Schober O, Kopka K, Schäfers M (2008) Are [O-methyl-11C]derivatives of ICI 89,406 β 1-adrenoceptor selective radioligands suitable for PET? Eur J Nucl Med Mol Imaging. 35: 174-185 [IF 4,1]

von Wallbrunn A, Waldeck J, Hölte C, Zühlsdorf M, Mesters R, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2008) In vivo optical imaging of CD13/APN-expression in tumor xenografts. J Biomed Opt 13: 011007 [IF 3,1]

Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Hölte C, Breyholz HJ, Wagner S, Kopka K, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2008) Synthesis and evaluation of a novel fluorescent photoprobe for imaging matrix metalloproteinases. Bioconjug Chem 19: 1001-1008 [IF 4,4]

Kopka K, Hermann S, Faust A, Kuhlmann M, Wagner S, Breyholz HJ, Schober O, Schäfers M (2008) Imaging of the "roads to ruin": 18F-labelled isatin as potential tracer for the molecular visualisation of activated caspases in apoptosis. Q J Nucl Med Mol Imaging. 52: 21-22 [IF 2,0]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- › Prof. Bremer [IZKF Core unit OPTI]
- › Prof. Heneka [Hen3/003/06]
- › Prof. Müller-Tidow [Mül2/018/07]
- › Prof. Schmidt [SchMA2/027/08]
- › Prof. Tiemann
- › Dr. Stypmann [IZKF Core unit ECHO]
- › Prof. Kirchhof [IZKF Core unit CarTel]
- › Prof. Nikol [Nik1/032/08]

b) Fakultät

- › Medizinische Klinik und Poliklinik A [Kessler, Mesters, Stelljes]
- › Medizinische Klinik und Poliklinik D [Reuter, Schlatter, Gabriels]
- › Klinik und Poliklinik für Chirurgie [Vohwinkel]
- › Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie/Onkologie [Hotfilder]
- › Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie [Seeliger]
- › Institut für Medizinische Mikrobiologie [Peters, Kühn]
- › Klinik und Poliklinik für Neurologie [Reilmann, Schäbitz]

c) Externe Institute

- › Herz- und Kreislaufphysiologie, Universität Düsseldorf
- › Institut für Pathophysiologie, Universität Duisburg-Essen
- › Kardiologie, Universität Bonn
- › Kardiologie, Universität Würzburg
- › Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, WWU
- › MPI Bremen
- › Neurologie, Charité - Universität Berlin
- › Physik V, Universität Würzburg
- › Universität Bochum

c) Industrie

- › deCODE genetics, Island / Siemens Molecular Imaging, Erlangen

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	7
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	13
	Externe Institute	9
	Industrie	2
IZKF Publikationen 2008		5
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		6.160 €
Workshops et al. 2008		keine
Industriekooperationen		1

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9
Sachmittel 2008	23.000 €
Förderdauer	06/2004-12/2011
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 oder Core Units (CU) untergebracht sind. Die Geräte sollten für alle Wissenschaftler zur Nutzung nach Absprache zur Verfügung stehen. Bitte setzen Sie sich daher bei Bedarf mit dem entsprechenden Ansprechpartner in Verbindung. Bei Problemen hilft die IZKF-Geschäftsstelle gerne weiter.

Großgeräte			
Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
GeneChip Instrumentation System (Affymetrix)	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	IZKF SthL-98-8
Tecan Gemini 150 Roboter (automat. Probenverarbeitung für PCR und ELISA)	CU IFG	PD. Dr. Thomas Vogl vogl@uni-muenster.de	LA-209-2002
Datenbankserver inkl. LIMS-Server Software, Lizenz und Software (Affymetrix Core Lab)	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-172-2000
Echokardiographie, EKG-Telemetrie-System und Video-Langzeitüberwachung (HP Sonos 5500)	CU ECHO	Prof. Dr. Klaus Tiemann klaus.tiemann@ukmuenster.de	LA-084-1998
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	Pathologie	Prof. Dr. Gabriele Koehler gabriele.koehler@ukmuenster.de	BU-007-1996
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	IZKF SthL-01-24
Dopplersystem (Untersuchung der Stromstärke in Gefäßen bei Patienten in vivo)	Innere Medizin D	Dr. Uta Hillebrand hillebu@uni-muenster.de	BU-015-1998
Proteomics Spot-Cutter (BioRad)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-174-2001
MassPrepStation und Spotter (Micromass)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-00-10
Esquire 3000, Elektrospray-Ionenfallen-Massenspektrometer (Bruker)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-00-9
Kapillar-HPLC-Anlage HP 1100 (Agilent)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-154-1999
Ultimate vollintegriertes Nano-HPLC-System (ULT-BA-NAN) mit FAMOS Autoinjektor	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-173-2001
Ettan DIGE System (Amersham); 2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-237-2004
Maldi micro mMX Massenspektrometer (Waters)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-0251-2005
VEVO 770 Imaging Systems (Visual Sonics)	CU ECHO	Prof. Dr. Klaus Tiemann klaus.tiemann@ukmuenster.de	LA-0254-2005
Tandem-Massenspektrometer MALDI / API Q-TOF Premiere Quadrupole Time of Flight (Waters)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-0269-2007
Fluorescence Molecular Tomographic Imaging System (VisEN Medical)	CU OPTI	Prof. Dr. Christoph Bremer bremerc@uni-muenster.de	LA-0272-2007
Micro Imager M40 (Decon Science Tec)	CU SmAP	Prof. Dr. Michael Schäfers schafmi@uni-muenster.de	LA-0268-2007
nanoACQUITY Ultra Performance LC System® (Waters)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-0276-2008

Biochemie / Molekularbiologie			
Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
ABI Prism 310 Genetic Analyzer mit ALF-Express (Perkin Elmer)	Med. Mikrobiologie	Prof. Dr. Karsten Becker kbecker@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-7
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Pathologie	Prof. Dr. Gabriele Koehler gabriele.koehler@ukmuenster.de	IZKF SthL-95-6a
ABI-Prism 7900 HT (Real-time PCR System)	CU IFG	Jochen Seegewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-210-2002
Gel-Dokumentationssystem (Biometra)	Hautklinik	Prof. Dr. Dr. Martin Steinhoff steinho@uni-muenster.de	LA-213-2003
Centro Universelles Mikroplatten-Luminometer	Inst. für Immunologie	PD Dr. Claus Kerkhoff kerkhoc@uni-muenster.de	LA-212-2003
Fluorometer (Messung von Ca ²⁺ -Signalen, Konformations- u. Interaktionsstudien bei Proteinen)	Inst. für Immunologie / ZMBE	PD Dr. Thomas Vogl vogl@uni-muenster.de	BU-022-1998

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
STORM™860 & Image QuANT™ (Auswertesystem für Gele und Blots, Phosphoimaging, Chemifluoreszenz, direkte Fluoreszenz)	Pharmakologie u. Toxikologie	PD Dr. Peter Bokník boknik@uni-muenster.de	BU-017-1998
Phosphoimager (Fujix MacBAS 1000 BioImaging Analyzer)	Inst. für Zellbiologie (ZMBE)	Prof. Dr. Stephan Ludwig ludwigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-94-1
FX Molecular Imager (BioRad)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-175-2000
Genequant II RNA/DNA (Pharmacia Biotech)	Innere Medizin A	Prof. Dr. Rolf Mesters Rolf.Mesters@ukmuenster.de	BU-011-1997
Hybridisierungsöfen (Stratagene)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Groß mgross@uni-muenster.de	LA-065-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Physiologie I	Elke Naß nass@uni-muenster.de	LA-192-2001
Mastercycler® (Eppendorf)	Exp. Nephrologie Innere Medizin D	Rita Schröter ritas@uni-muenster.de	LA-099-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Physiologie II	Prof. Dr. Hans 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	Alexander Lürbke alexander.luerbke@ukmuenster.de	LA-061-1998
T-Gradient Thermocycler 96 (Whatman-Biometra)	Innere Medizin D	Dr. Giovana Seno di Marco dimarco@uni-muenster.de	LA-181-2001
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	Inst. für Immunologie	Prof. Dr. Johannes. Roth rothj@uni-muenster.de	LA-097-1998
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-086-1998
Pulsfeldelektrophoresegerät (Omnilab)	Exp. Pathologie (ZMBE)	Dr. Dr. Boris Skryabin skryabi@uni-muenster.de	LA-191-2001
Protean IEF System (BioRad)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-205-2002
BIACORE 1000 System (Interaktionsanalysen zwischen Biomolekülen u. Zellen)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	BU-16-1998
Bioanalyzer-System (Agilent Tech.) für RNA-Präps	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-209-2002
Nucleofector (Amaxa GmbH) zum DNA Transfer in Nukleus per Elektroporation	Physiologie II	Prof. Dr. Hans Oberleithner oberlei@uni-muenster.de	LA-196-2002
Nucleofector (Amaxa GmbH)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-212-2003
Genepix 4000B Scanner	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-0257-2006
Eppendorf Concentrator System	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-0262-2006
GeneChip Autoloader (Affymetrix)	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-0274-2007
BIO-RAD MicroPulser	Inst. für Med. Mikrobiologie	PD Dr. Christine Heilmann heilmac@uni-muenster.de	LA-0275-2007
Eppendorf Zentrifuge 5424 mit Kitrotor	CU IFG	Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-0264-2007

Zellbiologie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
FACScan (Becton Dickinson)	Exp. u. Klin. Hämostaseologie	Prof. Dr. Beate Kehrel kehrel@uni-muenster.de	BU-008-1997
Zellzähleinrichtung für Blutzellen (Baker 9020)	Exp. u. Klin. Hämostaseologie	Prof. Dr. Beate Kehrel kehrel@uni-muenster.de	BU-002-1996
Flexercell-Strain-Unit System (Zur Herstellung eines programmierten Vakuums in Zellkulturgefäßen)	Physiol. Chemie u. Pathobiochemie	Prof. Dr. Peter Bruckner pibi@uni-muenster.de	BU-001-1996
Anlage zur Messung intrazellulärer Ca- und H-Ionen-Konzentrationen	Pharmakologie u. Toxikologie	Prof. Dr. Frank Ulrich Müller mullerf@uni-muenster.de	LA-179-2001

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
CASY Cell Counter and Analyzer	CU IFG	Prof. Dr. Simone Koenig koenigs@uni-muenster.de	LA-229-2003

Mikroskopie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Bildanalyse (Zeiss)	Pathologie	Prof. Dr. Gabriele Koehler gabriele.koehler@ukmuenster.de	LA-070-1998
Mikroinjektionssystem AIS (Cell Biology Trading)	Med. Biochemie (ZMBE)	Prof. Dr. Volker Gerke gerke@uni-muenster.de	BU-018-1998
Inverses konfokales Laserscan-Mikroskop (TE 300, Nikon) incl. Imaging System	Innere Medizin D	Prof. Dr. Roland Schaefer schaefer@uni-muenster.de	LA-113-1998
Laser-Scan-Mikroskop (Leica) mit Mikroinjektionseinrichtung	Med. Physik u. Biophysik	Prof. Dr. Reiner Peters petersr@uni-muenster.de	IZKF-SthL-95-5
Inverses Fluoreszenzmikroskop (Leica)	Exp. Ophthalmologie, Augenklinik	Prof. Dr. Dr. Solon Thanos solon@uni-muenster.de	LA-135-1999
Stereo-Fluoreszenzmikroskop für in vivo-Mikroskopie (Leica)	Exp. Ophthalmologie, Augenklinik	Prof. Dr. Dr. Solon Thanos solon@uni-muenster.de	LA-185-2001
Inverses Labor-System-Mikroskop (Leica)	Pharmakologie u. Toxikologie	Prof. Dr. Frank Ulrich Müller mullerf@uni-muenster.de	LA-078-1998
Stereomikroskop zur Analyse von Spectro-Chip-Oberflächen	CU IFG	Jochen Seggawiß jochen.seggawiß@ifg.uni-muenster.de	LA-123-1999
Ultramikrotom Ultracut R (Leica)	Klinische Virologie	Edith Schneider Edith.Schneider@ukmuenster.de	BU-019-1998
Ultramikrotom MTX (Reichert)	Infektiologie (ZMBE)	Lilo Greune lilo@uni-muenster.de	BU-023-1998
Konfokales Mikroskop System - Eclipse C1 (Nikon)	FG 6, Institut für Physiologie I	PD Dr. Christian Lohr christian.lohr@uni-muenster.de	LA-0277-2008
Durchlicht Mikroskop (Leica DM 2500)	Hautklinik	Prof. Dr. Dr. Martin Steinhoff msteinho@uni-muenster.de	LA-0278-2008

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 2008 auf insgesamt 4.306.000 €. Davon wurden 123.100 € als Aufwendungen für Patentanmeldungen und zum Unterhalt des Büros Clinic Invent (vgl. Technologietransfer) benötigt. Sowohl in der Projektförderung als auch in der Nachwuchsförderung bleibt das IZKF im Jahr 2008 hinter seinen Planungen zurück.

