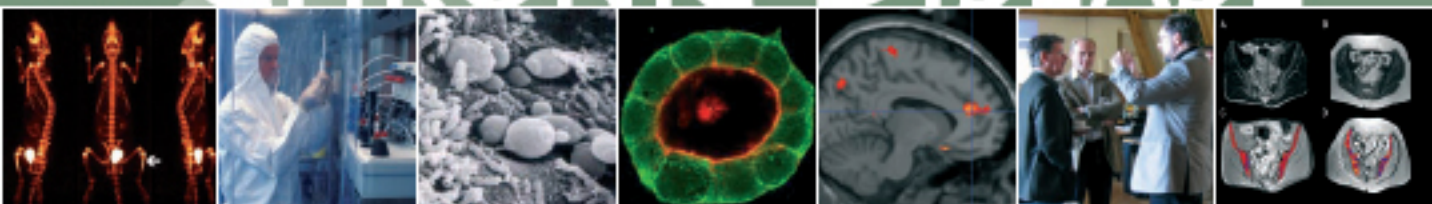


CHRONIC DISEASE



Progress Report 2009

Interdisziplinäres Zentrum
für Klinische Forschung
der Medizinischen Fakultät Münster

Progress Report 2009

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

Dr. rer.nat. Rita Naskar

Wissenschaftliche Referentin

Umschlagentwurf

Living Page, Münster

Herstellung ZEITDRUCK, Lippstadt

Auflage 200

Mai 2010

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 2009	6
1.	Projektübersichten 2009	9
2.	Neue Forschungsvorhaben ab 2010	11
C.	Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung	15
1.	Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion	15
	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>	15
	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>	16
	Schu1/031/07 – E. Schulze-Bahr <i>Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes</i>	17
	Keh1/037/07 – B.E. Kehrel, A. Uekötter <i>Candida-Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel</i>	18
	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>	20
	Pa1/011/08 – H. Pavenstädt <i>Die Rolle des Chemokinrezeptors CCR10 für die Struktur und Funktion der arterieller Gefäße</i>	22
	Ru1/022/08 – F. Rutsch <i>Genetische Mechanismen der arteriellen Kalzifikation</i>	22
	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>	23
2.	Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung	25
	Fö2/005/06 – D. Föll, D. Viemann <i>Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung</i>	25
	Ro2/012/06 – J. Roth <i>Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen</i>	26
	Ge2/017/06 – V. Gerke <i>Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen</i>	27
	Lud2/032/06 – S. Ludwig <i>Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA-Viren</i>	28
	Si2/039/06 – B. Löffler, G. Peters <i>Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen</i>	29
	Pap2/003/07 – T. Pap <i>Regulation der Apoptose in synovialen Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis (RA) durch den Gewebsinhibitor von Metalloproteinasen TIMP-3</i>	30
	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>	34

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 spermatogonialer Stammzellen zum Zellersatz im Hoden und Knochenmark</i>	36
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>	37
Me2/023/08 – A. Mellmann, H. Karch <i>Mobilität und Dynamik der Pathogenitätsdeterminanten von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) im Infektionsverlauf</i>	38
SchMA2/027/08 – M.A. Schmidt <i>Probiotische Bakterien und die gastrointestinale Barriere: Zielstrukturen und molekulare Reparaturmechanismen</i>	39
Schw2/030/08 – A. Schwab <i>Kalziumkanäle als Mechanosensoren in wandernden Zellen</i>	40
Vo2/014/09 – Th. Vogl <i>Neue Strategien zur Sepsistherapie - Charakterisierung der pro-inflammatorischen Mechanismen von MRP8 und MRP14</i>	41
Schä2/020/09 – M. Schäfers, L. Sorokin, K. Kopka <i>Molekulare Bildung aktivierter Matrixmetalloproteinasen (MMPs) bei Enzephalomyelitis</i>	42
Hei2/022/09 – C. Heilmann <i>Molekulare Charakterisierung des SasC-vermittelten Mechanismus der Zellaggregation und Biofilmbildung bei Staphylococcus aureus</i>	43
Kah2/024/09 – B. C. Kahl <i>In vivo Evolution von Staphylococcus aureus während der chronischen Atemwegsinfektion von Mukoviszidose (CF)-Patienten</i>	44
Eb2/028/09 – K. Ebnet <i>Regulation der endothelialen Membranpolarität durch den VE-cadherin - Par Komplex</i>	45
3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems	46
Pan3/008/07 – C. Pantev, K. Domschke <i>Integration magnetoenzephalographischer (MEG) und funktionell magnetresonanztomographischer (fMRT) Untersuchungen somatosensorischer Perzeption und exekutiver Kontrollfunktionen in Abhängigkeit vom serotonergen und dopaminergen System</i>	46
Floe3/004/08 – A. Flöel, IZKF-Vorstand <i>Gen-Umwelt-Interaktionen: Wie beeinflussen genetische Präpositionen und individuelle Lebensgewohnheiten die Gedächtnisleistungen im Alter?</i>	47
Mi3/025/08 – M. Missler <i>Störungen der Synapsenfunktion als potentielle Ursache autistischer Erkrankungen: Rolle der Neurexophilinen in der lokalen Regulation von Neurotransmission</i>	48
Tha3/002/09 – S. Thanos <i>Neue neuroregenerative Strategien bei Verletzung des N. opticus in vivo: Einsatz von embryonalen neuronalen Vorläuferzellen</i>	49
Stei3/034/09 – M. Steinhoff, Th. A. Luger <i>Bedeutung von Zytokin Rezeptoren im sensorischen Nervensystem: Zelluläre Kommunikation des neuronalen Interleukin-31 RA mit Ionenkanälen bei Entzündung und Schmerz</i>	50
D. Nachwuchsförderung	52
1. Forschungsgruppen des IZKF	52
FG 4 – C. Konrad <i>Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen</i>	52

FG6 – C. Lohr <i>Intrazelluläre Calciumdynamik und ihre Rolle bei der axonwachstumsfördernden Wirkung von olfaktorischen Hüllgliazellen</i>	54
2. Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst	56
3. Diplomarbeiten, Dissertationen und Habilitationen des Jahres	57
E. IZKF Core Units – Service für die Forschung	64
IFG – Integrierte Funktionelle Genomik	64
TRAM – Transgene Tiermodelle	66
CarTel – Elektrophysiologische Funktion des Kleintierherzens	67
ECHO – Kleintierultraschall: Phänotypisierung, Funktionsdiagnostik und ultraschallgesteuerte Therapie	68
SmAP – Kleintier PET Plattform für molekulare Bildgebung	69
OPTI – Optische Bildgebung zur funktionellen und molekularen in vivo Diagnostik	71
IZKF Gerätepool	72
F. Geschäftsbericht des IZKF Münster – Scientific Office	75
Forschungsfinanzierung	75
Technologieverwertung, Patente/Lizenzen	75
Einwerbung qualifizierter Drittmittel	76
Forschungs-Output	82
Personal, Struktur, Organisation	82
Satzung des IZKF Münster	86
G. Publikationsverzeichnis 2009	88

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. Den Wissenschaftlern war es freigestellt, den Bericht auf Englisch oder auf Deutsch zu verfassen.

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

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

Abkürzungen

k.A. Keine Angabe
N.D. Not determined
BW Bewilligung
TV Teilvorhaben

› A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster

Das Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF) Münster fördert seit 1996 exzellente Forschungsprojekte in der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster. Die Qualitäts- und Ergebnisorientierung der aufgelegten Förderinstrumente sowie die Einbeziehung von ‚Peer-Review‘-Verfahren zur Evaluierung der geförderten Forschungsprojekte ermöglichen eine nachhaltige und effiziente Förderung der Wissenschaftler mit Katalysatorfunktion für innovative, international anerkannte Forschung in der Medizinischen Fakultät.

Obwohl die klinische Relevanz des Forschungsthemas bei der Auswahl der Projekte stets zu berücksichtigen ist, zeigt sich seit langem eine deutliche Tendenz zur Bearbeitung eher Grundlagenorientierter Themenbereiche, aus denen naturgemäß auch meist die wichtigsten Innovationen stammen. Um der klinischen, direkt Patienten-zentrierten Forschung größeren Raum zu geben, hat der Vorstand im vergangenen Jahr daher zum ersten Mal ein neues Fördermodul ausgeschrieben und vergeben, das gezielt ‚investigator-driven studies‘ ansprechen sollte. Deren Anteil soll sich durch diesen Anreiz des IZKF deutlich erhöhen. Daher wird es auch weiterhin neben der Förderung von Forschungsprojekten auch einzelne spezifisch ausgewählte ‚Clinical Research Awards‘ geben.

Das vor zwei Jahren neu etablierte Bonusprogramm des IZKF für die erfolgreiche Überführung intern geförderter Vorhaben in externe Finanzierung zeigt eine wichtige Entwicklung auf. Mittlerweile werden durchschnittlich 6 von 10 Forschungsprojekte pro Jahr bei der DFG zur Beantragung eines Normalverfahrens eingereicht. Knapp 80% der Anträge wurden bisher positiv beschieden.

Neben der Projektförderung besteht ein Hauptziel in der Entwicklung geeigneter Maßnahmen zur Nachwuchsförderung und deren bedarfsgerechter Umsetzung. 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 weniger attraktiv geworden. 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 Problematik im Jahr 2010 vorrangig widmen, um eine attraktive Lösung für den medizinischen Nachwuchs aus dem Innenraum zu finden. Die externe Bewerberlage hatte sich seit der bundesweiten Bewilligung der Exzellenzcluster dramatisch verschärft. Hier gilt es mehr denn je, kreative Lösungen für klinische Nachwuchsgruppen zu finden.

Nach einer Neustrukturierung der Technologieplattform des IZKF im Jahr 2008 komplettieren nun seit 2009 zwei weitere Servicegruppen den Bereich der molekularen Bildgebung: die Core Unit ECHO für Kleintierultraschall und die Core Unit OPTI für optische Kleintier-Bildgebung. Die technologische Spezialisierung mit höchstem methodischen Standard ermöglicht es allen Wissenschaftlern an der Medizinischen Fakultät, auch mit einem geringen Forschungsbudget modernste Analyseverfahren und Bildgebungstechnologie zu verwenden.