Dieses ist im Bereich der Nachwuchsförderung auf eine weiterhin angespannte Bewerberlage zurückzuführen.

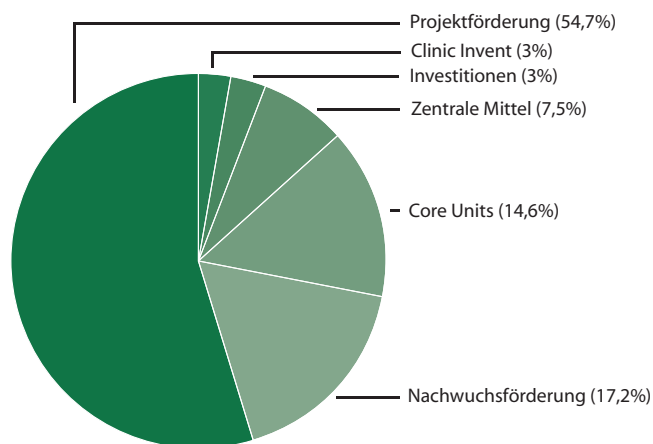
Im Bereich der Projektförderung wirkt sich wie schon vor ungefähr 5 Jahren eine Wegberufung langjährig geförderter Professoren auf die Fördersummen aus. In der Regel bewerben sich neu an die Medizinische Fakultät berufene Lehrstuhlinhaber erst nach ein bis drei Jahren um eine Projektförderung beim IZKF.

Im Bonusprogramm wurden insgesamt 54.000 € an die Arbeitsgruppen Budde (Physiologie I) und Steinhoff/Luger (Allgemeine Dermatologie) ausgeschüttet. Diese Mittel konnten die Arbeitsgruppen flexibel innerhalb des Haushaltsjahres 2008 verwenden für zusätzliches Personal, Investitionen oder als ergänzende Sachmittel. Sie sind in den Angaben der Summen zur Projektförderung enthalten.

In der Position Zentrale Mittel des IZKF sind die Kosten für Reparaturen und Instandhaltung, alle Reisekosten der Wissenschaftler sowie die Kosten der Geschäftsführung enthalten. Für die Auslobung der Clinical Research Awards und das neue Nachwuchsprogramm in 2009 wurde eine Rückstellung in Höhe von 1.830.000 € in das Haushaltsjahr 2009 vorgenommen.

Kosten nach Programmen (in TEUR)		
Projektförderung	Personal WM	1.361,6
	Personal NWM	406,0
	Verbrauch	588,9
Nachwuchsförderung	Forschungsgruppen	373,3
	Rotation	368,0
Core Units	Personal	588,0
	Verbrauch	40,3
Investitionen		132,6
Zentrale Mittel		324,2
Clinic Invent		123,1
Gesamt		4.306,0

Aufteilung der Ressourcen
gem. Strategiepapier



Technologieverwertung, Patente/Lizenzen

Im Jahr 2008 wurden insgesamt 51 Beratungsgespräche mit den Wissenschaftlern teils vor Ort oder per Telefon durchgeführt. Weiterhin wurden zur kontinuierlichen Erschließung des Patentpotentials insgesamt 77 Projektbeschreibungen im Rahmen des Progress Reports und der Neuanträge 2008 gesichtet. Diese Durchsicht verschafft Clinic Invent einen guten Überblick über die zu betreuenden wissenschaftlichen Projekte. Bei Projekten mit patentrelevantem Inhalt wurden die jeweiligen Wissenschaftler telefonisch kontaktiert, um die Geheimhaltung der Projekte zu sichern. Im Rahmen der Intensivbetreuung bietet Clinic Invent den Wissenschaftlern eine schnelle, unbürokratische Überprüfung geplanter Veröffentlichungen oder interessanter Forschungsergebnisse auf patent- und marktrelevante Inhalte in Form von Publication Screens an. Im Jahr 2008 nutzten 16 Wissenschaftler diese Möglichkeit.



Eine weitere Dienstleistung ist die Beratung bei Vertragsabschlüssen. Im Jahr 2008 wurde die Beratung durch Clinic Invent in Fragen des IP-Rechts 35-mal von Wissenschaftlern und den Juristen des UKM in Anspruch genommen. Hier wurde nicht nur bei bestehenden Verträgen um Rat angefragt, sondern sollte insbesondere bei neu abzuschließenden Verträgen die rechtliche Position des UKM / des IZKF gegenüber den Industriepartnern gestärkt werden. Weiterhin wurde

über Clinic Invent die Marke ‚studienhospital münster Medizinische Ausbildung und Qualifikation‘ angemeldet.

Die Verwertung von TechTools ist im Jahr 2008 weiter angestiegen. Insgesamt 8 Arbeitsergebnisse befinden sich zur Zeit in der Verwertung durch Clinic Invent. Ein Portal für die Meldung der Arbeitsergebnisse über die Homepage von Clinic Invent befindet sich zur Zeit im Aufbau.

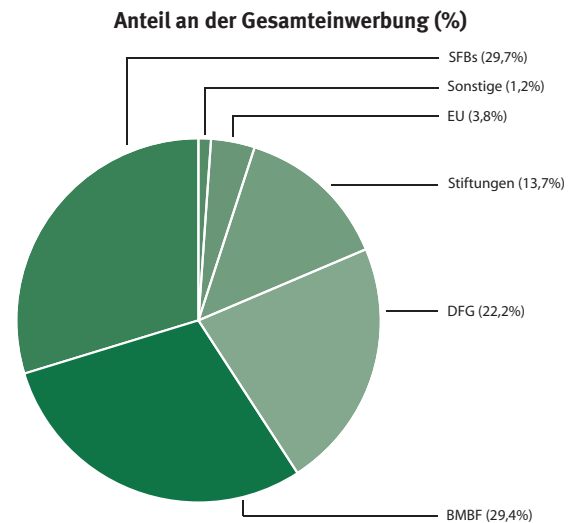
Einwerbung qualifizierter Drittmittel

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 Drittmiteleinahmen der Medizinischen Fakultät und damit zur Ge-

Die Anzahl der Verwertungsprojekte aus Erfindungsmeldungen ist in 2008 auf insgesamt 28 Fälle angestiegen. Die Verwertungsaktivitäten sind in einigen Fällen bereits weit fortgeschritten, so dass im Jahr 2009 mit einigen Lizenzverträgen gerechnet werden kann.

währleistung der Finanzierbarkeit von biomedizinischer Forschung an der Fakultät erwartet das IZKF die Umsetzung innovativer Forschungs-ideen 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 2008 (in TEUR)	
DFG	1.765,8
SFBs	2.359,0
BMBF	2.334,8
EU	306,0
Land NRW	0
Stiftungen	1.091,2
Sonstige	93,4
Gesamt	7.950,2



Einwerbung qualifizierter Drittmittel durch IZKF-Projektleiter

Aufgelistet sind hier die ausgebuchten Mittel im Jahr 2008. Preisgelder, einmalige Förderungen und Heisenberg-Stipendien wurden nicht berücksichtigt.

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
Schwerpunkt 1: Gefäßwand und Myokard					
Mü1/004/07	Müller, Schmitz	Bedeutung cAMP-abhängiger Transkriptionsfaktoren bei der Herzinsuffizienz	DFG, MU 1376/10-3	02.07-01.10	78.891 €
Kih1/020/07	Kirchhefer, Schulze-Bahr	Mutationen von kardialen Ca ²⁺ -regulatorischen Proteinen als Ursache für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien	DFG, KI653/13-1 und 13-2	01.05-11.08	31.298 €
Kih1/020/07	Fabritz	Molekulare Mechanismen der Entstehung von Vorhoffrhythmusstörungen	DFG, FA 413/3-1	07.08-06.11	38.689 €
Kih1/020/07	Kirchhefer	Calcium-regulierende Proteine des sarkoplasmatischen Retikulums	Deutsche Stiftung für Herzforschung F/25/07	09.08-03.10	3.039 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr	Nuklearmedizinischen Untersuchungen bei Patienten mit QT-Syndrom und LQTS-Mäusen	SFB 656-C1	07.05-06.09	86.492 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr	Angeborene QT- und Brugada-Syndrome: Genetische Heterogenität, Diagnosevalidierung und Krankheitsexpressivität und idiopathischem Kammerflimmern	DFG, SCHU 1032/3-1 und 1032/3-2	01.05-02.08	14.940 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr	„Preventing Sudden Cardiac Death“, Transatlantic Network of Excellence	Foundation Leducq, Paris	09.06-08.10	23.942 €
Schu1/031/07	Kirchhefer, Schulze-Bahr	Mutationen von kardialen Ca ²⁺ -regulatorischen Proteinen als Ursache für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien	DFG, KI 653 13-1 / 13-2	07.05-08.08	31.298 €
Keh1/037/07	Heilmann, Peters, Kehrel	Interaktion zwischen S. aureus, Thrombozyten und EndothelStaphylococcus aureus	SFB 293-A6	01.06-12.08	115.607 €
Keh1/037/07	von Eiff	Genetik und Regulation des Staphylococcus aureus Small Colony Variant-Phänotyps	DFG, EI 247/7-1	07.06-06.09	39.475 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
Keh1/037/08	von Eiff, Becker, Peters	Analyse der Mikroevolution von Staphylococcus aureus bei hospitalisierten Patienten, Verbundprojekt „Kompetenznetz Genomforschung an pathogenen Bakterien – PathoGenoMik-Plus“	BMBF-PTJ-BIO/0313801B	07.06-06.09	59.612 €
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 ZO01KI07100	07.07-07.10	98.280 €
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	01.07-12.09	60.415 €
Bra1/001/08	Brand	Molekulargenetische und epidemiologische Analysen zur funktionellen Bedeutung von Kandidatengenen der Arteriosklerose bei Niereninsuffizienz	Heisenberg Professur DFG BR 1589/8-1	05.07-04.12	W3-Äquivalent
Bra1/001/08	Brand	Effektivität einer salzarmen Ernährung bei essentiellen Hypertonikern in Abhängigkeit eines genetischen Risikoprofils	Else-Kröner-Fresenius Stiftung P27/05 // A24/05 // F01	05.06-09.09	39.055 €
Bra1/001/08 Pa1/011/08	Brand, Pavenstädt, Reinecke, Breithardt	Register zur Erfassung von Patienten mit koronarer Herzkrankung (KHK) und chronischen Nierenerkrankungen (CAD-REF-Register)	BMBF 01GI0701	03.07-08.11	218.976 €
Bra1/001/08	Brand	Sixth framework programme priority 1 – Life Sciences, Genomics and biotechnology for health, Network of Excellence, Integrating Genomics, Clinical Research and Care in Hypertension (InGenious HyperCare)	EU 6th Framework Programme LSHM-CT-2006-0370933	11.06-10.10	110.937 €
Bra1/001/08 Pa1/011/08	Brand, Pavenstädt	Arteriosklerose und Angiogenese bei Niereninsuffizienz	Stifterverband für die Dt. Wissenschaft, Mittel der Claussen-Simon-Stiftung, H140 5409 9999 15626	09.07-08.13	91.409 €
Pa1/011/08	Pavenstädt	Funktionelle Analyse des Proteins KIBRA in Podozyten	DFG, PA 483/14-1	01.07-12.10	54.295 €
Ru1/022/08	Rutsch	ENPP1 als Modulator vaskulärer Mineralisierungsprozesse	SFB 492-A12	01.06-12.08	83.743 €
Nik1/032/08	Nikol	Zelluläre Mechanismen der regenerativen Effekte des granulozytenkolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) im Hinterlauf-Ischämie-Modell	DFG, NI331/9-1	04.07-03.09	66.056 €
Nik1/032/08	Schäbitz	Genomic mechanisms of plasticity evoked by pro-rehabilitative means: Voluntary vs. Forced training	NGFN, N3Nv-S19T02	2008	0 €
Nik1/032/08	Schäbitz	Dopaminergic learning enhancement: Molecular mechanisms of dopaminergic and neurotrophic learning enhancement	BMBF, Kz. 01GW05	2008	0 €
Nik1/032/08	Schäbitz		BMBF, Kz. 0312133	2008	23.005 €
Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung					
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	47.735 €
Fö2/005/06	Föll	Validation of phagocyte-derived S100A12 as a surrogate marker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease (IBD)	Crohn's and Colitis Foundation of America (CCFA), Research Initiatives Award	01.08-12.10	0 €
Fö2/005/06 Ro2/012/06	Viemann / Roth	Characterization of the influenza virus-induced stress response in endothelial cells	BMBF 01KI07130	09.07-10.10	28.776 €
Ro2/012/06	Vogl / Roth	Die Rolle von S100A8 und S100A9 in der Tubulin-vermittelten Zellmotilität in Phagozyten	DFG VO 882/2-1	10.07-10.09	15.522 €
Ro2/012/06	Roth	Die Regulation endothelialer Funktionen durch die phagozyten-spezifischen S100-Proteine S100A8 und S100A9	SFB 293-A16	01.06-12.08	95.563 €
Ro2/012/06	Roth	The Skin barrier - a target to S. aureus	BMBF Forschungsnetzwerk GF-KIO1113506	10.07-10.10	68.365 €
Ge2/017/06	Gerke	Die Bedeutung des endothelialen Zytoskeletts bei der Transmigration von Leukozyten	SFB 293-A3	01.03-12.05 und 01.06-12.08	81.167 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
Ge2/017/06	Gerke	Funktionelle Analyse von Vertebraten- und Drosophila Annexinen	SFB 629-A1	07.03-06.07 und 07.07-06.11	107.488 €
Kuc2/018/06	Böhm, Maaser, Lügering	Anti-inflammatorisches Potenzial und molekulare Wirkmechanismen trunkierter MSH-Peptide/Derivate bei entzündlichen Darmerkrankungen	DFG, MA2247/3-1	09.07-08.09	46.441 €
Schae2/026/06	Schaefer, Schaefer	Pathogenetische Bedeutung der kleinen, leucinreichen Proteoglycane Decorin und Biglycan bei der diabetischen Nephropathie	SFB 492-B10	01.06-12.08	76.906 €
Schae2/026/06	Bruckner	Suprastructure of the extracellular matrix: macromolecular alloys and networks	SFB 492-A2	01.06-12.12	76.683 €
Schae2/026/06	Bruckner	Adhesive interactions between <i>Staphylococcus aureus</i> and suprastructures of the extracellular matrix: Determinants of invasive infections	SFB 492-B9	01.06-12.12	90.379 €
Ste2/027/06	Steinhoff	Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten	SFB 293-A14	01.06-12.08	79.092 €
Ste2/027/06	Steinhoff	Extrazelluläre Matrix: Biogenese, Assemblierung und zelluläre Wechselwirkungen	SFB 492-B13	01.06-12.08	74.703 €
Ste2/027/06	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	113.216 €
Lud2/032/06	Ludwig	Molekulare Mechanismen der Genexpression im Endothel	SFB 293-A17	01.06-12.08	95.285 €
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	42.221 €
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	9.111 €
Lud2/032/06	Ludwig	FLURESEARCHNET; Molecular signatures determining pathogenicity and species transmission of influenza A viruses	BMBF 01KI07130	10.07-09.10	125.412 €
Lud2/032/06	Ludwig	Influenza A virus induced cellular and viral microRNAs in viral replication and host defence	DFG LU477/12-1	05.08-04.11	73.346 €
Si2/039/06	Löffler / Peters / Bruckner	Adhäsive Interaktionen zwischen <i>Staphylococcus aureus</i> und Matrix-Suprastruktur als Determinanten invasiver Infektionen	SFB492-B9	01.06-12.11	90.379 €
Pap2/003/07	Pap	Die Rolle des Transmembran-Heparansulfat-Proteoglykans Syndecan-4 in der stabilen Aktivierung synovialer Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis	DFG, PA 689/7-1	06.07-05.10	59.581 €
Pap2/003/07	Pap	Analyse des Beitrages erhöhter IL-16 Expression in synovialen Fibroblasten zur rheumatoiden Arthritis	DFG, PA 689/8-1	11.07-10.10	32.057 €
Pap2/003/07	Pap	Entwicklung eines in vitro Modells der rheumatischen Knorpelzerstörung unter Verwendung vernetzter fluoreszenzmarkierter Kollagenmatrizes	SET Stiftung	10.07-09.08	49.909 €
Pap2/003/07	Pap, Dankbar	Krankheitsspezifische Induktion der Serinprotease FAP α in der rheumatoiden Arthritis: Funktion und Regulation bei der osteoklastären Knochendestruktion	DFG, DA 1143/2-1	11.08-11.10	0 €
Pap2/003/07	Pap, Dankbar, van Valen	Maligne Knochentumore: Modulation von Apoptose und Invasion durch den Gewebeinhibitor von Metalloproteinasen-3 (TIMP-3)	DFG, DA 1143/1-1	06.08-06.11	16.368 €
Pap2/003/07	Pap, Peters	Mechanismen der Apoptoseregulation durch SUMO-spezifische Proteasen in synovialen Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis	DFG, PA 689/9-1	03.08-03.11	10.397 €
Pap2/003/07	Pap, Wixler	Das IIm-Domänen Protein FHL2 als neuer Regulator des aggressiv-invasiven Verhaltens synovialer Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis	DFG, PA 689/10-1	07.08-07.11	2.227 €
Pap2/003/07	Pap	Syndecan-4: Ein neuer Zellrezeptor für das Homing von Leukozyten in rheumatoider Arthritis	Wyeth BioPharma Forschungsförderung Rheumatologie	12.08-12.09	93.766 €
Lo2/017/07	Losser / Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung des kutanen RANK-RANKL vermittelten Signalwegs für die UV-induzierte Hautkarzinogenese und die Metastasierung von Hauttumoren	Deutsche Krebshilfe (Fördernummer: 107891)	11.07-10.10	94.151 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
Lo2/017/07	Looser / Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung des kutanen RANK-RANKL vermittelten Signalwegs bei antimikrobiellen kutanen Immunreaktionen	DFG, LO 817/1-1	10.08-09.12	7.896 €
Lo2/017/07	Sunderkötter / Beissert / Steinhoff / Luger	Impact of the leukocyte response on control or dissemination of <i>S. aureus</i> in skin infection	BMBF, FK: GFKI01113506	08.07-07.10	185.421 €
Lo2/065/04	Beissert	Die Bedeutung von dendritischen Zellen bei der Entwicklung von Entzündungen und Autoimmunität	SFB293-B8	01.06-12.08	94.033 €
Mül2/018/07	Serve / Müller-Tidow	Molekulare Mechanismen der myelo-monozytären Differenzierung und der Monozytenfunktion: Rolle des Wnt-Signalweges	SF293-A15	01.06-12.08	79.561 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow / Serve	The role of receptor tyrosine kinases in the metastatic process of early stage non-small cell lung cancer	DFG, MU1328/4-2	05.05-04.08	13.762 €
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	66.419 €
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	33.274 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Cyclin A1 collaborating oncogenes in the pathogenesis of AML	106698 Teilpr. 6, Verbundprojekt, Dt. Krebshilfe	05.05-04.08	59.204 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Identifizierung und Charakterisierung epigenetisch inaktiver Tumorsuppressorgene beim NSCLC	Deutsche Krebshilfe 107888	02.08-01.11	99.460 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Die Bedeutung von INCA1 als Zellzyklusregulator bei der AML	DFG, MU 1328/6-1	04.08-03.11	95.717 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Verbundprojekt - Onkogene Netzwerke in der Pathogenese der AML; TP8: Epigenetische Mechanismen der Chemoresistenz bei der AML und deren Behandlung	108401 Krebshilfe	06.08-05.11	33.159 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow / Tickenbrock	Identifizierung und Hemmung von Stammzeleigenschaften-induzierenden Genen bei der AML	R08/30v, DJCLC	10.08-09.10	28.493 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Verbundprojekt - Leukämien Transkriptionsfaktor-Netzwerke und epigenetische Veränderungen in myeloischen Leukämien mit normalem Karyotyp (NKNM-AML)	BMBF 01GS0873, NGFNplus	06.08-05.11	47.003 €
Sun2/019/07	Sunderkötter	Die unterschiedlichen Funktionen der Subpopulationen muriner Blutmonozyten	DFG, SU 195/3-1	07.06-06.08	51.298 €
Sun2/019/07	Sunderkötter	Deutsches Netzwerk Sklerodermie	BMBF 01GM0310	10.03-09.08	55.011 €
Sun2/019/07	Sunderkötter	Einfluss der Leukozytenantworten auf die Kontrolle dermalen Infektionen mit <i>S. aureus</i>	(Projektleitung Netzwerk Koordination) BMBF 01KI07100	08.07-03.10	185.421 €
Wi2/023/07	Gromoll	Epimutations and male infertility	DFG, GR 1547/8-1	01.06-12.09	33.809 €
Wi2/023/07	Gromoll	Germ cell potential (DFG FOR 1041)	DFG, GR 1547/11-1	2008-2011	18.762 €
Wi2/023/07	Gromoll	Germ cell potential (DFG FOR 1041)	DFG, GR 1547/12-1	2009-2011	4.921 €
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	78.931 €
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	34.670 €
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	9.972 €
Me2/023/08	Karch	Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten: Die Bedeutung der Serinproteasen von enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> für die Entwicklung einer hämorrhagischen Kolitis	SFB 293-A18	01.06-12.08	85.355 €
Me2/023/08	Mellmann	Molekulare Epidemiologie und Evolution von Methicillin-resistenten <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	DFG, ME 32015/1-1	10.06-12.08	45.004 €
Me2/023/08	Karch	Identifizierung und Charakterisierung endothelschädigender Shiga Toxin-unabhängiger Virulenzfaktoren von enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i>	DFG, SPP 1130 KA717/4-3	09.06-02.09	67.172 €
Me2/023/08	Karch	Network of Excellence EuroPathoGenomics	EU, LSHB-CT-2005-512061	05.05-04.09	0 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
Me2/023/08	Karch	ERA Net PathoGenoMics: Entschlüsselung der Schnittflächen zwischen kommensalen und extraintestinalen E. coli – Projektteil Münster	BMBF, 0313937C	03.07-01.10	185.164 €
Me2/023/08	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	75.458 €
Me2/023/08	Mellmann	BMBF-Forschungsnetzwerk "FBI-Zoo: Interdisciplinary Research Network: Food-borne zoonotic infections of humans": Teilprojekt "Singlelocus sequence typing (SLST), single nucleotide polymorphism (SNP) detection and microarray-based typing of foodborne pathogens"	BMBF, 01KI07124	10.07.09.10	59.692 €
Me2/023/08	Karch, Mellmann	Verbund: Querschnittsprojekt: "Phylogenie, Bioinformatik und Amplikon-Resequenzierung von Zoonose-Erregern (PBA-ZOO) – Standort Münster"	BMBF, 01KI0801	10.08-09.10	118.765 €
Me2/023/08	Mellmann	Basisinnovationen: "Entwicklung einer durch automatisierte Software unterstützten molekular-epidemiologischen Typisierung pathogener Bakterien unter Verwendung von Escherichia coli als Modellorganismus" Teilprojekt Uni Münster	BMBF, 0315219C	08.08-07.11	18.871 €
Me2/023/08	Karch	Graduierten-Kolleg: "Identification and characterization of determinants of enterohemorrhagic E. coli O157 implicated in the adherence and microcolony formation"	DFG, GRK1409/1 TP05	10.06-04.11	37.649 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Molekulare Interaktionen typischer und atypischer enteropathogener Escherichia coli (EPEC/ATEC) mit der gastrointestinalen Barriere	SFB 293-B05	01.06-12.08	71.417 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Induction of Mucosal Immune Responses by the AIDA Autotransporter-mediated Presentation of Heterologous Antigens in (Commensal) Live Vectors	DFG, SCHM 770/10-4	2005-2008	58.707 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Entschlüsselung der Schnittflächen zwischen kommensalen und extraintestinalen E. coli	BMBF ERA Net PathoGenoMics 0313937C	02.07-01.10	146.286 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Pertussis Toxin-induzierte dynamische Permeabilisierung zerebraler endothelialer Barrieren: Retrograder Transport, subzelluläre Organisation und Zellmigration	SFB 629-B02	07.07-06.11	78.262 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Molecular interactions of enteropathogenic and probiotic bacteria with cells involved in the surveillance of the gastrointestinal barrier	DFG, GRK 1409	10.06-03.11	36.418 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Characterization and comparative analysis of intestinal pathogenic Escherichia coli	DAAD PROBRAL D/06/33942	01.07-12.08	5.157 €
Schw2/030/08	Schwab, Stock	Die Rolle des extrazellulären pH-Nanomilieus für die Migration...	DFG, SCHW 407/10-1	10.05-09.08	26.046 €
Schw2/030/08	Schwab	Dynamik einzelner Kaliumkanäle in migrierenden Zellen	DFG, SCHW 407/9-3	09.06-08.09	85.702 €