Unter dem gemeinsamen Leitthema des IZKF Münster ‚Die Chronische Krankheit‘ / ‚Chronic Disease‘ arbeiteten im Berichtsjahr 2009 Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät in 32 Forschungsvorhaben im Rahmen der Projektförderung, 2 Forschungsgruppen im Rahmen der Nachwuchsförderung und 6 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 informiert über den Stand der Forschung in den aktuellen Forschungsprojekten und die strukturellen Neuerungen aus dem Jahr 2009.



Prof. Dr. med. Georg Peters

(Vorsitzender des IZKF Münster)

› B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2009

Projektförderung des IZKF Münster

Seit dem Jahr 2005 führt das IZKF ein jährliches Begutachtungsverfahren in der Projektförderung durch. Dieses ermöglicht es, im Rahmen der vorhandenen Ressourcen ungefähr 10 neue Forschungsvorhaben pro Jahr aufzunehmen. 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 Berichtsjahr 2009 konnten aufgrund der festgelegten Förderkriterien 11 neue Forschungsprojekte in die Förderung ab Januar 2010 aufgenommen werden. Hierbei wurde der Forschungsschwerpunkt 2 um 8 neue Forschungsvorhaben ergänzt, der Forschungsschwerpunkt 3 erhielt drei neue Vorhaben. Darüber hinaus wurden 5 Projekte nach Einreichen eines DFG-Antrages um 10 Monate im Rahmen der Überbrückungsfinanzierung des IZKF-Bonusprogramms (s.u.) verlängert.

Der Schwerpunkt 1 *„Kardiovaskuläre Signaltransduktion“* setzt sich im Berichtsjahr aus 8 Teilvorhaben zusammen, enthält jedoch im Jahr 2010 nur noch 5 Forschungsvorhaben, die alle Ende des Jahres auslaufen. Sie befassen 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. In drei Forschungsvorhaben wird nach einer genetischen Ursache mit direktem Krankheitsbezug gesucht.

Die Entzündungsforschung ist bereits seit Gründung des IZKF hinreichend als starke Forschungsrichtung an der Medizinischen Fakultät etabliert und ist in den letzten Jahren beständig gewachsen. Daher stellt der Schwerpunkt 2 des IZKF *„Molekulare Aspekte der Entzündung“* die größte Gruppe mit 20 geförderten Projekten im Berichtsjahr. Die Themen umfassen die komplexen Zusammenhänge der molekularen Grundlagen der Entzündung, aber auch therapeutische Möglichkeiten bei entzündlichen Organerkrankungen. Das Projekt Raz2/029/09 wurde nicht begonnen.

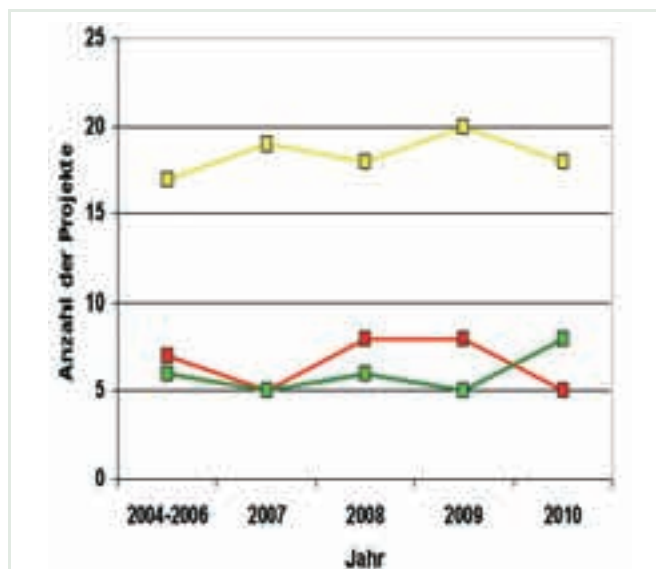


Abbildung 1: Entwicklung der Forschungsschwerpunkte in den letzten 5 Jahren

Die Forschungsprojekte des Schwerpunkts 3 *„Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems“* konzentrieren sich inhaltlich auf zwei Richtungen, (a) kognitive Studien zum Vergleich normaler und psychopathologischer Prozesse, (b) molekulare und pathophysiologische Vorgänge bei verschiedenen Erkrankungen des Nervensystems. Die Kontinuität des Forschungsschwerpunktes hat sich in den letzten Jahren mit wenigen geförderten, aber sehr guten Projekten gezeigt. Im Jahr 2010 setzt sich der Neuro-Schwerpunkt erstmals als zweitgrößter Forschungsschwerpunkt des IZKF durch.

Clinical Research Awards des IZKF

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass einige sehr gute Projektvorschläge mit direktem klinischen Bezug vom Forschungsrat nicht zur Vollantragstellung aufgefordert werden können, weil die Voraussetzungen der Antragsteller im Bereich Drittmittelförderung nicht erfüllt werden. Gleichzeitig können die klinisch tätigen Wissenschaftler für diese Themenbereiche keine DFG-Förderung erhalten. Daher hat sich der IZKF-Vorstand zur Entwicklung eines Projektmoduls mit direktem klinischen Bezug entschlossen. Dieses war auch vom Wissenschaftlichen Beirat anlässlich der letzten Begutachtung empfohlen worden. Die *„Research Proposals“* für die erstmals neu ausgeschriebenene Clinical Research Awards orientieren sich eng an den Vorgaben der DFG für die Beantragung klinischer Forschungsprojekte. Ausschlaggebend für die Aufforderung zum Vollantrag ist auch hierbei ausschließlich die wissenschaftliche Qualität der geplanten Forschungsarbeiten. Das Auswahlverfahren wird analog zur Projektförderung durchgeführt.

In der Bewerbungsrunde 2009 wurden zwei interdisziplinäre Forschungsansätze mit direktem Patientenbezug durch den externen Wissenschaftlichen Beirat ausgewählt. Das Forschungsprojekt CRA01/09 Nowak-Göttl / Berger (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin und Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin) befasst sich mit der Identifizierung genetischer Risikofaktoren und Assoziationen bei Schlaganfall- und Thrombosepatienten im Kindesalter. Dieses Projekt soll in einem Familien-basierten Ansatz das Verständnis der pathogenetischen Rolle verschiedener genetischer Veränderungen klären.

Die Ziele des zweiten Clinical Research Awards (CRA03/09 Zitzmann / Tüttelmann; Centrum für Reproduktionsmedizin und Institut für Humangenetik) liegen in der Erforschung der Risikofaktoren und Bestimmung des klinischen Status von Patienten mit dem Klinefelter-Syndrom, einer nicht seltenen genetischen Erkrankung bei Männern. Für beide Forschungsansätze sind entsprechende Patientenkohorten in Münster vorhanden. Aufgrund des thematischen Zusammenhangs werden beide dem Forschungsschwerpunkt 1 zugeordnet.



Abbildung 2: (v.l.) Prof. Berger, Prof. Nowak-Göttl, Prof. Zitzmann und Dr. Tüttelmann (nicht im Bild) erhielten die ersten beiden CRA-Forschungsprojekte.

Steigerung der Drittmiteinnahmen

Die Strategie des IZKF Münster, möglichst viele der nach dem Peer-Review-Auswahlverfahren als sehr gut und förderungswürdig eingestuften Forschungsprojekte einer externen Förderung durch die DFG zuzuführen, trägt mittlerweile Früchte. Seit der Einführung des IZKF-Bonusprogramms im Jahr 2007 haben es 11 von 14 Projektleiterteams geschafft, das IZKF-geförderte Forschungsvorhaben erfolgreich in eine DFG-Sachbeihilfe zu überführen. Dieses bedeutet eine Erfolgsquote von 79% und eine Steigerung der über das IZKF erworbenen DFG-Mittel gegenüber 2007 um 34%. Das IZKF erkennt die notwendige Motivation mancher Arbeitsgruppen zur Beantragung der Fördermittel als wichtiges und nachhaltiges Instrument zur Wettbewerbssteigerung innerhalb der Fakultät, zur Steigerung des Renommées einzelner Arbeitsgruppen und Institutionen und letztlich auch zur Sicherung des Status der Medizinischen Fakultät als leistungsstärkste Fakultät in Nordrhein-Westfalen.

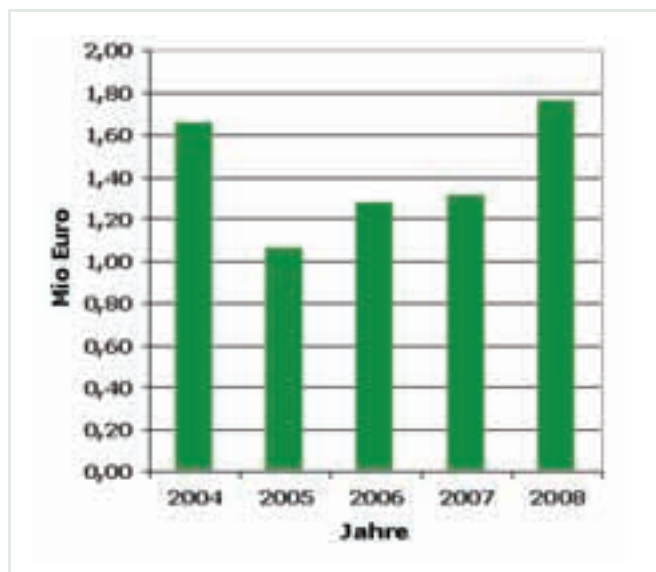


Abbildung 3: Einwerbung von DFG-Sachbeihilfen durch Mitglieder des IZKF (verausgabte Mittel in Mio Euro). Der starke Einbruch der DFG-Mittel im Jahr 2005 resultierte aus zahlreichen Wegberufungen der Projektleiter.

Konzeptentwurf Nachwuchsförderung 2009

Die Nachwuchsförderung stellt seit Beginn des IZKF Münster im Gesamtkonzept die zweite wichtige Säule dar. Die Zielsetzung nach §1 (4) der Satzung ist sowohl die Förderung unabhängiger Nachwuchsgruppen als auch die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses innerhalb der bewilligten Forschungsprojekte des Zentrums. Sie wird ausgehend von den Vorgaben des BMFT im Jahr 1993 regelmäßig den wachsenden Anforderungen in unserer Fakultät angepasst. Bisher wurden die Leitungspositionen für die Nachwuchsgruppen nach externer internationaler Ausschreibung mit einem exzellent ausgewiesenen Wissenschaftler in dem jeweils ausgeschriebenen Themenbereich besetzt. In den letzten Jahren ist feststellbar, dass eine kompetitive Besetzung international ausgeschriebener Nachwuchsgruppenleiter-Positionen nicht mehr zielführend ist. Daher wurde 2009 ein Konzeptentwurf für die Einrichtung interner Nachwuchsgruppen verabschiedet und zur Ausschreibung gebracht. Kern des Entwurfs war die Bedingung, dass für die Projektleitung ein exzellent ausgewiesener jüngerer Mediziner bzw. eine Medizinerin gesucht wird, der oder die DFG-fähig und noch nicht habilitiert ist. Unter der

geringen Bewerberzahl fand sich keiner, der diesen Vorbedingungen genügte. Eine weitere Anpassung des Nachwuchskonzeptes wird nach Analyse der Ergebnisse notwendig und in 2010 umgesetzt. Dieses wird auch das Rotationsstellenprogramm betreffen.

Informations-Broschüre über die Core Units in der Technologieplattform

Gemäß den Empfehlungen des Wissenschaftlichen Beirates hat das IZKF im Berichtsjahr 2009 die Professionalisierung des Managements der Core Units des IZKF vorangetrieben. Neben der zentralen Erfassung von Aufträgen und deren Abrechnung wurde auch die Außendarstellung verbessert. In einer Informationssammelmappe stellen sich die einzelnen Core Units mit den angebotenen Methoden und Technologien umfassend vor. Seit Januar 2009 haben die Core Units ECHO (Prof. Tiemann) und OPTI (Prof. Bremer) die Arbeit aufgenommen und verstärken den bildgebenden Bereich der Technologieplattform. Diese herausragende Kombination modernster Technologien und Methoden stellt sich zunehmend als Standortvorteil für Münster heraus, von dem nicht nur junge, ambitionierte Wissenschaftler mit geringem eigenen Forschungsbudget profitieren. Für das Jahr 2010 wird eine weitere Ergänzung nach langer Vorbereitungsphase umgesetzt. In das zur Zeit im Umbau befindliche Haus Rosenbach wird im April ein Kleintier-MRT einziehen. Die entsprechende Core Unit SAMRI, geleitet von Prof. Faber (Institut für Klinische Radiologie), wurde bereits bewilligt.

Veranstaltungen im Jahr 2009

Bereits zum sechsten Mal fand im November 2009 die "Münster Conference on Single Cell and Molecule Analysis" statt, die sich traditionell mit den neuesten Methoden der Einzelzellanalyse und Nananalytik befasst. Die Konferenz wurde in Zusammenarbeit mit dem Max-Planck-Institut in Münster in dessen Räumlichkeiten abgehalten und fand eine ausgezeichnete Resonanz. Von den 116 angemeldeten Teilnehmern kamen 12 aus anderen Teilen Europas bzw. den USA. Hervorzuheben ist auch das gestiegene Interesse der Industrie. Prominente Hersteller analytischer Geräte oder Verbrauchsmaterialien stellten ihre neuesten Produkte vor.

Ein besonderes Augenmerk fanden in diesem Jahr fluoreszenz-basierete Methoden. Steven Vogel (National Institutes of Health, USA) stellte in seiner Keynote Lecture interessante Anwendungen solcher Technologien in der Untersuchung des molekularen Gedächtnisses vor. Weitere Vorträge befassten sich mit den Fortschritten in der hochauflösenden Mikroskopie und der Einzelmoleküldetektion. Es wurde wieder bestätigt, dass sich die biochemische und physikalische Analytik zunehmend chip-basierender Verfahren zur Erhöhung von Empfindlichkeit und Durchsatz bedient. Insbesondere neue Array-Verfahren wurden beleuchtet. Ein besonderes Highlight war die Popular Science Lecture, die in diesem Jahr vom Rechtsmedizinischen Institut der Universität organisiert wurde und sich mit der Anwendung analytischer Technologien in der Forensik auseinandersetzte.

IZKF-Lecture Gastredner im Jahr 2009:

› IZKF Lecture (Januar 2009)

Prof. Dr. Sabine Werner, Institut für Zellbiologie, ETH, Zürich, CH
„Parallels between tissue repair and cancer“

› IZKF Lecture (Juni 2009)

Peter Friedl MD, PhD, Dept. of Cell Biology, NCMLS, Radboud University of Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, NL
„Individual and collective cancer cell invasion and resistance to therapy“

Preisträger 2009

Einige Wissenschaftler (aktuell oder früher durch das IZKF gefördert) konnten sich im Jahr 2009 über Auszeichnungen, Preise und Ehrungen freuen. Der IZKF-Vorstand und die Geschäftsstelle gratulierten unter anderem:

› Prof. Dr. rer. nat. Helge Karch wurde im Juli 2009 die Ehrendoktorwürde des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen verliehen. Er erhielt die Auszeichnung „in Würdigung seiner herausragenden Leistungen als Wissenschaftler auf dem Gebiet der medizinischen Bakteriologie sowie seiner besonderen Verdienste um die Integration und Stärkung der veterinärmedizinischen Zoonoseforschung auf nationaler und internationaler Ebene“, hieß es in der Pressemitteilung der Universität Gießen.

› Dr. med. Jan Däbritz wurde für seine Forschungsarbeiten zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, die er unter anderem durch eine Freistellung im Rahmen einer IZKF-Rotationsstelle durchführen konnte, mit dem Rustgi-Award der "American Gastroenterological Association" (AGA) Foundation und einem Harald-Goebell-Stipendium der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten ausgezeichnet.

› PD Dr. med. Frank Rutsch erhielt den Adalbert-Czerny-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin in Höhe von 10.000 Euro für die Entschlüsselung einer neuen genetischen Erkrankung im Vitamin B12-Stoffwechsel.

› Herzspezialist Prof. Dr. med. Eric Schulze-Bahr wurde gemeinsam mit Prof. med. Lars Eckardt für die Forschungsarbeiten zur Ursache des plötzlichen Herztodes mit dem Förderpreis der Klüh-Stiftung in Höhe von 25.000 Euro geehrt.

› Den mit 30.000 Euro dotierten Forschungspreis 2009 der WWU erhielten Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian Pape, Dr. rer. nat. Kay Jüngling und Dr. rer. nat. Thomas Seidenbecher für ihre gemeinsamen Arbeiten zur Angstforschung.

› PD Dr. med. Katharina Domschke wurde mit dem Wissenschaftspreis des Deutschen Ärztinnenbundes und der Dr.-Grünheit-Stiftung für ihre Forschungsarbeiten zur Rolle eines Gens bei der Entstehung von Panikstörungen und Depressionen ausgezeichnet.

› Für den in den Jahren 2007 und 2008 am häufigsten in kompletter Form ausgedruckten und vermutlich genutzten Übersichtsartikel auf dem Gebiet der Hämostase und Thrombose wurden Dr. rer. nat. Kerstin Jurk und Prof. Dr. rer. nat. Beate Kehrel in Boston mit dem „Eberhard F. Mammen Excellence in Thrombosis and Haemostasis Award 2009“ geehrt.

1. Projektübersichten 2009 (* Projekte wurden in externe Finanzierung durch die DFG überführt)

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	10.10
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 / Uekötter	<i>Candida</i> -Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel	Exp. u. klin. Hämostaseologie, Med. Mikrobiologie	01.07	10.10
Bra1/001/08	Brand	Molekulargenetische Analysen zur funktionellen Bedeutung von Kandidatengen 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	12.09

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	05.09 *
Ro2/012/06	Roth	Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen	Immunologie	01.06	05.09 *
Ge2/017/06	Gerke	Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen	Med. Biochemie (ZMBE)	01.06	08.09 *
Lud2/032/06	Ludwig	Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA Viren	Mol. 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	06.09 *
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	Losser / 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	10.10
Sun2/019/07	Sunderkötter / Ehrchen	Einfluss der initialen Zytokinexpression in der Epidermis auf diespezifische Immunantwort in der experimentellen Leishmaniasis	Hautklinik	01.07	10.10
Wi2/023/07	Wistuba / Koschmieder / Gromoll	Das Potenzial spermatogonialer Stammzellen zum Zellersatz in Hoden und Knochenmark	Centrum für Reproduktionsmedizin u. Andrologie / 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	06.09*

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
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
Vo2/014/09	Vogl	Neue Strategien zur Sepsistherapie - Charakterisierung der pro-inflammatorischen Mechanismen von humanem MRP8 und MRP14	Immunologie	01.09	12.11
Schä2/020/09	Schäfers / Sorokin / Kopka	Molekulare Bildgebung aktivierter Matrixmetalloproteinasen (MMPs) bei Enzephalomyelitis	EIMI / Physiologische Chemie u. Pathobiochemie	01.09	12.11
Hei2/022/09	Heilmann	Molekulare Charakterisierung des SasC-vermittelten Mechanismus der Zellaggregation und Biofilmbildung bei Staphylococcus aureus	Med. Mikrobiologie	01.09	12.11
Kah2/024/09	Kahl	In vivo Evolution von Staphylococcus aureus während der chronischen Atemwegsinfektion von Mukoviszidose (CF)-Patienten	Med. Mikrobiologie	01.09	12.11
Eb2/028/09	Ebnet	Regulation der endothelialen Membranpolarität durch den VE-cadherin - Par Komplex	Med. Biochemie (ZMBE)	01.09	06.10

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
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	10.10
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. Molekulare Neurobiologie	01.08	12.10
Tha3/002/09	Thanos	Neue neuroregenerative Strategien bei Verletzungen des N. opticus in vivo: Einsatz von embryonalen neuronalen Vorläuferzellen	Exp. Ophthalmologie	01.09	12.11
Stei3/034/09	Steinhoff / Luger	Bedeutung von Zytokin-Rezeptoren im sensorischen Nervensystem: Zelluläre Kommunikation des neuronalen Zytokin-Rezeptors Interleukin-31 RA mit Ionenkanälen bei Entzündung und Schmerz	Hautklinik	01.09	12.11

Schwerpunkt Nachwuchsförderung: Forschungsgruppen (FG)

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projekt- beginn	Projekt- ende
FG4	Konrad	Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen	IZKF Münster, Psychiatrie u. Psychotherapie	08.03	07.09
FG6	Lohr	Intrazelluläre Calciumdynamik und ihre Rolle bei der axonwachstumsfördernden Wirkung von olfaktorischen Hüllgliazellen	IZKF Münster, Physiologie I	04.08	03.10

Technologieplattform: Core Units (CU)

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	12.11
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 2010

Teilvorhaben Za2/001/10

Die Rolle der Phospholipase C gamma (PLC γ) Isoformen in der Selektin-vermittelten Leukozytenaktivierung

A. Zarbock (Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin)

Die Rekrutierung von Leukozyten in entzündliches Gewebe ist ein komplexer Prozess. Der erste Kontakt von neutrophilen Granulozyten (PMN) mit dem Endothel wird durch Selektine und deren Rezeptoren hergestellt, gefolgt von Integrin-vermittelter Adhäsion. Während des Rollens sind PMN verschiedenen entzündlichen Mediatoren ausgesetzt, welche unterschiedliche Signalwege aktivieren können. Zusätzlich zu der Aktivierung von neutrophilen Granulozyten durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren können Integrine und

auch Selektinliganden an der Aktivierung von PMN beteiligt sein. In diesem Projekt wird mit Hilfe von Gendefizienten Mäusen und Retrovirus-Technologie untersucht, welche Phospholipase C γ Isoform an der Signalweiterleitung und Integrinaktivierung nach der Bindung an E-Selektin beteiligt ist. Das weiterführende Verständnis dieses Signalweges ist nötig, um mit therapeutischen Interventionen spezielle Moleküle und somit gezielte Entzündungsfunktionen zu blockieren, ohne jedoch andere wichtige Funktionen zu hemmen.