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Hen3/003/06	Heneka	Peroxisom Proliferator aktivierter Rezeptor gamma vermittelte Modulation neuroinflammatorischer und neurodegenerativer Mechanismen in der Alzheimer Erkrankung	DFG, He 3350/6-1, 6-2	01.06-12.08	35.659 €
Hen3/003/06	Heneka	Evaluation PPAR γ – vermittelter antineoplastischer Effekte in in vitro und in vivo Modellen cerebraler Gliome	Sander-Stiftung, Az. 2006.001.01	10.06-09.08	27.774 €
Hen3/003/06	Pape, Seidenbecher	Die Bedeutung synchronisierter neuronaler Aktivität für die Organisation von Furchtgedächtnis und Extinktion	SFB TRR 58	07.08-06.12	24.179 €
Hen3/003/06	Pape	Plastizität inhibitorischer Wechselwirkungen in synaptischen Netzwerken der Amygdala in Beziehung zu Furchtgedächtnis	SFB TRR 58	07.08-06.12	32.774 €
Hen3/003/06	Pape, Lutz	Furchtextinktion und das Endocannabinoid-System	SFB TRR 58	07.08-06.12	42.737 €
Hen3/003/06	Pape	Rolle intrathalamischer Neurone für Spike-Wave-Entladungen in einem genetischen Ratten Modell für Absence Epilepsy	DFG, PA 336/17-1	11.06-11.09	125.268 €
Hen3/003/06	Pape, Speckmann	Synaptische Netzwerke in der lateralen Amygdala des Menschen: Beitrag für Genese und Aufrechterhaltung epileptiformer Aktivität	SFB T3 TP C03	07.08-06.12	38.394 €
Hen3/003/06	Pape	Functional and molecular properties of neurons in the human amygdala	SFB TRR 3, TP C3	07.04-06.08	42.703 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
Hen3/003/06	Pape	Neurophysiological correlates of contextual fear memory in amygdalo-hippocampal circuits	DFG, PA 336/15-1	09.05-06.08	9.514 €
Hen3/003/06	Pape	Funktionelle und molekulare Eigenschaften von Neuronen der Amygdala des Menschen	DFG, HE 3350/4-1, HE 3350/ 4-2	07.04-06.08	35.020 €
Hen3/003/06	Heneka	Konstitutive und induzierbare Stickoxidsynthase in der Alzheimer Erkrankung	DFG, HE 3350/4-1, HE 3350/ 4-2	01.05-06.09	37.030 €
Hen3/003/06	Seidenbecher, Pape	Neurophysiologische Korrelate anfallsbezogener Einflüsse auf Furchtverhalten und Furchtgedächtnis in amygdlo-hippocampalen Schaltkreisen	SFB TR3 TP B07	07.04-06.08	34.964 €
Bud3/005/07	Seidenbecher, Pape	Neurophysiologische Korrelate anfallsbezogener Einflüsse auf Furchtverhalten und Furchtgedächtnis in amygdlo-hippocampalen Schaltkreisen	SFB TR3 TP B07	07.04-06.08	34.964 €
Bud3/005/07	Budde	Veränderte Expression von Schrittmacherkanälen in einem Rattenmodell der menschlichen Absence-Epilepsie	DFG, BU 1019/7-1	03.06-03.08	14.602 €
Bud3/005/07	Budde	Zelltyp- und Isoform-spezifische Analyse der Funktion und Dysfunktion von Schrittmacherkanälen im Thalamus	DFG, BU 1019/8-1	06.08-05.11	58.712 €
Bud3/005/07	Budde	Zelltyp- und Isoform-spezifische Analyse der Funktion und Dysfunktion von Schrittmacherkanälen im Thalamus	DFG, BU 1019/8-1	06.08-05.11	75 €
Bud3/005/07	Budde	Forschergruppe „K2P-Kanäle - vom Molekül zur Physiologie und Pathophysiologie“ - Modulation, Funktion und neuroprotektives Potential von TASK-Kanälen im zentralen Nervensystem	DFG-FG 1086 BU 1019/9-1	08.08-07.11	0 €
Bud3/005/07	Budde	Forschergruppe „K2P-Kanäle - vom Molekül zur Physiologie und Pathophysiologie“ - Modulation, Funktion und neuroprotektives Potential von TASK-Kanälen im zentralen Nervensystem	DFG-FG 1086 BU 1019/9-1	08.08-07.11	18.541 €
Bud3/005/07	Seidenbecher	Das Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und belastenden Umwelteinflüssen für die Entwicklung angstähnlichen Verhaltens und dessen Modifizierbarkeit im Erwachsenenalter	SFB TR 58, TP A01	07.08-06.12	10.681 €
Bud3/005/07	Seidenbecher, Pape	Die Bedeutung synchronisierter neuronaler Aktivität für die Organisation von Furchtgedächtnis und Extinktion	SFB TR 58, TP A02	07.08-06.12	24.179 €
Pan3/008/07	Junghöfer, Pantev, Zwanzger	Separation of rapid bottom-up and top-down processes during human fear acquisition and extinction and their modulation by anxiety risk factors	SFB TR 58, TP C01	07.08-06.12	31.391 €
Pan3/008/07	Domschke, Deckert	Anxiety and emotional perception - Modulation by the adenosine, dopamine and endocannabinoid system	SFB TR 58, TP C02	07.08-06.12	35.083 €
Pan3/008/07	Pantev, Engelen, Konrad	Multiparametric analysis of the aorrelation of überceptive and cognitive neuronal signals by integration of magnetoencephalography (MEG) and 3T-Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	DFG, PA 392/11-1	09.06-08.08	9.901 €
Floe3/004/08	Flöel	Exercise-induced learning facilitation via upregulation of dopamine	BMBF, FKZ. 01GW0520	10.05-09.08	52.671 €
Floe3/004/08	Flöel	Does dopaminergic neuromodulation enhance procedural motor learning in healthy elderly subjects and stroke?	DFG, FI 379/4	10.05-09.08	24.634 €
Mi3/025/08	Missler	Intracellular trafficking and signaling of the synaptic organizer molecules neurexins	SFB 429-A16	07.07-06.11	98.923 €
Forschungsgruppen					
FG3	Bremer	Molecular Imaging	EU, 6th FRP, Contract no. LSHG-CT-2003-503259	01.04-12.08	45.174 €
FG3	Schäfers, Bremer	Diagnostic Molecular Imaging Network	EU, 6th FRP, Network of excellence	04.05-03.10	33.755 €
FG3	Schäfers, Bremer	Diagnostic Molecular Imaging Network	EU, 6th FRP, Network of excellence	04.05-03.10	5.505 €
FG3	Bremer, Tombach	Eisenoxid - unterstützte parametrische und molekulare MRT zur nicht invasiven Tumorcharakterisierung	BMBF Nano4Life; FKZ: 13N8896	09.05-08.08	98.446 €
FG3	Bremer, Schäfers	Target-spezifische optische Kontrastmittel	SFB 656-A4	07.05-06.09	92.741 €
FG3	Bremer	In vivo molekulare Bildgebung von Target-spezifischen Nanopartikeln	BMBF LUNA, FKZ: 13N8983	08.06-07.09	116.602 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2008
FG3	Bremer	Novel molecular diagnostic tools for the prevention and diagnosis of pancreatic cancer	EU, LSHB-CT-2006-018771	09.06-08.09	64.095 €
FG4	Pantev, Engelen, Konrad	Multiparametric analysis of the correlation of receptive and cognitive neuronal signals by integration of magnetoencephalography (MEG) and 3T-Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)	DFG, PA 392/11-1	09.06-08.08	9.901 €
FG4	Danlowski, Konrad, Suslow	Neurobiologische Korrelate automatischer emotionaler Prozesse bei depressiven Patienten	Rolf-Dierichs-Stiftung	01.08-12.09	3.957 €
FG4	Konrad, Pfeleiderer	Improving the treatment of panic disorders – From a better understanding of fear circuit mechanisms to more effective psychological treatment and routine care	BMBF	10.06-09.09	5.731 €
FG5	Tenbrock	Regulation von CREM in Immunzellen	DFG, TE 339/4-2	10.08-10.11	327 €
FG6	Lohr	Rolle der olfaktorischen Hüllgliazellen bei der Axonregeneration im Riechnerv der Maus	DFG, LO 779/3-1	07.07-06.10	19.747 €
Core Units					
IFG	König	Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von allergenen Proteinen in Umweltproben mittels zweidimensionaler Musteranalyse	BMW, KF0439701MD6	04.07-03.10	40.471 €
CarTel	Law, Riemann, Kirchhof	Imaging der autonomen Innervation	SFB656-A08	07.05-06.09	88.061 €
CarTel	Kirchhof	European North-Atlantic Atrial Fibrillation Research Alliance (ENAFRA)	Fondation LeDucq	10.08-09.13	103.197 €
CarTel	Kirchhof	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	29.141 €
CarTel	Kirchhof	Atrial fibrillation in a transgenic model	BMBF, AFNET 2, Projekt C1	06.05-05.08	15.200 €
ECHO	Tiemann	SonoDrugs	EU FP7	11.08-10.13	4.280 €
ECHO	Tiemann, Stypmann	Ultrasound based molecular imaging	SFB656-C03	06.08-06.09	50.851 €
ECHO	Tiemann	3D-Echokardiographie – Matrixtransducer-Technologie-Kardiovaskuläre Bildgebung	Lancier Stiftung	06.08-05.13	141.086 €
TRAM	Brosius	RNomics meets proteomics	NGFN; 0313358A Nationales Genomforschungsnetz	11.05-12.08	474.814 €
TRAM	Brosius, Schmitz	Using retroposed elements to reconstruct the mammalian phylogenetic tree	DFG, SCHM 1469-3	06.08-05.10	36.558 €
TRAM	Brosius	RNomics of infectious diseases, TP4 eukaryotic parasites	NGFN; 01GS0808 Nationales Genomforschungsnetz	10.08-09.11	14.863 €
SmAP	Kopka, Levkau, Schäfers	Molecular imaging of apoptosis in vivo: SPECT- and PET-compatible caspase inhibitors	SFB 656 - A3	07.95-06.09	111.123 €
SmAP	Bremer, Schäfers	Target-spezifische optische Kontrastmittel	SFB 656 - A4	07.05-06.09	92.741 €
SmAP	Schäfers, Levkau	Molecular-functional imaging of endothelial dysfunction in vivo	SFB 656 - A1	07.05-06.09	84.025 €
SmAP	Schäfers	Multimodal imaging of atherosclerosis	EU DiMI, WP 11.1	04.05-03.10	33.755 €

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	2008
Veröffentlichungen	Originalartikel in ISI-registrierten Journalen ^b	350	110	69	80	67
	Mittlerer Impact Factor	5,436	5,501	5,506	6,016	5,24
	Publikationen mit Impact Factor > 3,0	72 %	74 %	76 %	84%	84%
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	36	5	4	4	2
	Dissertationen	299	26	18	12	14
	Medizinische Fakultät	167	16	10	7	8
	Math.-Nat. Fakultät	98	4	5	4	6
	Zahnmedizin	3	4	2	-	-
	Externe Fakultäten / Universitäten	27	2	1	1	-
	Habilitationen	55	10	5	3	4
Berufungen	W2/C3-Rufe an externe Universitäten	22	2	3	2	2
	W3/C4-Rufe an externe Universitäten	20	2	3	5	1

Personal, Struktur, Organisation

Die Organe des Zentrums sind laut Satzung der Vorstand, der externe Wissenschaftliche Beirat, die Mitgliederversammlung und der Forschungsrat.