Teilvorhaben Ro2/004/10

Charakterisierung der molekularen Mechanismen der LPS- oder Stress-induzierten mikrobiellen Toleranz in Phagozyten

J. Roth (Institut für Immunologie)

Die Ursachen, die für die fatale Entzündung der Sepsis verantwortlich sind, sind zum Teil noch unverstanden. Nach einem initialen Stadium der Hyperinflammation kommt einem sekundären Versagen vor allem des phagozytären Systems eine entscheidende Rolle zu. Septische Reaktionen werden durch konservierte „Pathogen Associated Molecular Patterns“ (PAMP), die von spezifischen „Pattern Recognition“ Rezeptoren (PRRs) wie den „Toll-like“-Rezeptoren (TLRs) erkannt werden, ausgelöst. Verschiedene PAMPs, wie z. B. LPS, induzieren durch

eine suboptimale Stimulation bei einer wiederholten Gabe eine Toleranz von Phagozyten. Auch endogene Proteine, die im Rahmen von Stressreaktionen freigesetzt werden [„Damage Associated Molecular Patterns“ (DAMP)] können Phagozyten über PRRs aktivieren. Die Analyse der molekularen Mechanismen der Interaktion zwischen DAMP- und PAMP-abhängigen Signalwegen, die für die mikrobielle Toleranz *in vivo* verantwortlich sind, soll Gegenstand dieses Projektes sein.

Teilvorhaben Wix2/005/10

Das LIM-Domänen Protein FHL2 als neuer Regulator der zellautonomen anti-viralen Antwort

V. Wixler, C. Ehrhardt (Institut für Molekulare Virologie, ZMBE)

Um sich effizient zu vermehren, usurpiert das Influenza Virus mehrere zelluläre Signalübertragungskaskaden. Das FHL2-Protein ist als Mediator von Protein-Protein Interaktionen an der Regulation von Signalwegen und transkriptioneller Aktivität von Genen beteiligt, die für die Pathogenität von Influenza Viren von Bedeutung sind. Eigene Vorarbeiten zeigen eine gesteigerte Vermehrung von Influenza Viren in FHL2-KO Zellen und belegen gleichzeitig eine erhöhte Erkrankungsrate in FHL2 knockout Mäusen durch Infektion

mit Influenza Virus Stamm H1N1. Zudem zeigten wir, dass FHL2 ein Schlüsselmolekül für effektive Transkription des IFN β Gens ist. Aufbauend darauf wollen wir der Hypothese nachgehen, dass FHL2 ein wichtiges Molekül für die angeborene zelluläre anti-virale Antwort ist. Das Ziel dieses Vorhabens ist daher, die molekularen Mechanismen durch die das FHL2 Protein die antivirale Antwort steuert, aufzuklären. Dabei sollen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Experimente mit FHL2 wt versus KO Zellen bzw. Mäuse durchgeführt werden.

Teilvorhaben Ge2/016/10**Ca²⁺-abhängige Regulation von Membran/Zytoskelett-Interaktionen in migratorischen Leukozyten und Tumorzellen**

V. Gerke (Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE)

Gerichtete Zellmigration ist bedeutsam für die Extravasation von Leukozyten in Entzündungsherde wie auch die Metastasierung von Tumoren. Sie wird durch dynamische Wechselwirkungen zwischen der Plasmamembran und dem unterliegenden Zytoskelett gesteuert, die Zellen am Vorderende vorantreiben und am rückwärtigen Ende in die Bewegungsrichtung ziehen. Lokale Ca²⁺ Signale, die sowohl am Vorder- wie auch am Hinterende der migrierenden Zelle beobachtet werden, regulieren hierbei über Ca²⁺ Effektorproteine die relevante

Veränderungen der Zellkortexstruktur. Wir konnten mit den Ca²⁺-bindenden Proteinen S100P und S100A2 zwei dieser Effektorproteine identifizieren. Beide binden und aktivieren in Ca²⁺-abhängiger Weise das Membran-Aktin verknüpfende Protein Ezrin und stimulieren so die gerichtete Migration u.a. von Tumorzellen. Im Projekt sollen die S100-vermittelten Kortexveränderungen in migrierenden Zellen sowohl in Kultur als auch im lebenden Organismus hochauflösend dargestellt und funktionell analysiert werden.

Teilvorhaben Re2/017/10**Annexin A8 in der Pathophysiologie von Tumoren**

U. Rescher (Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE)

Der ErbRezeptor/Ras/MAP Kinase-Signalweg ist eine der wichtigsten Signalkaskaden in der Tumorgenese. Die Inaktivierung der EGFR-vermittelten Signalweiterleitung ist eng mit der Endozytose der aktivierten Rezeptoren verknüpft. Wir konnten zeigen, dass Annexin A8 wesentlich an der Kontrolle der EGFR-Aktivität beteiligt ist. Das Ausschalten von Annexin A8 führt zu einem verlangsamten Transport, geringerem Liganden-induziertem Abbau des EGFR und verlängerter EGF-induzierter Aktivierung von MAP-Kinase. Molekular ist dies ver-

mutlich über die Funktion von Annexin als F-Aktin und Phosphoinositid-bindendes Protein zu erklären, das die Nukleierung von Aktin an den späten Endosomen und damit ihre Motilität reguliert. Die Aufklärung der Funktion von Annexin A8 in der zellulären Transformation kann die Möglichkeit eröffnen, die endosomale Signalregulation von mitogenen Wachstumsfaktor-Rezeptoren selektiv zu beeinflussen und zur Identifizierung neuer Zielstrukturen in der Tumorthherapie dienen.

Teilvorhaben Goe2/023/10**Bedeutung der thrombozytären Adhäsionsrezeptoren für die akute und chronische Entzündung der Haut**

T. Görge (Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten)

Thrombozyten sind als Effektorzellen der primären Hämostase bekannt. Wesentliche Adhäsionsrezeptoren der Plättchen sind dabei der VWF-Rezeptor (GPIb α), der Fibrinogen-Rezeptor (α 2b β 3-Integrin) und die Kollagen-Rezeptoren (GPVI und α 2 β 1-Integrin). Diese Bindungspartner tragen die klassische Rezeptor-vermittelte Hämostase, deren Verständnis in den letzten Jahren in Tiermodellen bestätigt werden konnte. Darüber hinaus zeigen neuere Studien, dass Blutplättchen auch eine wesentliche Rolle bei der Entzündungsreaktion

spielen. Aktuelle Studien zeigen, dass Plättchen z.B. die Rekrutierung von Leukozyten zum Ort der Entzündung fördern (u.a. bei der Atherosklerose, Hepatitis, Stroke). Wesentliche Rolle spielen dabei thrombozytäre Adhäsionsrezeptoren. Die Rolle thrombozytärer Adhäsionsrezeptoren für die Initiation, Propagation und Resolution der kutanen Entzündung bleibt bisher unverstanden. Ihre Rolle bei der akuten und chronischen Entzündung der Haut wird in diesem Projekt untersucht.

Teilvorhaben Muth2/028/10**Interaktion von Glykosphingolipiden humaner Zellen mit Virulenzfaktoren enterohämorrhagischer Escherichia coli (EHEC)**

J. Muthing, A.W. Friedrich (Institut für Hygiene)

Enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC) verursachen schwere Durchfallerkrankungen, die hämorrhagische Kolitis und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Die Pathogenese von EHEC-Erkrankungen ist noch weitestgehend ungeklärt und eine kausale Therapie steht bisher nicht zur Verfügung. Glykosphingolipide (GSL) spielen eine zentrale Rolle beim Infektionsgeschehen von Krankheitserregern und ihren Toxinen, wobei über ihre Interaktion mit EHEC-Virulenzfaktoren bislang nur sehr wenig bekannt ist. Ziel des Vorhabens ist die

Genomweite Analyse des Interaktionsnetzes zwischen GSL und EHEC-Determinanten. Daher wollen wir diese Wechselwirkung sowie die Strukturen der beteiligten Interaktionspartner mit neu entwickelten biochemischen und biophysikalischen Techniken aufklären. Die Identifizierung GSL-spezifischer EHEC-Determinanten wird das Verständnis der Pathogenese von EHEC-Erkrankungen erweitern und kann dazu beitragen, neue Präventions- und Therapiekonzepte zu entwickeln.

Teilvorhaben Löff2/030/10**Intrazelluläre Persistenzmechanismen von *Staphylococcus aureus* durch die Bildung von höchst dynamischen Phänotypen**

B. Löffler, G. Peters (Institut für Medizinische Mikrobiologie)

S. aureus ist ein häufiges humanes Pathogen, das sowohl akute als auch chronisch rezidivierende Infektionen hervorrufen kann, die oft schwer zu therapieren sind. Der Infektionsprozess wird wesentlich durch die Expression von Virulenzfaktoren (z.B. Oberflächenproteine, Toxine) bestimmt, die es den Bakterien ermöglichen, an Gewebe zu adhären, Zellen zu zerstören und in verschiedene Arten von Wirtszellen einzudringen. Nach der akuten Infektion könnte die Wirtszellinvasion eine längere (über mehrere Wochen) intrazelluläre

S. aureus Persistenz zur Folge haben, was ein Reservoir für chronische Entzündungen darstellen könnte. Bisher wurde die intrazelluläre Persistenz hauptsächlich mit einem veränderten bakteriellen Phänotyp assoziiert, den small-colony-variants (SCVs), deren Entstehungsmechanismen noch weitgehend unbekannt sind. In diesem Projekt soll untersucht werden, durch welche Auslöser (z.B. intrazelluläres Milieu) und Mechanismen (z.B. Regulationen, Mutationen) sich SCVs bilden, persistieren und erneut Infektionen auslösen.

Teilvorhaben PaHC3/003/10**Das Neuropeptid S (NPS)-System: Eigenschaften NPS-exprimierender Neurone und Mechanismen der NPS-Rezeptorstimulation**

H.C. Pape, K. Jüngling (Institut für Physiologie I)

Das jüngst identifizierte Neuropeptid S (NPS) System repräsentiert ein Transmittersystem des Gehirns, das neurobiologisch aufgrund seines spezifisch-angstlösenden Wirkungsprofils und klinisch aufgrund einer Rezeptorvariante mit Beziehung zu Panierkrankungen von Interesse ist. Kritische synaptische Grundlagen der Wirkung von NPS und NPS-Rezeptor (NPS-R) wurden in den furchtrelevanten Schaltkreisen der Amygdala durch Vorarbeiten der Antragsteller charakterisiert. Ein weitergehendes Verständnis erfordert nun-

mehr die Charakterisierung der NPS-produzierenden Neurone im Hirnstamm, der Organisation ihrer afferenten axonalen Projektion sowie der Transduktionsmechanismen der NPS-Rs. Diese Fragen sollen in dem beantragten Vorhaben mit Hilfe von elektrophysiologischen und anatomischen Ansätzen in einer transgenen Mauslinie mit Expression eines NPS-EGFP-Konstruktes sowie zellbiologischen Ansätzen in neuronaler Zellkultur angegangen werden.

Teilvorhaben Bud3/010/10**Neue Spieler im Thalamus: Physiologische und pathophysiologische Relevanz von KCNQ-Kanälen**

T. Budde (Institut für Physiologie I)

Spannungsgesteuerte K^+ -Kanäle tragen wesentlich zur Entstehung der charakteristischen Aktivitätszustände im Thalamus bei. Aus Sicht der klassischen Thalamusphysiologie tragen hierzu allerdings nicht die KCNQ-Kanäle bei, die den sog. M-Strom (I_M) generieren und in einer Vielzahl von Neuronentypen eine zelluläre Übererregbarkeit verhindern. Vorläufige Untersuchungen deuten jedoch auf eine funktionelle Expression von KCNQ-Kanälen in thalamischen Neuronen hin. Durch die Kombination einer Reihe moderner Me-

thoden (PCR-Analysen, Antikörperfärbungen, Patch-clamp- und Feldpotentialableitungen, Ca^{2+} -Imaging, Computermodellierungen) soll daher untersucht werden, unter welchen Bedingungen der I_M einen signifikanten Einfluss auf thalamische Neuronen ausübt und welche Bedeutung dieser Strom für epileptische Entladungen und neuroinflammatorische Ereignisse im Thalamus hat. Dadurch könnten neue Konzepte zur Behandlung von Erkrankungen, die mit thalamischer Hyperaktivität einhergehen, aufgezeigt werden.

Teilvorhaben Do3/021/10**Emotionales Wortlernen als Traitmarker für Angststörungen**

C. Dobel, P. Zwanzger (Institut für Biomagnetismus und Biosignalanalyse, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie)

Lern- und Konditionierungsprozesse sowie genetische Faktoren beeinflussen die emotionale Reizverarbeitung und sind entscheidende Voraussetzungen für die Entstehung von Angststörungen. Angstpatienten verarbeiten emotionale Reize stärker, was mit dysfunktionaler neuronaler Aktivierung des präfrontalen Kortex und der Amygdala korreliert. Dieses Projekt untersucht durch implizite Lernexperimente, wie neutrale Reize eine emotionale Valenz erwerben (d.h. Wörter/Namen für Konzepte/Gesichter). Solche Reize können in großer Zahl schnell gelernt

werden, sind sozio-kommunikativ relevant und die bei der Verarbeitung und beim Lernen beteiligten neuronalen und kognitiven Netzwerke sind im Detail beschrieben. Mit aktuellen neurowissenschaftlichen Methoden können Entstehung (MEG und fMRI) und Ursachen (rTMS) der Angstsymptomatik mit hoher Präzision bei Angstpatienten und gesunden Risikopatienten verfolgt werden. Dies erlaubt die Etablierung eines kognitiv-neuronalen Traitmarkers für Angststörungen.

Clinical Research Award CRA01/09

Identifizierung genetischer Assoziationen als Ursache zerebraler thromboembolischer Gefäßverschlüsse im Kindes- und Jugendalter

U. Nowak-Göttl, K. Berger (Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin)

Genomweite Assoziationsstudien sind die Methode der Wahl, um genetische Risikofaktoren für bekannte Erkrankungen zu identifizieren: Bis heute gibt es keine solche Studien zur Erforschung zerebrovaskulärer Erkrankungen im Kindesalter [Thromboembolien, arterieller Schlaganfall, venöse zerebrale Thrombose]. Zerebrale juvenile thromboembolische Gefäßverschlüsse eignen sich hervorragend als Modellkrankheit zur Untersuchung zerebrovaskulärer Erkrankungen, da dieses Modell frei ist von Confounder-Mechanismen, wie z.B. Arteriosklerose, Niereninsuffizienz oder Diabetes mellitus. Ziel des geplanten Projektes ist die Identifizierung von genetischen Assoziationen, die das Krankheitsbild in diesen Familien verursachen. Das Projekt soll im Familienbasierenden Ansatz das Verständnis der pathogenetischen Rolle verschiedener Mutationen/Polymorphismen klären und zu einer besseren Risikostratifizierung bei Kindern mit zerebralen thromboembolischen Gefäßverschlüssen beitragen.

Spezifische Fragestellung 1: Aus bereits vorhandenen Kohorten soll in Subgruppenanalysen in separaten Familien-basierenden Fall-Kontrollstudien die Assoziation unterschiedlicher genetischer Varianten (einzelne Polymorphismen/Kombination mehrerer genetischer Risikofaktoren) mit Studienendpunkt a) „juveniler Schlaganfall“ bzw. b) juvenile zerebrale venöse Thrombose evaluiert werden. Die erhobenen Daten werden mit einer bereits typisierten Kohorte c (Schlaganfall bei jungen Erwachsenen) verglichen. Dabei ist Kohorte a) die Index-Kohorte und Kohorten b) und c) die Replikations-Kohorten von a).

Spezifische Fragestellung 2: Durchführung von Subgruppenanalysen, um Risikofaktoren/-konstellationen als mögliche Ursache für ein Rezidiv der thromboembolischen Erkrankung im Kindesalter zu evaluieren. Die erhaltenen Ergebnisse werden mit den Daten einer jungen erwachsenen Schlaganfall-Kohorte verglichen. Wir erhoffen, eine robuste genetische Assoziation für Ersterkrankung und den Verlauf zerebrovaskulärer thromboembolischer Erkrankungen im Kindesalter.

Clinical Research Award CRA03/09

Das Klinefelter-Syndrom: Bestimmen elterlicher Ursprung und genetisches Profil des überzähligen X-Chromosoms den Phänotyp, Morbidität, inflammatorischen Status und kardiovaskuläres Risiko?

M. Zitzmann, F. Tüttelmann (Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Institut für Humangenetik)

Diese Studie wird klären, ob und wie der elterliche Ursprung des X-Chromosoms das metabolische und inflammatorische Profil und damit auch den klinischen Status eines Klinefelter Patienten beeinflusst. Epigenetik und Transkriptom-Forschung sollen direkt mit dem klinischen Bild von Patienten in Verbindung gebracht werden, um die Behandlung dieser Männer zu verbessern. Das Klinefelter Syndrom ist eine der häufigsten genetischen Erkrankungen bei Männern: Es wird bestimmt durch ein überzähliges X-Chromosom, das in besonderen Regionen nicht „abgeschaltet“, sondern aktiv ist und eine normale Entwicklung zum Mann stört. Typisch für Klinefelter Patienten ist ein primärer Hypogonadismus. Dieser Testosteronmangel verstärkt die häufig beim Klinefelter Syndrom beobachteten Erkrankungen, die mit einem veränderten Entzündungsstatus vergesellschaftet sind: Diabetes mellitus Typ 2 [Insulinresistenz], kardiovaskuläre Erkrankungen und auch Infertilität. Die Unterschiede zwischen einzelnen

Patienten sind groß, einige werden bereits in ihren Teenager-Jahren klinisch auffällig, andere in der vierten Lebensdekade oder später. Da die Erkrankung durch eine Störung bei der Reifeteilung der Keimzellen entweder vom Vater oder der Mutter herrührt, ist das überzählige X-Chromosom höchstwahrscheinlich unterschiedlich genetisch aktiv und beeinflusst damit das Krankheitsbild. Es ist sehr wahrscheinlich, dass bestimmte Gene auf dem X-Chromosom entsprechend ihrer mütterlichen oder väterlichen Herkunft an- oder abgeschaltet werden. Daher sind die Hauptziele dieses Forschungsansatzes die Klärung des Ursprungs des überzähligen X-Chromosoms und Bestimmung der Methylierungs- und Expressionsmuster von Schlüsselgenen des X-Chromosoms. Diese werden in Relation zu klinischen Parametern des Metabolismus, der Inflammation und des kardiovaskulären Risikos sowie der Fertilität gesetzt, um individuelle Risiken zu erkennen und Behandlungskonzepte für Klinefelter Patienten zu entwickeln.

Core Unit SAMRI

Small Animal MRI

C. Faber (Institut für Klinische Radiologie - AG Experimentelle Magnetische Kernresonanz)

Die Kleintier-MR-Bildgebung ist heute eine aus der biomedizinischen Spitzenforschung nicht mehr wegzudenkende Methode. Mit der Bewilligung des 9,4 T Kleintier-MRT konnte die Medizinische Fakultät einen Standortnachteil gegenüber anderen führenden biomedizinisch forschenden Universitäten, die bereits über derartige Geräte verfügen, beseitigen. Um die MRT nun zum maximalen Nutzen der Wissenschaftler an der Medizinischen Fakultät einzusetzen, ist die Einrichtung einer Core Unit (CU) unabdingbar. Diese wird einerseits Routinemessungen für morphologische und funktionelle MRT (fMRT) mit hohem Durchsatz anbieten und andererseits für die Nutzer die

Möglichkeit schaffen, spezielle MR-Verfahren für die jeweiligen Anforderungen zu entwickeln, um so das Potential der Methode voll auszunutzen. Insbesondere sollen die etablierten MR-Methoden in der Tumor- und Metastasen-Detektion und -Charakterisierung, in der kardiovaskulären Bildgebung und in der neurophysiologisch motivierten fMRT an der Fakultät bereit gestellt werden. Ein Alleinstellungsmerkmal, das von der CU realisiert werden soll, ist die Infektions- und Inflammations-Bildgebung mittels MRT, die durch die Installation in einem S2-Labor und Kombination mit optischer Bildgebung national einzigartige Voraussetzungen schaffen wird.