Der **Vorstand** des IZKF Münster wird aus den Reihen der Projektleiter der IZKF-geförderten Forschungsvorhaben für eine Amtsperiode von drei Jahren gewählt. Er führt die Geschäfte des Zentrums und ist an die Empfehlungen des Wissenschaftlichen Beirates gebunden.

Der **Wissenschaftliche Beirat** des IZKF setzt sich aus 12 im Gutachterwesen erfahrenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zusammen, von denen 6 durch das Landesministerium NRW und 6 durch das Rektorat benannt werden. Dieses Fachgremium bewertet die Projektanträge des IZKF und gibt eindeutige Förderempfehlungen oder Ablehnungen heraus. Die Voten der Gutachter unterliegen der Vertraulichkeit.

Die **Mitgliederversammlung** besteht aus den Mitgliedern des Zentrums (Projektleiter und wissenschaftliche Mitarbeiter der geförderten Forschungsvorhaben, Forschungsgruppen und Zentralen Projektgruppen). Sie stellt das Mitbestimmungsgremium für die wissenschaftlichen Belange des Zentrums dar. Hier werden auch die Schwerpunktskoordinatoren bestellt, die den Vorstand in inhaltlichen wissenschaftlichen Fragestellungen unterstützen.

Dem **Forschungsrat** gehören 12 Mitglieder der Professoren der Medizinischen Fakultät an, von denen 9 durch den Fachbereichsrat für drei Jahre gewählt werden. Drei weitere Mitglieder bestimmt der Vorstand aus seiner Mitte. Der Forschungsrat ist für die interne Vorbegutachtung der Projektvorschläge zuständig und gibt zu jedem Vorschlag eine Förderempfehlung auf der Basis einer klassifizierenden Bewertung ab.

Vorstand des IZKF Münster (seit März 2009)

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. V. Gerke	Institut für Medizinische Biochemie
	Prof. Dr. F.U. Müller	Institut für Pharmakologie und Toxikologie
	Prof. Dr. H.-C. Pape	Institut für Physiologie I
Beratend im Vorstand	Prof. Dr. W. Schmitz	Dekan der Medizinischen Fakultät
	Prof. Dr. S. Ludwig	Prorektor für Forschung, Personal und Internationales, 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, Medizinische Universität Innsbruck, AUS
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. R.E. Schmidt	Abt. Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover
Weitere Mitglieder	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 Experimentelle Kardiologie
	Prof. Dr. U. Dirnagl	Abt. für Experimentelle Neurologie, Klinik für Neurologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin
	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. H.M. Piper [*]	Physiologisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen
	Prof. Dr. A. Radbruch	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
	Prof. Dr. D. Ruiter	Hauptamtlicher Dekan der Medizinischen Fakultät, Radboud University Nijmegen, NL

[#] Der Fachbeirat des IZKF wird zum Sommer 2009 (teilweise) neu berufen.

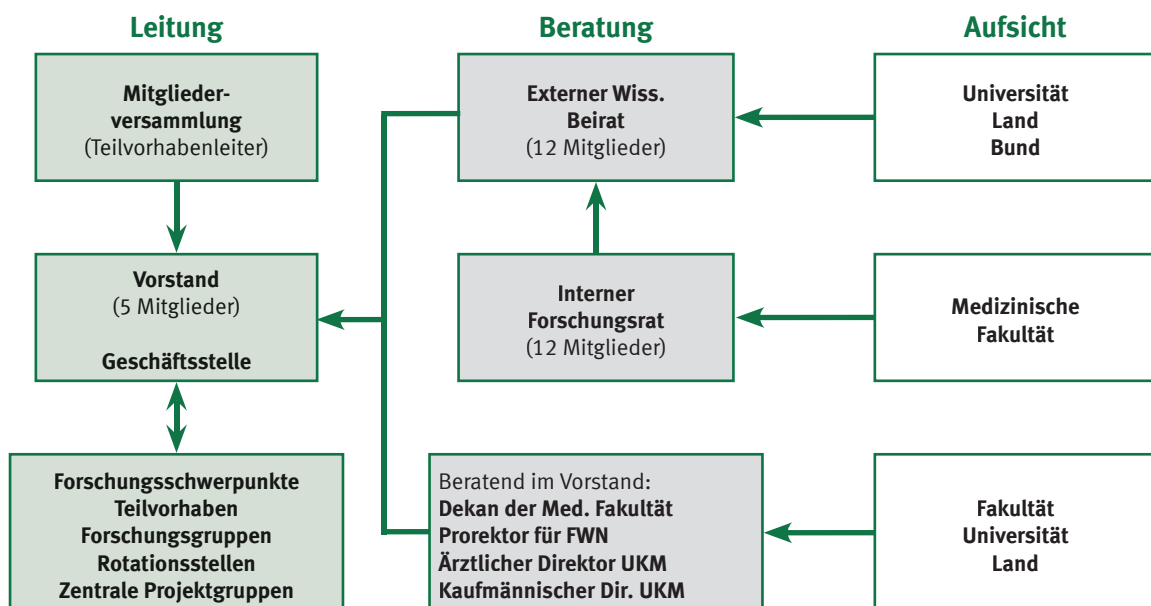
^{*} Rektor der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, seit September 2008

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	Vorsitzender des IZKF, Institut für Medizinische Mikrobiologie
	Prof. Dr. T.A. Luger	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten, Allg. Dermatologie/Venerologie
	Prof. Dr. F. U. Müller	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Von der Med. Fakultät bestellt	Prof. Dr. A. Bräuninger	Gerhard-Domagk Institut für Pathologie
	Prof. Dr. G. Breithardt	Medizinische Klinik u. Poliklinik C
	Prof. Dr. V. Gerke	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
	Prof. Dr. J. Kienast	Medizinische Klinik u. Poliklinik A, KMT-Zentrum
	Prof. Dr. H.-C. Pape	Institut für Physiologie I
	Prof. Dr. E. B. Ringelstein	Klinik u. Poliklinik für Neurologie
	Prof. Dr. M. Schäfers	Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin
	Prof. Dr. A. Schwab	Institut für Physiologie II
	Prof. Dr. P. Wieacker	Institut für Humangenetik
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)

Organigramm des IZKF Münster



Mitglieder des IZKF (Januar - Dezember 2008)

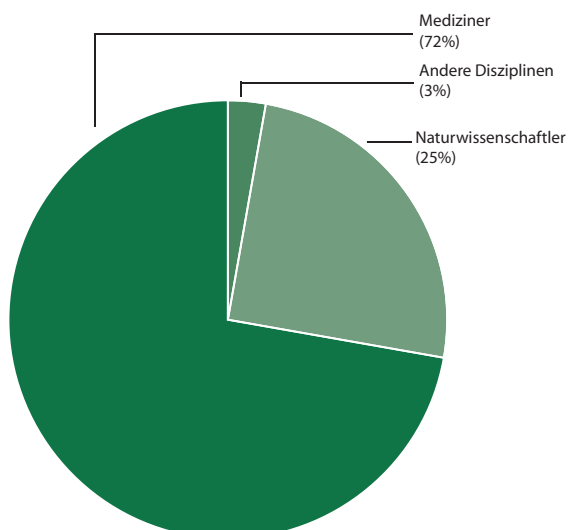
Albers, Alexander, Dipl. Biotech.
 Aldick, Thomas
 Anhlan, Dr. biol. hom. Darisuren
 Bednar, Theresa
 Beissert, Prof. Dr. med. Stefan
 Benedyk, Konrad
 Bertling, Anne
 Blosa, Maren
 Brand, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Eva
 Bremer, Prof. Dr. med. Christoph
 Broicher, Tilman
 Brosius, Prof. Dr. phil. nat. Jürgen
 Bruchmann, Dr. phil. Maximilian
 Bruckner, Prof. Dr. phil. Peter
 Budde, Prof. Dr. rer. nat. Thomas
 Däbritz, Dr. med. Jan
 Diederich, Kai
 Distler, Ute
 Domschke, Dr. med. Katharina
 Ehling, Petra
 Ehrchen, Dr. rer. nat. Jan
 Enriquez-Geppert, Dipl. Psych. Stefanie
 Fabritz, Dr. med. Larissa
 Flöel, PD Dr. med. Agnes
 Föll, Prof. Dr. med. Dirk
 Fortmüller, Dr. med. vet. Lisa
 George, Dr. med. Britta
 Gerke, Prof. Dr. rer. nat. Volker
 Gess, Dr. med. Burkhard
 Gromoll, Prof. Dr. rer. nat. Jörg
 Grundmeier, Dr. rer. nat. Matthias
 Hammerschmidt, Thea
 Hasenkamp, Dr. rer. nat. Sandra
 Hauke, Sascha
 Heneka, Prof. Dr. med. Michael
 Hirnet, Dr. rer. nat. Daniela
 Hummel, Dipl. Ing. Stefanie
 Huster, Dr. rer. nat. René
 Imai, Dr. med. Tanya
 Jansen, Stefanie
 Karch, Prof. Dr. rer. nat. Helge
 Kehrel, Prof. Dr. rer. nat. Beate

Khazaei, Mohammedreza
 Kirchhefer, PD Dr. med. Uwe
 Kirchhof, Prof. Dr. med. Paulus
 Kleideiter, Anne
 Konietzko, Vera
 König, Prof. Dr. rer. nat. Simone
 Konrad, Dr. med. Carsten
 Korb-Pap, Dr. med. Adelheid
 Koschmieder, PD Dr. med. Steffen
 Kuhlen, Jennifer
 Kuhlmann, Dr. rer. nat. Michael
 Law, Dr. Marilyn Penelope
 Lindemann, Lars Otto
 Löffler, Dr. med. Bettina
 Lohr, PD Dr. rer. nat. Christian
 Loser, PD Dr. rer. nat. Karin
 Ludwig, Prof. Dr. rer. nat. Stefan
 Ludwig, Florian Timo
 Luger, Prof. Dr. med. Thomas A.
 Lügering, PD Dr. med. Andreas
 Markov, Dr. rer. nat. Arseni
 Matuszewski, Dr. med. Lars
 Mellmann, Dr. med. Alexander
 Missler, Prof. Dr. med. Markus
 Moreth, Kristin
 Müller, Prof. Dr. med. Frank U.
 Müller-Tidow, Prof. Dr. med. Carsten
 Neugebauer, Katja
 Nikol, Prof. Dr. med. Sigrid
 Oji, Dr. med. Vinzenz
 Pantev, Prof. Dr. rer. nat. Christo
 Pap, Prof. Dr. med. Thomas
 Pape, Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian
 Pauser, Dr. med. Sylvia
 Pavenstädt, Prof. Dr. med. Hermann
 Peters, Prof. Dr. med. Georg
 Pundt, Dipl. Biol. Noreen
 Quiskamp, Dipl. Biol. Nina
 Rattenholl, Dr. rer. nat. Anke
 Rauch, Dr. med. Astrid Veronika
 Reißner, Carsten
 Rescher, PD Dr. rer. nat. Ursula