› C. Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung

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

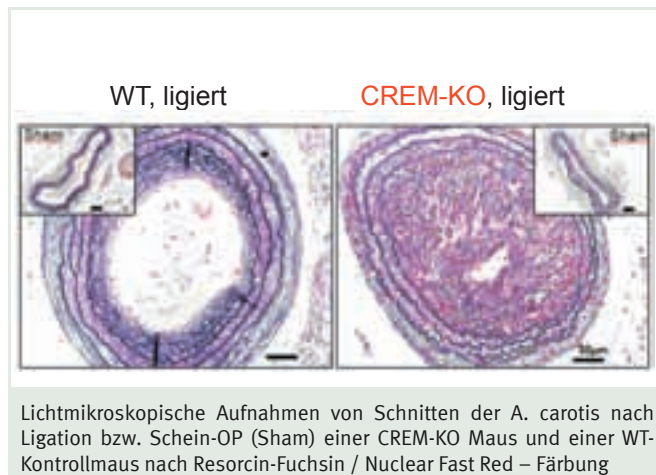
Teilvorhaben Mü1/004/07

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

F.U. Müller / W. Schmitz

Im IZKF-Projekt wurde die Relevanz der Transkriptionsfaktoren cAMP response element binding protein/modulator (CREB/CREM) und activating transcription factor 1 (ATF1) für die Regulation der vaskulären Funktion im Zusammenhang mit vaskuloproliferativen Erkrankungen anhand mehrerer Knockout-Modelle eingehend untersucht. CREB/CREM/ATF1 sind strukturell verwandt, binden als Hetero- oder Homodimere an das cAMP-responsive Element (CRE) in Promotoren regulierter Gene, und steuern als Aktivatoren oder Repressoren die Gentranskription. Die Faktoren vermitteln eine NO/cGMP-abhängige und cAMP-abhängige Genregulation, die u.a. für die Kontrolle von Apoptose und Proliferation von Bedeutung ist. Welche Rolle CREB/CREM/ATF1 für die Pathogenese gefäßproliferativer Erkrankungen und die langfristige Steuerung der vaskulären Physiologie spielen, ist allerdings noch weitestgehend unbekannt.

Einen Hauptbefund des Projektes stellt eine gesteigerte Neointima-Bildung nach Ligation der A. carotis in CREM-defizienten Mäusen (CREM-KO) im Vergleich zu Wildtyp-Kontrollen dar (Abb. 1). Des Weiteren konnte durch Einkreuzung von ApoE-defizienten Tieren und der Gabe einer fettreichen Diät eine gesteigerte atherosklerotische Plaquebildung in den CREM-KO Mäusen nachgewiesen werden. Auf zellulärer Ebene gehen diese Befunde mit einer erhöhten Proliferation primärer vaskulärer glatter Muskelzellen (VSMCs) aus Aorten von CREM-KO Mäusen nach PDGF-Stimulation einher. Die CRE-vermittelte Genexpression nach PDGF-Stimulation ist in den CREM-KO Mäusen ebenfalls erhöht. Zusammengefasst belegen diese Befunde, dass CREM eine wichtige Rolle für proliferative Erkrankungen spielt, u.a. über eine Hemmung der Proliferation von VSMCs und möglicherweise durch Repression der PDGF-abhängigen CRE-vermittelten Genexpression. Für den Transkriptionsfaktor ATF1 zeigte sich auf zellulärer Ebene eine pro-proliferative Rolle in VSMCs, deren Bedeutung für die Entwicklung gefäßproliferativer Erkrankungen untersucht wird. Insgesamt scheinen sowohl CREM als auch ATF1 eine wichtige Rolle in der Steuerung der Proliferation von VSMCs zu spielen und stellen so möglicherweise Ansatzpunkte für die pharmakologische Beeinflussung gefäßproliferativer Erkrankungen dar.



Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

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) The cyclic AMP response element modulator α suppresses CD86 expression and APC function. *J Immunol* 182: 4167-4174. [IF 6,00]

Boknik P, Grote-Wessels S, Bartscha G, Jiang M, Schmitz W, Neumann J, Müller FU, Birnbaumer L (2009) Genetic disruption of $G_{12\alpha}$ and $G_{16\alpha}$ does not abolish inotropic and chronotropic effects of M-cholinoceptor stimulation in atrium. *Br J Pharmacol* 158: 1557-1564. [IF 4,90]

Chelu MG, Sarma S, Sood S, Wang S, van Oort RJ, Skapura D, Santonastasi M, Müller FU, Schmitz W, Schotten U, Anderson ME, Valderrabano M, Dobrev D, Wehrens XHT (2009) Calmodulin kinase II mediated sarcoplasmic reticulum calcium leak promotes atrial fibrillation. *J Clin Invest* 119: 1940-1951. [IF 16,55]

Greiser M, Neuberger HR, Harks E, El-Armouche A, Boknik P, de Haan S, Verheyen F, Verheule S, Schmitz W, Ravens U, Nattel S, Allesie MA, Dobrev D, Schotten U (2009) 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 5,05]

Lewin G, Matus M, Basu A, Frebel K, Rohsbach SP, Safronenko A, Seidl MD, Stümpel F, Buchwalow I, König S, Engelhardt S, Lohse MJ, Schmitz W, Müller FU (2009) Critical role of transcription factor cyclic AMP response element modulator in β 1-adrenoceptor-mediated cardiac dysfunction. *Circulation* 119: 79-88. [IF 14,59]

Kooperationen

Prof. Dr. Simone König; IZKF CU - IFG.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W3-Ruf MLU, Halle - abgelehnt	
IZKF Publikationen		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	50.714 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2009	31.000 €
Förderdauer	01/2007-10/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	9 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Fachgebiet	Pharmakologie

Teilvorhaben Kih1/020/07 - SCHLUSSBERICHT**Aktivierung von „brain-type“ Na⁺-Kanälen im Myokard: Ein neues Wirkprinzip für positiv inotrope, nicht humanpathogene Skorionspeptide**

U. Kirchhefer / L. Fabritz

Herzinsuffizienz und ihre Folgeerscheinungen wie der plötzliche Herztod stellen heute in den westlichen Industrienationen die häufigste Todesursache dar. Bekannte positiv inotrope Substanzen verbessern bislang die Prognose nicht, weil sie u.a. den Wirkungsgrad des Herzens verschlechtern und gefährliche Kammerarrhythmien verursachen können. Klinische Studien haben gezeigt, daß die Re-Hospitalisierung nach pharmakologischer Erstbehandlung der Herzinsuffizienz sehr hoch ist. Die Identifizierung neuer positiv inotrop wirkender Pharmaka, die unabhängig von einer Stimulation des β -adrenergen Signalweges (z.B. Dobutamin, PDE-Hemmer) wirken, könnte damit neue Perspektiven in der Behandlung der Herzinsuffizienz eröffnen.

Auf der Suche nach neuen kardiotropen Wirkstoffen mit kraftsteigernden Eigenschaften rückten Peptide aus Skorpionstoxinen in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses. Diese Peptide besitzen eine Spezifität für verschiedene Isoformen spannungsabhängiger Na⁺-Kanäle, die wiederum im Myokard nachgewiesen werden konnten. So werden im Herzmuskel nicht nur die kardiale Isoform Nav1.5, sondern auch Tetrodotoxin (TTX)-sensitive „brain-type“ Na⁺-Kanäle exprimiert. Ziel des Projekts war daher die systematische Untersuchung der kardialen Wirkungen eines aus dem Gift des schwarzen jüdischen Skorpions *Buthotus judaicus* neu isolierten Polypeptids (Bj-IP). Dabei sollten in einem integrativen Ansatz die durch das Peptid aktivierte(n) Isoform(en) der TTX-sensitiven Na⁺-Kanäle im Myokard identifiziert, die dadurch angeregten intrazellulären direkten und indirekten Effekte (z.B. Kopplung von Erregung und Kontraktion, Ca²⁺-Homöostase) charakterisiert und die pharmakologischen Effekte auf Herzmuskelpräparate in verschiedenen Modellen getestet werden.

In den systematischen Untersuchungen des Projekts konnten wir zeigen, daß Bj-IP positiv inotrope Wirkungen besitzt. Ferner charakterisierten wir die funktionellen Effekte des Peptids auf zellulärer Ebene (Ca²⁺-Transienten). Wir untersuchten auch die elektrophysiologischen Wirkungen des Peptids im Vergleich zum Gesamtgift am ganzen Herzen und an Einzelzellen in enger Kooperation mit der IZKF-Core Unit „CarTel“. Auf zellulärer Ebene wurden die Effekte unter der Applikation von TTX getestet. Die Gabe von nanomolaren Konzentrationen an TTX, einem potenten Inhibitor von Na⁺-Kanälen, führte zu einer Antagonisierung des positiv inotropen Effektes. Dies ließ vermuten, daß das Polypeptid z.B. über eine Aktivierung von TTX-sensitiven „brain-type“-Na⁺-Kanälen im Herzen wirken könnte. Dazu untersuchten wir die Wirkung des Peptids auf Natriumkanäle an kortikalen Neuronen mittels „patch-clamp“-Messungen. Vergleichbare elektrophysiologische Experimente sollen auch an Zelllinien, die einzelne Isoformen der „brain-type“ Na⁺-Kanäle exprimieren, realisiert werden.

In einer Erweiterung des Projektes haben wir eine pharmakologische und elektrophysiologische Charakterisierung an einem transgenen Tiermodell mit Expression einer Mutante des Na⁺-Kanals Nav1.5 durchgeführt. Dieses Modell soll später für eine Testung von Bj-IP benutzt werden.