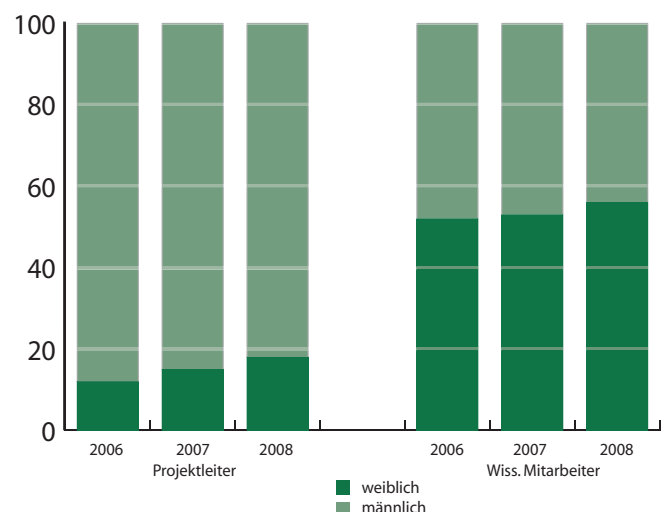
Roebrock, Dr. med. vet. Kirsten
 Roesser, Nina
 Roth, Prof. Dr. med. Johannes
 Rutsch, PD Dr. med. Frank
 Schäbitz, Prof. Dr. med. Wolf Rüdiger
 Schaefer, Prof. Dr. med. Roland M.
 Schäfers, Prof. Dr. med. Michael
 Schmidt, Prof. Dr. rer. nat. Alexander M.
 Schmitz, Prof. Dr. med. Wilhelm
 Schöning, Dipl. Psych. Sonja
 Schulze-Bahr, Prof. Dr. med. Eric
 Schwab, Prof. Dr. med. Albrecht
 Scobioala, Dr. rer. nat. Sergiu
 Seggwiß, Jochen
 Seidenbecher, Dr. rer. nat. Thomas
 Singh, Dr. rer. nat. Shuchi
 Sirin, Dr. med. Yasemin
 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, Dipl. Inform. Björn
 Tenbrock, PD Dr. med. Klaus
 Thoennissen, Dr. med. Nils
 Tiemann, Prof. Dr. med. Klaus
 Tschanter, Dr. med. Petra
 Tsianakas, Dr. med. Athanasios
 Uekötter, Dr. med. Andreas
 Viemann, Dr. med. Dorothee
 von Eiff, Prof. Dr. med. Christof
 Wendholt, Dr. rer. nat. Doreen
 Westphal, Dr. rer. nat. Sabine
 Willscher, Dipl. Bioinform. Edith
 Wistuba, Dr. rer. nat. Joachim
 Wittkampf, Dr. rer. nat. Tanja
 Wittkowski, Dr. med. Helmut
 Wolf, Dr. rer. nat. Marc
 Young, Prof. Dr. med. Peter
 Zeng-Brouwers, Dr. med. Jinyang

Insgesamt waren 126 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mitglieder des IZKF Münster im Jahr 2008. Davon 56 Projektleiter/innen und 70 wissenschaftliche Mitarbeiter/innen.

Fachrichtung der IZKF-Projektleiter (2008)



Frauenanteil im IZKF



Satzung des IZKF Münster

ORDNUNG des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

§ 1 Name, Sitz, Aufgabe

- (1) Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) ist ein institutionalisierter Forschungsverbund in der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität.
- (2) Aufgabe des IZKF ist es, die klinische Forschung in der Medizinischen Fakultät in struktureller und materieller Hinsicht zu stärken. Es entwickelt Strukturen für klinische Forschung durch Vernetzung von Grundlagenforschung und klinischen Fächern und fördert die medizinisch-wissenschaftliche Nachwuchsbildung.
- (3) Im Rahmen des IZKF werden im Sinne der wissenschaftlichen Profilbildung Schwerpunkte gesetzt, die sich in einzelne Teilprojekte aufgliedern. Zur Verzahnung der Schwerpunkte und für alle Forscher der Fakultät zugänglich können zeitlich befristete sogenannte zentrale Projektgruppen für fach- und projektübergreifenden Methoden-Service eingerichtet werden. Die Schwerpunktthemen sowie die allgemeinen Zielsetzungen sollen regelmäßig evaluiert und den neuesten Entwicklungen angepaßt werden.
- (4) Zur Förderung des medizinisch-wissenschaftlichen Nachwuchses werden Nachwuchsgruppen unter Berücksichtigung des Musters der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie Rotationsstellen und Stipendien eingerichtet.

§ 2 Mitglieder

- (1) Mitglieder des IZKF sind:
 - › Professoren und wissenschaftliche Mitarbeiter, die Leiter von Teilprojekten und Sprecher von Nachwuchsgruppen bzw. Zentralen Projektgruppen sind, sowie jene Teilprojektleiter, deren Projekte durch externe Mittel weiter gefördert werden,
 - › die vom IZKF finanzierten Wissenschaftler für die Zeit ihrer Förderung,
 - › die Sprecher von Sonderforschungsbereichen und Forschergruppen der Deutschen Forschungsgemeinschaft
 - › sowie auf Antrag eines Teilprojektleiters Wissenschaftler, deren Kooperation für das Teilprojekt unerlässlich ist.
- (2) Die Mitgliedschaft endet mit dem Ausscheiden aus der Westfälischen Wilhelms-Universität. Darüber hinaus endet sie durch Austritt, der schriftlich beim Vorstandsvorsitzenden zu begründen ist. Über den Antrag beschließt der Vorstand unter besonderer Berücksichtigung der Sicherung der laufenden Forschungsvorhaben. Auf Antrag eines Mitglieds kann die Mitgliederversammlung auch ein Mitglied ausschließen, wenn dieses die Arbeit des IZKF schwerwiegend beeinträchtigt oder seinen Verpflichtungen im IZKF nicht nachkommt.
- (3) Bei Beendigung der Mitgliedschaft verbleiben die Projektmittel und die daraus beschafften Materialien, Bücher, Geräte und Einrichtungsgegenstände beim IZKF. Aus Institutionen eingebrachte Personalmittel, ebenso wie Investitionen verbleiben in der jeweiligen Institution. Der Zugang zu den miterarbeiteten Materialien soll im Einvernehmen mit der Arbeitsgruppe weiterhin möglich sein.

§ 3 Organe

Organe des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung sind:

1. der Vorstand
2. der Wissenschaftliche Beirat
3. die Mitgliederversammlung
4. der Forschungsrat.

§ 4 Vorstand

- (1) Der Vorstand besteht aus dem Vorsitzenden, seinem 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 Vorstandsmitglie-

der 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, theoretisch-medizinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie klinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler möglichst ausgewogen vertreten sind.

- (4) Der Beirat kann zur Erweiterung seines wissenschaftlichen Sachverständnisses Sondergutachterinnen und Sondergutachter heranziehen.
- (5) Der Beirat wählt aus seiner Mitte seine Vorsitzende oder seinen Vorsitzenden.

§ 7 Mitgliederversammlung

- (1) Die Mitgliederversammlung besteht aus den Mitgliedern des IZKF. Alle Mitglieder haben Antrags- und Rederecht. Ferner hat jedes Mitglied Stimmrecht bei organisatorischen Angelegenheiten. Bei Wahlen sowie bei Entscheidungen über Aufnahme und Ausschluß von Mitgliedern, hat jedes vom IZKF geförderte Projekt eine Stimme. Das Stimmrecht wird vom verantwortlichen Projektleiter ausgeübt. Er kann im Verhinderungsfalle sein Stimmrecht auf einen der Projektleiter übertragen. Studentische oder wissenschaftliche Mitarbeiter bei Projekten des IZKF, soweit sie nicht Mitglieder nach § 2 (1) sind, können mit beratender Stimme an der Mitgliederversammlung teilnehmen.
- (2) Die Mitgliederversammlung ist zuständig für:
 1. die Beschlußfassung über diese Ordnung und deren Änderung,
 2. die Wahl und Entlastung des Vorstandes,
 3. die Entscheidung über Aufnahme und Ausschluß von Mitgliedern,
 4. die Bestellung einer Koordinatorin oder eines Koordinators für jeden Schwerpunkt sowie
 5. die Stellungnahme zur Einrichtung und Auflösung von Schwerpunkten an den Fachbereichsrat.
- (3) Die Mitgliederversammlung tritt mindestens einmal im Semester zusammen. Die Einladung erfolgt durch den Vorsitzenden schriftlich unter Angabe der Tagesordnung mit einer Frist von zwei Wochen. Auf Antrag eines Viertels ihrer Mitglieder muß die Mitgliederversammlung außerplanmäßig einberufen werden. Anträge zur Tagesordnung sind spätestens drei Wochen vorher an den Vorstand zu richten und in den Tagesordnungsvorschlag aufzunehmen. Die Tagesordnung ist spätestens 10 Tage vor der Mitgliederversammlung zu versenden.
- (4) Die Mitgliederversammlung ist beschlußfähig, wenn mehr als ein Drittel der Mitglieder anwesend ist. Beschlüsse können wirksam nur zu Punkten der Tagesordnung gefaßt werden. Ist die Versammlung nicht beschlußfähig, ist sie innerhalb von zwei Wochen mit einer Frist von einer Woche mit derselben Tagesordnung neu einzuberufen. Die Mitgliederversammlung ist in diesem Fall unabhängig von der Anzahl ihrer anwesenden Mitglieder beschlußfähig.
- (5) Die Mitgliederversammlung beschließt, soweit nichts anderes bestimmt ist, mit einfacher Mehrheit. Bei Feststellung der Mehrheit werden Enthaltungen nicht mitgezählt. Auf Antrag eines Mitglieds muß geheime Abstimmung erfolgen. In Personalangelegenheiten muß geheim abgestimmt werden.
- (6) Die Beschlüsse der Mitgliederversammlung werden in einer Niederschrift festgehalten, die die oder der Vorsitzende und die Protokollführerin oder der Protokollführer unterzeichnen. Sie wird den Mitgliedern zugesandt. Soweit nicht binnen 14 Tage nach der Versendung Einspruch erhoben wird, gilt die Niederschrift als genehmigt.

§ 8 Forschungsrat

- (1) Dem Forschungsrat gehören zwölf Mitglieder der Gruppe der Professorinnen und Professoren der Medizinischen Fakultät an. Drei Mitglieder werden vom Vorstand aus seiner Mitte für den Zeitraum seiner Amtszeit bestimmt. Neun Mitglieder sowie vier Stellvertreterinnen und Stellvertreter werden vom Fachbereichsrat der Medizinischen Fakultät für drei Jahre gewählt. Die Amtszeit dieser Mitglieder ist an die des Vorstands gebunden. Diese Mitglieder müssen im wissenschaftlichen Gutachterwesen erfahren sein. Unmittelbare Wiederwahl dieser Mitglieder ist einmal zulässig.
- (2) Der Forschungsrat ist für die fakultätsinterne Vorbegutachtung der Anträge zuständig. Hierfür leitet der Vorstand dem Forschungsrat alle eingehenden Anträge rechtzeitig, i.d.R. mindestens drei Wochen vor der nächsten Sitzung zu. Der Forschungsrat gibt zu jedem Antrag eine Förderungsempfehlung auf der Grundlage einer klassifizierenden Bewertung ab. Die Anträge sind vom Vorstand anschließend mit den Voten des Forschungsrats an den wissenschaftlichen Beirat weiterzuleiten.
- (3) Die Mitglieder des Forschungsrats wählen aus ihrer Mitte eine Vorsitzende oder einen Vorsitzenden sowie eine stellvertretende Vorsitzende oder einen stellvertretenden Vorsitzenden. Ist die oder der Vorsitzende Mitglied gemäß Abs. 1 Satz 2, so muß die oder der stellvertretende Vorsitzende Mitglied gemäß Abs. 1 Satz 3 sein.
- (4) Während der Erörterung des Antrags eines Mitglieds des Forschungsrats ist dieses von den Beratungen auszuschließen.