Um diese systematischen Untersuchungen fortsetzen zu können, ist eine Klonierung des aktiven Peptids erforderlich. Inzwischen stellten wir Bj-IP auch als rekombinantes Protein her. So konnten wir Bj-IP in *E. coli* mittels IPTG-Induktion exprimieren. Diese Versuche zur Expression, Aufreinigung und funktionellen Charakterisierung rekombinanter Bj-IPs erstrecken sich über das Ende der Projektdauer hinaus.

Die Versuche während der dreijährigen Förderungsdauer haben somit erste Einblicke in die Wirkmechanismen von Bj-IP gewährt. So scheint

das Polypeptid über eine Aktivierung von „brain-type“ Na⁺-Kanälen im Herzen seine positiv inotropen Eigenschaften zu entwickeln.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2007**

Fabritz L, Damke D, Emmerich M, Kaufmann S, Theis K, Blana A, Fortmüller F, Laakmann S, Hermann S, Aleynichenko E, Steinfurt J, Volkery D, Riemann B, Kirchhefer U, Franz MR, Breithardt G, Carmeliet E, Schäfers M, Maier SKG, Carmeliet P, Kirchhof P (2010) Autonomic modulation and antiarrhythmic therapy in a model of long QT syndrome type 3. *Cardiovasc Res* (Epub ahead of print) [IF 5,94]

Waldeyer C, Fabritz L, Fortmueller L, Gerss J, Damke D, Blana A, Laakmann S, Kreienkamp N, Volkery D, Breithardt G, Kirchhof P (2009) Regional, age-dependent, and genotype-dependent differences in ventricular action potential duration and activation time in 410 Langendorff-perfused mouse hearts. *Bas Res Cardiol* 104: 523-533. [IF 5,40]

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 5,94]

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 8,29]

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 14,59]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Sinner MF, Pfeufer S, Perz S, Schulze-Bahr E., Monnig G, Eckardt L, Beckmann BM, Wichmann HE, Breithardt G, Steinbeck G, Fabritz L, Kaab S, Kirchhof P (2009) Spontaneous Brugada electrocardiogram patterns are rare in the German general population: Results from the KORA study *Europace* 11: 1338-1344 [IF 1,70]

Kooperationen

1. TP 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. CU CarTel: Testung von Modellen mit Mutationen im Natriumkanal und mit Myokarderkrankungen, die zu Herzinsuffizienz und Arrhythmie führen; Testung der elektrophysiologischen und inotropen Effekte von Bj-IP im isolierten Herzen und in vivo.
3. TP Schu1/031/07 (Schulze-Bahr): Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes; Testung von Modellen mit SCN5A Gendefekten und morphologischen oder elektrophysiologischen Vorhofveränderungen.
4. TP 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.
5. CU - IFG: Proteinchemische Analyse von nativem und rekombinantem Bj-IP mittels Massenspektrometrie.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ild. Projekt / Kooperationen)		5
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, Dt. Stiftung für Herz Forschung	98.316 €
Preise		-

IZKF Förderung

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

Teilvorhaben Schu1/031/07 - **Schlussbericht**

Molekulare Genetik des Vorhofseptumdefektes

E. Schulze-Bahr

Vorhofseptumdefekte (ASD) sind mit einer Prävalenz von 8-12% eine Hauptursache für angeborene Herzfehler im Kindesalter. Die häufigste Form des Vorhofseptumdefektes stellt dabei mit 80% der sog. Septum secundum Defekt (ASD-II) dar.

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. Im geförderten Projekt sollen am vorhandenen Patienten-Kollektiv die genetischen Ursachen für ASD-II und PFO untersucht werden.

In einem ersten Teil des IZKF geförderten Projektes führten Kopplungsanalysen, die an einer großen Familie mit ASD-II (autosomal dominanter Erbgang) durchgeführt wurden, zur Identifizierung einer Kandidatenregion mit positivem Lod-Score in der 2-Punktanalyse (7.99) auf dem langen Arm von Chromosom 15. 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 das kardiale α -Actin Protein 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 komplette Sequenzierung des ACTC1-Gens der betroffenen Familienmitglieder führte zur Identifizierung einer Punktmutation (c. 740G>A), die den Austausch der Aminosäure Glycin an Position 247 durch Asparaginsäure (p. G247D) verursacht. Diese Mutation kosegregiert mit dem Phänotyp. Von den 72 Familienmitgliedern zeigten 14 betroffene Familienmitglieder die Mutation, hingegen 58 nicht-betroffene Familienmitglieder waren keine Mutations-träger (s. Tabelle).

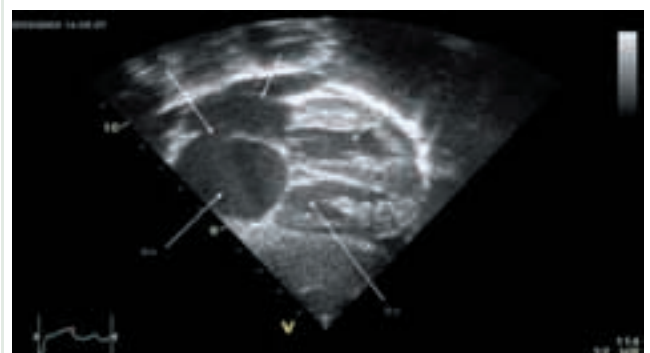
Die identifizierte Genveränderung konnte in einer Kontrollpopulation von 380 gesunden Eurasiern nicht identifiziert werden, d.h. diese Genveränderung stellt eine Krankheits-auslösende Mutation und keinen Polymorphismus dar. In einem Screening weiterer 18 ASD Patienten auf eine Mutation in dem ACTC1 Gen konnte keine weitere neue ACTC1 Mutation identifiziert werden. Interessanter Weise wurde die identische Mutation jedoch bei einer weiteren Familie mit ASD-II identifiziert, wobei in dieser Familie von 3 untersuchten Familien-

mitgliedern 2 betroffen waren (Tabelle). Eine direkte Verwandtschaft zwischen den beiden Familien ist nicht bekannt, aber aufgrund eines identischen Haplotyps am ACTC1-Locus ist es wahrscheinlich, dass beide Familien gemeinsame Vorfahren haben.

Tabelle: Kardialer Phänotyp der untersuchten Familienmitglieder (Mut+: Mutationsträger)

Familien ID	Anzahl ASD (Mut+)	Anzahl PFO (Mut+)	Anzahl DCM (Mut+)	Anzahl Nicht erkrankt (Mut+)
9999	12 (12)	7 (1)	3 (0)	58 (0)
10179	2 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (0)

Im weiteren Verlauf des Projektes erfolgt in Kollaboration die funktionelle Analyse der heterozygoten ACTC1-Mutation. Hierbei wird derzeit analysiert, auf welchen pathophysiologischen Wegen und Mechanismen ein Vorhofseptumdefekt verursacht wird. Einige andere, seltene Mutationen in ACTC1 führen zu einem anderen Phänotyp, einer erblichen dilatativen (DCM) bzw. hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) ohne ASD-II.



Darstellung eines sekundären Vorhofseptumdefektes (ASD-II) mittels transösophagealer Echokardiographie (TEE). LA = Linkes Atrium, LV = Linker Ventrikel, RA = Rechtes Atrium, RV = Rechter Ventrikel.

In Embryonen von ACTC1-Knockdown Zebrafischen (*Danio rerio*), die sich im Ein-Zell-Stadium befinden, wird derzeit vergleichend zum einen humane Vollängen-ACTC1-cDNA in Wildtyp-Form injiziert oder alternativ nach Insertion der Mutation G247D oder einer DCM/HCM-Mutation, die zu hypertropher oder dilatativer Kardiomyopathie führen, mit dem Ziel den Einfluss der verschiedenen Mutationen auf die Entwicklung des Herzens zu analysieren. Der Zebrafisch stellt dabei einen idealen Wirbeltier-Modellorganismus für die Analyse von Ent-

wicklungsdefekten 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. Diese Arbeiten erfolgen in Kooperation mit Professor W. Rottbauer (Heidelberg/Ulm). Des Weiteren wird in Actin-Bindungsassays untersucht, inwieweit die verschiedenen Mutationen die Bindung an Myosin und α -Actinin sowie an Troponin und Tropomyosin und somit die Kontraktionsfähigkeit des Sarkomers und deren Regulation beeinflussen. Für diese Versuche werden zunächst der ACTC1-Wildtyp sowie die oben beschriebenen ACTC1-Mutanten in dem Baculovirus/Sf9 Zellsystem exprimiert und daraus das ACTC1-Protein isoliert. In Affinitätsmessungen mit aus Kaninchenherzen isolierten Sarkomerproteinen wird zum einen getestet, ob die Bindungsstelle des ACTC1 zum Myosin und somit die Kraftentstehung im Sarkomer von der Mutation beeinträchtigt wird. Zum anderen wird untersucht, ob die Wechselwirkung mit α -Actinin, das das Actin in der Z-Scheibe verankert, und dadurch die Kraftweiterleitung in das umgebende Syncytium bedingt, beeinflusst wird. In weiteren Versuchen wird die Bewegung des Myosins über das Actin in Anwesenheit der regulatorischen Proteine Troponin und Tropomyosin sowie von Calcium und damit die Regulation der Kontraktion gemessen.

In einem zweiten Teil des IZKF geförderten Projektes wurden 121 Patienten mit einem angeborenen Herzfehler auf eine Mutation in dem kardialen Transkriptionsfaktor Gen NKX2.5 untersucht. Ziel dieser Studie war es zu analysieren, ob Mutationen in NKX2.5 in erster Linie zu Vorhofseptumdefekten führen oder auch andere Fehlbildungen wie z. B. Fallot-Tetralogy oder Hypoplastisches Linksherz-Syndrom bedingen. Hierbei wurden zwei neue Mutationen in NKX2.5 in zwei kleinen Familien mit erblichem ASD-II identifiziert. Der Phänotyp der Mutationsträger umfasst neben dem Vorhofseptumdefekt auch die Manifestierung einer atrioventrikulären Überleitungsstörung. Die Arbeit ist bei Clinical Genetics in Revision (Stallmeyer et al., 2010).