§ 9 Schwerpunkte

- (1) Mehrere Mitglieder der Medizinischen Fakultät können gemeinsam einen Antrag auf Einrichtung eines wissenschaftlichen Schwerpunkts an den Vorstand stellen. Dieser Antrag, der in seinem Konzept und seinen Perspektiven begründet sein und eine Antragsskizze zu den Teilprojekten enthalten muß, wird nach Vorbegutachtung durch den Forschungsrat mit dessen Votum dem wissenschaftlichen Beirat zur Prüfung vorgelegt. Für den Fall einer positiven Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats legt der Vorstand den Antrag mit den Stellungnahmen des wissenschaftlichen Beirats, des Forschungsrats sowie der Mitgliederversammlung dem Fachbereichsrat der Medizinischen Fakultät zur Entscheidung vor.
- (2) Der Vorstand kann die Auflösung eines Schwerpunktes beantragen. Über diesen Antrag entscheidet der Fachbereichsrat nach Stellungnahme der Mitgliederversammlung.

§ 10 Änderung der Ordnung

Die Ordnung kann, unbeschadet der Zuständigkeiten des Fachbereichsrats sowie des Senats, durch Beschluß der Mitgliederversammlung geändert werden. Der Beschluß bedarf der Zustimmung von zwei Dritteln der Mitglieder gemäß § 2 Abs. 1.

§ 11 Auflösung des IZKF

Das IZKF kann durch Beschluß der Mitgliederversammlung aufgelöst werden. Der Beschluß bedarf der Zustimmung von drei Vierteln der Mitglieder gem. § 2 Abs. 1. Darüber hinausgehende Rechte des Fachbereichsrats bleiben unberührt.

§ 12 Inkrafttreten

Diese Ordnung tritt nach Zustimmung des Fachbereichsrats vom 30.10.2001 in Kraft.

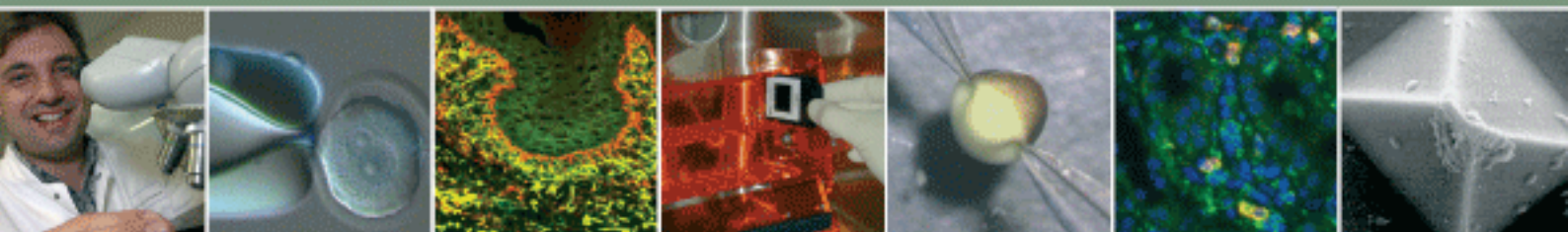
G. IZKF-Publikationsverzeichnis 2008

(Originalartikel in ISI-registrierten Journalen; IF 2007)

1. Agrawal S, Koschmieder S, Bäumer N, Reddy NG, Berdel W, Müller-Tidow C, Serve H (2008) Pim2 complements Flt3 wild-type receptor in hematopoietic progenitor cell transformation. *Leukemia* 22: 78-86. [IF 6,924]
2. Akool E-S, Doller A, Babelova A, Tsalstra W, Moreth K, Schaefer L, Pfeilschifter J, Eberhardt W (2008) Molecular mechanisms of TGF- β -receptor-triggered signaling cascades rapidly induced by the calcineurin inhibitors cyclosporine A and FK506. *J Immunol* 181: 2831-2845. [IF 6,028]
3. Atanasoski S, Boentert M, De Ventura L, Pohl H, Baranek C, Beier K, Young P, Barbacid M, Suter U (2008) Postnatal Schwann cell proliferation but not myelination is strictly and uniquely dependent on cyclin-dependent kinase 4 (cdk4). *Mol Cell Neurosci* 37: 519-527. [IF 3,994]
4. Beste C, Saft C, Konrad C, Andrich J, Habbel A, Schepers I, Jansen A, Pfeleiderer B, Falkenstein M (2008) Levels of error processing in Huntington's disease: a combined study using event-related potentials and voxel-based morphometry. *Hum Brain Mapp* 29: 121-130. [IF 6,151]
5. Bielaszewska M, Middendorf B, Köck R, Friedrich AW, Fruth A, Karch H, Schmidt MA, Mellmann A (2008) Shiga toxin-negative attaching and effacing *Escherichia coli*: distinct clinical associations with bacterial phylogeny and virulence traits and inferred in-host pathogen evolution. *Clin Infect Dis* 47: 208-217. [IF 6,750]
6. Bode G, Lüken A, Kerkhoff C, Roth J, Ludwig S, Nacken W (2008) Interaction between S100A8/A9 and annexin A6 is involved in the calcium induced cell surface exposition of S100A8/A9. *J Biol Chem* 283: 31776-31784. [IF 5,581]
7. Broicher T, Kanyshkova T, Meuth P, Pape HC, Budde T (2008) Correlation of T-channel coding gene expression, I(T), and the low threshold Ca^{2+} spike in the thalamus of a rat model of absence epilepsy. *Mol Cell Neurosci* 39: 384-399. [IF 3,994]
8. Broicher T, Wettschurek N, Munsch T, Coulon P, Meuth SG, Kanyshkova T, Seidenbecher T, Offermanns S, Pape HC, Budde T (2008) Muscarinic ACh receptor-mediated control of thalamic activity via G(q)/G (11)-family G-proteins. *Pflügers Arch* 456: 1049-1060. [IF 3,842]
9. Brüchert N, Mavila N, Boknik P, Baba HA, Fabritz L, Gergs U, Kirchhefer U, Kirchhof P, Matus M, Schmitz W, De Paoli-Roach AA, Neumann J (2008) Inhibitor-2 prevents phosphatase 1 induced cardiac hypertrophy and mortality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1539-H1546. [IF 3,973]
10. Budde T, Coulon P, Pawlowski M, Meuth P, Kanyshkova T, Japes A, Meuth SG, Pape HC (2008) Reciprocal modulation of Ih and ITASK in thalamocortical relay neurons by halothane. *Pflügers Arch* 456: 1061-1073. [IF 3,842]
11. Cevikbas F, Schaefer L, Uhlig P, Robenek H, Theilmeier G, Echtermeyer F, Bruckner P (2008) 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 3,687]
12. Christ M, Michael N, Hihn H, Schuttke A, Konrad C, Baune BT, Jansen A, Pfeleiderer B (2008) Auditory processing of sine tones before, during and after ECT in depressed patients by fMRI. *J Neural Transm* 115: 1199-1211. [IF 2,672]
13. Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Deckert J, Hohoff C, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2008) 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacol* 33: 418-424. [IF 6,157]
14. Disse J, Vitale N, Bader M-F, Gerke V (2008) Phospholipase D1 is specifically required for regulated secretion of vonWillebrand factor from endothelial cells. *Blood* (DOI 10.1182/blood-2008-06-165282.) [IF 10,896]
15. Duning K, Schurek E-M, Schlüter M, Bayer M, Reinhardt H-C, Schwab A, Schaefer L, Benzing T, Schermer B, Saleem MA, Huber TB, Bachmann S, Kremerskothen J, Weide T, Pavenstädt H (2008) KIBRA modulates directional migration of podocytes. *J Am Soc Nephrol* 19: 1891-1903. [IF 7,111]
16. Ehrchen JM, Roth J, Roebrock K, Varga G, Domschke W, Newberry R, Sorg C, Müller-Tidow C, Sunderkotter C, Kucharzik T, Spahn TW (2008) The absence of cutaneous lymph nodes results in a Th2 response and increased susceptibility to *Leishmania major* infection in mice. *Infect Immun* 76: 4241-4250. [IF 3,996]
17. Fabian A, Fortmann T, Dieterich P, Riethmüller C, Schön P, Mally S, Nilius B, Schwab A (2008) TRPC1 channels regulate directionality of migrating cells. *Pflügers Arch* 457: 475-484. [IF 3,842]
18. Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Hölte C, Breyholz HJ, Kopka K, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2008) Synthesis and evaluation of a novel fluorescent photoprobe for imaging matrix metalloproteinases. *Bioconjug Chem* 19: 1001-1008. [IF 4,384]
19. Feld M, Shpacovitch VM, Ehrhardt C, Kerkhoff C, Hollenberg MD, Vergnolle N, Ludwig S, Steinhoff M (2008) Agonists of Proteinase-activated Receptor-2 enhance IFN-gamma inducible effects on human monocytes: role in influenza A infection. *J Immunol* 180: 6903-6910. [IF 6,068]
20. Foell D, Wittkowski H, Ren Z, Turton J, Pang G, Daebritz J, Ehrchen J, Heidemann J, Borody T, Roth J, Clancy R (2008) Phagocyte-specific S100 proteins are released from affected mucosa and promote immune responses during inflammatory bowel disease. *J Pathol* 216: 183-192. [IF 5,423]
21. Flöel A, Vomhof P, Lorenzen A, Rösser N, Breitenstein C, Knecht S (2008) Levodopa improves skilled hand functions in the elderly. *Eur J Neurosci* 27: 1301-1307. [IF 3,673]
22. Flöel A, Witte AV, Lohmann H, Wersching H, Ringelstein EB, Berger K, Knecht S (2008) Lifestyle and memory in the elderly. *Neuroepidemiology* 31: 39-47. [IF 2,203]
23. Fonagy A, Marco H, König S, Gäde G (2008) Biological activity and identification of neuropeptides in the neurosecretory complexes of the cabbage pest insect *Mamestra brassicae* (Noctuidae; Lepidoptera). *Acta Biologica Hungarica* 59: 384-402. [IF 0,447]
24. Freitag CM, Konrad C, Habenlen M, Kleser C, von GA, Reith W, Troje NF, Krick C (2008) Perception of biological motion in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 46: 1480-1494. [IF 3,630]
25. Gess B, Kleffner I, Halfter H, Wood, Young P, Wanner I (2008) Inhibition of N-cadherin and β -catenin function reduces axon-induced Schwann cell proliferation. *J Neurosci Res* 86: 797-812. [IF 3,268]
26. Goebeler V, Poeter M, Zeuschner D, Gerke V, Rescher U (2008) Annexin A8 regulates late endosome organization and function. *Mol Biol Cell* 19: 5267-5278. [IF 6,028]
27. Grote-Wessels S, Baba HA, Boknik P, El Armouche A, Fabritz L, Gillmann HJ, Kucerova D, Matus M, Müller FU, Neumann J, Schmitz M, Stümpel F, Theilmeier G, Wohlschlaeger J, Schmitz W, Kirchhefer U (2008) Inhibition of protein phosphatase 1 by inhibitor-2 exacerbates progression of cardiac failure in a model with pressure overload. *Cardiovasc Res* 79: 464-471. [IF 6,127]
28. Harzheim D, Pfeiffer KH, Fabritz L, Kremmer E, Buch T, Waisman A, Kirchhof P, Kaupp UB, Seifert R (2008) Cardiac pacemaker function of HCN4 channels in mice is confined to embryonic development and requires cyclic AMP. *EMBO J* 27: 692-703. [IF 8,662]
29. Hasenkamp S, Telgmann R, Staessen JA, Hagedorn C, Dördelmann C, Bek M, Brand-Herrmann SM, Brand E (2008) Characterization and functional analyses of the human G protein-coupled receptor kinase 4 gene promoter. *Hypertension* 52: 737-746. [IF 7,194]

30. 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 10,896]
31. Hsu H-H, Hoffmann S, Endlich N, Velic A, Schwab A, Weide T, Schlatter E, Pavenstädt H (2008) Mechanisms of angiotensin II signaling on cytoskeleton of podocytes. *J Mol Med* 86: 1379-1394. [IF 4,820]
32. Kessler T, Mohr M, Müller-Tidow C, Krug U, Brunnberg U, Mohr B, Schliemann C, Sauerland C, Serve H, Büchner T, Berdel WE, Mesters RM (2008) Amsacrine containing induction therapy in elderly AML patients: comparison to standard induction regimens in amatched-pair analysis. *Leuk Res* 32: 491-494. [IF 2,561]
33. König S (2008) Target coatings and desorption surfaces in biomolecular MALDI-MS. *Proteomics* 8: 706-714. [IF 5,479]
34. König S, Pallast S, Hasche A, Krieglstein J, Klumpp S (2008) Detection of ATP-binding to growth factors. *JASMS* 19: 91-95. [IF 3,664]
35. König S, Mehlich A-M, Ackermann D, Hamid ME, Saeed NS, Mukhtar M, El Hassan M (2008) Homologous housekeeping proteins in Nocardia – The NoDaMS proteomic database. *Front Biosci* 13: 842-855. [IF 2,989]
36. Konrad C, Engelen A, Schoning S, Zwitserlood P, Jansen A, Pletzi-ger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Luders E, Greb RR, Heindel W, Arolt V, Kugel H (2008) The functional anatomy of semantic retrieval is influenced by gender, menstrual cycle, and sex hormones. *J Neural Transm* 115: 1327-1337. [IF 2,672]
37. Levkau B, Schäfers M, Wohlschlaeger J, von Wnuck Lipinski K, Keul P, Hermann S, Kawaguchi N, Kirchhof P, Fabritz L, Stypmann J, Stegger L, Flögel U, Schrader J, Fischer J, Hsieh P, Ou Y-L, Mehrhof F, Tiemann K, Ghanem A, Matus M, Neumann J, Heusch G, Schmid KW, Conway EM, Baba HA (2008) Survivin determines cardiac function by controlling total cardiomyocyte number. *Circulation* 117: 1583-1593. [IF 12,755]
38. Liuzzi G, Ellger T, Flöel A, Breitenstein C, Jansen A, Knecht S (2008) Walking the talk - speech activates the leg motor cortex. *Neuropsychologia* 46: 2824-2830. [IF 3,630]
39. Mellmann A, Lu S, Karch H, Xu JG, Harmsen D, Schmidt MA, Bielazewska M (2008) Recycling of Shiga toxin 2 genes in sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:NM. *Appl Environ Microbiol* 74: 67-72. [IF 4,004]
40. Meuth SG, Herrmann AM, Ip CW, Kanyshkova T, Bittner S, Weis- haupt A, Budde T, Wiendl H (2008) The two-pore domain potassium channel TASK3 functionally impacts glioma cell death. *J Neurooncol* 87: 263-270. [IF 1,856]
41. Müsken A, Bielazweska 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 4,004]
42. Pauli EK, Schmolke M, Viemann D, Roth J, Bode JG, Ludwig S (2008) Influenza A virus inhibits type I IFN signaling via NF- κ B dependent induction of SOCS-3 expression. *PLOS Pathogens*, 4: e1000196. [IF 9,336]
43. Raberg, M, Reinecke, F, Reichelt, R, Malkus, U, König, S, Pötter, M, Fricke, WF, Pohlmann, A, Voigt, B, Hecker, M, Friedrich, B, Bowien, B, Steinbüchel, A (2008) *Ralstonia eutropha* H16 changes flagellation according to nutrient supply and state of poly(3-hydroxybutyrate) accumulation. *Appl Environ Microbiol* 74: 4477-4490. [IF 4,004]
44. Reissner C, Klose M, Fairless R, Missler M (2008) Mutational analysis of the neurexin/neuroigin complex reveals essential and regulatory components. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 15124-15129. [IF 9,598]
45. Rescher U, Ludwig C, Konietzko V, Kharitonov A, Gerke V (2008) Tyrosine phosphorylation of annexin A2 regulates Rho-mediated actin rearrangement and cell adhesion. *J Cell Sci* 121: 2177-2185. [IF 6,383]
46. Roosterman D, Brune NE, Kreuzer OJ, Feld M, Pauser S, Zarse K, Steinhoff M, Meyerhof W (2008) Intracellular degradation of somatostatin-14 following somatostatin-receptor3-mediated endocytosis in rat insulinoma cells. *FEBS J* 275: 4728-4739. [IF 3,396]
47. Roosterman D, Kempkes C, Cottrell GS, Padilla BE, Bunnett NW, Turck CW, Steinhoff M (2008) Endothelin-converting enzyme-1 degrades internalized somatostatin-14. *Endocrinology* 149: 2200-2207. [IF 5,045]
48. Rose K, Schröer U, Volk GF, Schlatt S, König S, Feigenspan A, Thanos S (2008) Axonal regeneration in the organotypically cultured monkey retina: Biological aspects, dependence on substrates and age-related proteomic profiling. *Restor Neurol Neurosci* 26: 249-266. [IF 1,415]
49. Schneckenburger J, Schick V, Krüger B, Manitz MP, Sorg C, Nacken W, Kerkhoff C, Kahlert A, Mayerle W, Domschke W, Lerch MM (2008) The calcium binding protein S100A9 is essential for pancreatic leukocyte infiltration and induces disruption of cell-cell contacts. *J Cell Physiol* 216: 558-567. [IF 3,643]
50. Schnöckel U, Reuter S, Stegger L, Schlatter E, Schäfers KP, Hermann S, Schober O, Gabriëls G, Schäfers M (2008) Dynamic 18F-fluoride small animal PET to noninvasively assess renal function in rats. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 35: 2267-2274. [4,101]
51. Schweppe CH, Bielazewska M, Pohlentz G, Friedrich AW, NBüntemeyer H, Schmidt MA, Kim KS, Peter-Katalinic J, Karch H, Müthing J (2008) *Glycoconj J* 25: 291-304. [IF 1,602]
52. Scobioala S, Klocke R, Kuhlmann M, Tian W, Hasib L, Milting H, Eisenacher M, El-Banayasy A, Tenderich G, Schmidt O, König S, Michel G, Breithardt G, Nikol S (2008) Up-regulation of nestin in the infarcted myocardium potentially indicates differentiation of resident cardiac stem cells into various lineages including cardiomyocytes. *FASEB J* 22: 1021-1031. [IF 6,791]
53. Semmler A, Hermann S, Mormann F, Weberpals M, Paxian SA, Okulla T, Schäfers M, Kummer MP, Klockgether T, Heneka MT (2008) Sepsis causes neuroinflammation and concomitant decrease of cerebral metabolism. *J Neuroinflammation*. 15:38. [Kein IF]
54. Staessen JA, Kuznetsova T, Zhang H, Maillard M, Bochud M, Hassenkamp S, Westerkamp J, Richart T, Thijs L, Li X, Brand-Herrmann SM, Burnier M, Brand E (2008) Blood pressure and renal sodium handling in relation to genetic variation in the DRD1 promoter and GRK4. *Hypertension* 51: 1643-1650. [IF 7,194]
55. Stefansson K, Brattsand M, Roosterman D, Kempkes C, Bocheva G, Steinhoff M, Egelrud T (2008) Activation of proteinase-activated receptor-2 by human kallikrein-related peptidases. *J Invest Dermatol* 128: 18-25. [IF 4,829]
56. Stelljes M, Hermann S, Albring J, Köhler G, Löffler M, Franzius C, Poremba C, Schlösser V, Volkmann S, Opitz C, Bremer C, Kucharzik T, Silling G, Schober O, Berdel WE, Schäfers M, Kienast J (2008) 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. [10,896]
57. Stukenborg JB, Wistuba J, Luetjens CM, Abu Elhija M, Huleihel M, Lunenfeld E, Gromoll J, Nieschlag E, Schlatt S (2008) Co-culture of spermatogonia with somatic cells in a novel three-dimensional Soft-Agar-Culture-System. *J Androl* 29: 312-329. [IF 2,327]
58. Tickenbrock L, Hehn S, Sargin B, Evers G, Nagaruri Gonchi PR, Choudhary C, Berdel WE, Müller-Tidow C (2008) Activation of Wnt signaling in cKit-ITD mediated transformation and imatinib sensitivity in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol* 88: 174-180. [IF 1,491]

59. Tickenbrock L, Hehn S, Sargin B, Choudhary C, Bäumer N., Bürger H, Schulte B, Müller O, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2008) Activation of Wnt signalling in acute myeloid leukemia by induction of Frizzled-4. *Int J Oncol* 33: 1215-1221. [IF 2,295]
60. van Lent PL, Grevers LC, Blom AB, Arntz OJ, van de Loo FA, van der KP, bdollahi-Roodsaz S, Srikrishna G, Freeze H, Sloetjes A, Nacken W, Vogl T, Roth J, van den Berg WB (2008) Stimulation of chondrocyte-mediated cartilage destruction by S100A8 in experimental murine arthritis. *Arthritis Rheum* 58: 3776-3787. [IF 7,677]
61. Varga G, Ehrchen J, Tsianakas A, Tenbrock K, Rattenholl A, Seeliger S, Mack M, Roth J, Sunderkoetter C (2008) Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory monocyte subset in mice that resembles myeloid-derived suppressor cells. *J Leukoc Biol* 84: 644-650. [IF 4,128]
62. von Wallbrunn A, Waldeck J, Hoeltke C, Zühlsdorf M, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2008) In vivo optical imaging of CD13/APN - expression in tumor xenografts. *J Biomed Opt* 13: 011007. [IF 3,084]
63. Waldeck J, Häger F, Hölte C, Lanckohr C, von Wallbrunn A, Torsello G, Heindel W, Theilmeier G, Schäfers M, Bremer C (2008) Fluorescence reflectance imaging of macrophage-rich atherosclerotic plaques using an alphavbeta3 integrin-targeted fluorochrome. *J Nucl Med* 49: 1845-1851. [IF 5,915]
64. Wall A, Persigehl T, Hauff P, Licha K, Schirner M, Müller SA, von Wallbrunn A, Matuszewski L, Bremer C (2008) Differentiation of angiogenic burden in human breast cancer xenografts using a new perfusion type optical contrast agent (SIDAG). *Br Ca Res* 10: R23. [IF 4,371]
65. Westermann D, Mersmann, J, Melchior A, Petrik C, Freudenberger T, Lettau O, Schaefer L, Lüllmann-Rauch R, Jacoby C, Schrader J, Brand-Herrman SM, Young MF, Levkau B, Babba H, Unger T, Zacharowski K, Tschöpe C, Fischer JW (2008) Biglycan is required for adaptive remodelling after myocardial infarction. *Circulation* 117: 1269-1276. [IF 12,755]
66. Westphal S, Luger 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* 172: 671-680. [IF 5,487]
67. Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Fruhwald MC, Dassmann S, Pham TH, Roth J, Foell D (2008) S100A12 is a novel molecular marker differentiating systemic-onset juvenile idiopathic arthritis from other causes of fever of unknown origin. *Arthritis Rheum* 58: 3924-3931. [IF 7,677]



Medizinische Fakultät
der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekanat
Domagkstraße 3
48149 Münster

Adresse des IZKF:
Domagkstraße 3
48149 Münster