In Fortsetzung der bisherigen Arbeiten ist geplant in weiteren Familien mit erblich bedingten Septumdefekten die genetische Ursache der Erkrankung zu analysieren. In einer großen Familie mit erblich beding-

tem persistierenden Foramen ovale (PFO) und Manifestierung einer dilatativen Kardiomyopathie, bei der ein Screening nach Mutationen in den bekannten DCM und ASD verursachenden Genen negativ war, soll durch eine genetische Kopplungsanalyse der chromosomale Locus identifiziert und somit die weitere Analyse von Kandidatengenen ermöglicht werden. Zusammenfassend zeigen die Arbeiten, dass erblich bedingte Septumdefekte eine heterogene Erkrankung darstellen an deren Entstehung diverse Gene beteiligt sind.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2007

Kruse M, Schulze-Bahr E, Corfield V, Beckmann A, Stallmeyer B, Kurtbay G, Ohmert I, Schulze-Bahr E, Brink P, Pongs O (2009) Impaired endocytosis of TRPM4 channel associated with progressive familial heart block type I. J Clin Invest 119: 2737-2744. [IF 16,55]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Paul M, Zumhagen S, Stallmeyer B, Koopmann M, Spieker T, Schulze-Bahr E (2009) Genes causing inherited forms of cardiomyopathies. A current compendium. Herz 34: 98-109 [IF 0,51]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Gaborit N*, Wichter T*, Varro A, Szuts V, Lamirault G, Eckardt L, Paul M, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Escande D, Nattel S, Demolombe S (2009) Transcriptional profiling of ion channel genes in Brugada syndrome and other right ventricular arrhythmogenic diseases. Eur Heart J 30: 487-496. [IF 8,91] * = Equal authorship

Zellerhoff S, Pistulli R, Mönnig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Köbe J, Steinbeck G, Kääh S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Böcker D, Kirchhof P (2009) Atrial Arrhythmias in Long-QT Syndrome under daily life conditions: A nested case control study. J Cardiovasc Electrophysiol 20: 401-407. [IF 3,79]

Kooperationen

k.A.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-	
	Dissertationen	-	
	Habilitationen	-	
Externe Rufe		-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, Foundation Leducq	189.323 €	
Preise	Förderpreis der Klüh-Stiftung zur Erforschung seltener Erkrankungen - (25.000 €)		

IZKF Förderung	
Personal	1 E13 (65%), 1 E8
Sachmittel 2009	20.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	1 Jahr
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik C #
Fachgebiet	Kardiologie, Genetik, Molekularbiologie
# Prof. E. Schulze-Bahr wurde 2009 auf die Schwerpunktprofessur für Molekulare Genetik mykardialer Erkrankungen des Landes NRW berufen.	

Teilvorhaben Keh1/037/07

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

B. E. Kehrel / A. Uekötter

Neben ihrer herausragenden Rolle in der Hämostase sind Thrombozyten wichtige Abwehrzellen. Sie haften an Hyphen von Candida und verstärken die Adhäsion des Erregers an das Gefäßendothel, jedoch kann C. albicans Thrombozyten im Gegensatz zu anderen humanpathogenen Mikroorganismen 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.

Wir konnten zeigen, dass C. albicans die Hämostase nachhaltig beeinflusst. Zugabe von C. albicans hemmte die Agonist-induzierte Bindung von Fibrinogen an Thrombozyten in Abhängigkeit von der Zellzahl vollständig. Eine gleichzeitige Hemmung der Agonist-induzierten

PAC-1 Bindung an den thrombozytären Fibrinogen-Rezeptor GPIIb-IIIa lieferte Hinweise darauf, dass *C. albicans* die aktivierungsabhängige Konformationsänderung dieses Integrins verhindert. Resultierend daraus wurde auch die Thrombozytenaggregation 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. Gliotoxin, ein Sekretionsprodukt von *C. albicans*, zeigte in Abhängigkeit seiner Fähigkeit an freie Thiole zu binden ein ähnliches Verhalten.

Im laufenden Projekt konnten wir darüber hinaus belegen, dass aktivierte Thrombozyten zur Bekämpfung von Candida-Infektionen beitragen könnten. Ein Peptid aus dem Thrombozyten-sekretionsprotein Thrombospondin-1 formt, vermutlich über die Bildung von „beta-barrels“, Transmembranporen und wirkt so mikrobizid gegen *C. albicans* und *S. aureus*. Überraschenderweise konnten wir beobachten, dass amyloidogene Konformationen des Mutterproteins Thrombospondin-1 und anderer Adhäsionsproteine durch das Zusammenspiel von Thrombozyten und Leukozyten ausgelöst wurden. Die so gebildeten dreidimensionalen Proteinnetze waren ähnlich wie die neutrophilen DNA-Netze in der Lage Mikroorganismen einzufangen und so zu immobilisieren. Darüber hinaus verstärkten amyloidogene Peptide wie das Alzheimer Peptid die Adhäsion von *C. albicans* an Thrombozyten erheblich.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

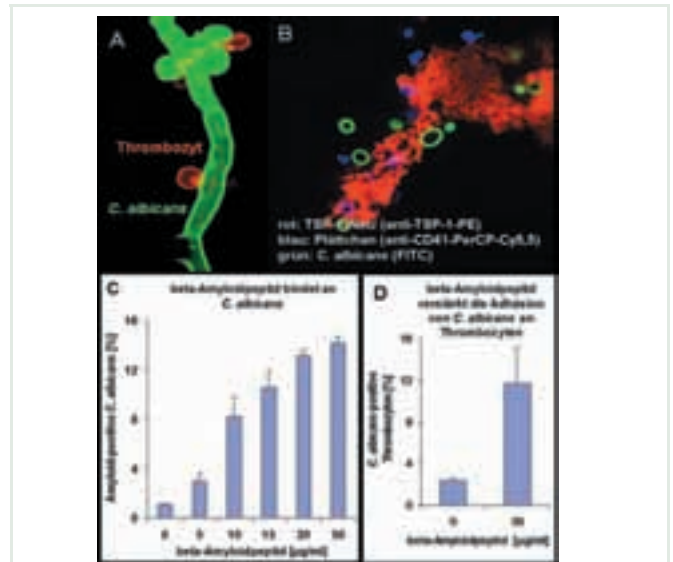
Niemann S*, Kehrel BE*, Heilmann C, Rennemeier C, Peters G, Hammer-schmidt S (2009) Pneumococcal association to platelets is mediated by soluble fibrin and supported by thrombospondin-1. *Thromb Haemost* 102: 735-742. [IF 3,80] * = *Equal authorship*

Perkhofer S, Kainzner B, Kehrel BE, Dierich MP, Nussbaumer W, Lass-Flörl C (2009) Potential antifungal effects of human platelets against zygomycetes in vitro. *J Infect Dis* 200: 1176-1179. [IF 5,68]

Ritter MA, Jurk K, Schriek C, Nabavi DG, Droste DW, Kehrel BE, Bernd Ringelstein E (2009) Microembolic signals on transcranial Doppler ultrasound are correlated with platelet activation markers, but not with platelet-leukocyte associates: A study in patients with acute stroke and in patients with asymptomatic carotid stenosis. *Neurol Res* 31: 11-16. [IF 1,64]

Schnoor M, Buers I, Sietmann A, Brodde MF, Hofnagel O, Robenek H, Lorkowski S (2009) Efficient non-viral transfection of THP-1 cells. *J Immunol Methods* 344: 109-115. [IF 2,12]

Schroeder K, Jularic M, Horsburgh SM, Hirschhausen N, Neumann C, Bertling A, Schulte A, Foster S, Kehrel BE, Peters G, Heilmann C (2009) Molecular characterization of a novel *Staphylococcus aureus* surface protein (SasC) involved in cell aggregation and biofilm accumulation. *PLoS One* 4(10):e7567. [kein IF]



(A) Thrombozyten (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. (B) Aus mit Thrombin aktivierten Thrombozyten freigesetztes Thrombospondin-1 (rot markiert) kann große Netze ausbilden. *C. albicans* (mit FITC grün markiert) binden an diese Netze und könnte durch diesen Mechanismus immobilisiert werden. (C-D) Durchflusszytometrische Analysen zeigten, dass beta-Amyloidpeptid an *C. albicans* bindet und die Adhäsion von *C. albicans* an Thrombozyten verstärkt.

Kooperationen

1. Gerke (Ge2/017/06) - Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen. Durchführung von Transmigrationsexperimenten mit Monozyten durch ein Endothelmonolayer. Im Bereich der Sekretion thrombogener Faktoren ergibt sich eine Möglichkeit des Erfahrungsaustausches.
2. Heilmann/ von Eiff/ Becker (Hei2/042/04) und Heilmann (Hei2/022/09) - Fortsetzung des nicht mehr in IZKF-Förderung befindlichen Projektes: „Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida“ und „Molekulare Charakterisierung des SasC-vermittelten Mechanismus der Zellaggregation und Biofilmbildung bei *Staphylococcus aureus*“. Die Kooperation ergibt sich durch den Erfahrungsaustausch zu Candida und die gute Kooperation im gemeinsamen DFG-Projekt. Untersuchungen zur Interaktion von Candida, Staphylokokken und Thrombozyten werden gemeinsam durchgeführt.
3. Roth (Ro2/012/06) - Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen. Die anti-entzündlichen Substanzen, welche von *C. albicans* sezerniert werden, haben auch Einfluss auf die Funktion von Makrophagen.
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 könnten ähnliche Grundmechanismen vorliegen.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	2
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	BMBF 16IN0717	103.563 €
Preise	Kehrel, Jurk: Excellence in Thrombosis and Haemostasis Award 2009	

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1E9/2
Sachmittel 2009	20.000 €
Förderdauer	01/2007-10/2010
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

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

E. Brand

Die essentielle Hypertonie (EH) stellt einen wesentlichen Risikofaktor kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität dar. EH ist zu 30-50% durch genetische Faktoren determiniert. D1-like Dopaminrezeptor (D1- und D5-Rezeptor [DRD1, DRD5])- sowie G-Protein-gekoppelte Rezeptorkinase 4 (GRK4)-Gene stellen wichtige Kandidatengene der EH dar. Ziel des IZKF-Projektes ist die Charakterisierung genetischer Varianten des DRD1/DRD5-GRK4-Clusters. Es wurden 11 DRD1- und 20 GRK4-Varianten detektiert. Promotorfunktionsanalysen in HEK293T, COS7 und SaOs-2-Zellen zeigten, dass der definierte GRK4-Promotorbereich von 2125 bp (von -1851 bis +275; NM_182982) stark transkriptionell aktiv ist. Die 4 identifizierten Promotorvarianten zeigten eine Allel-spezifische Aktivität bezüglich der Zelltyp- und Stimulations-abhängigen Transkription und können daher die GRK4-Expression regulieren.

Phosphoproteom-Analysen ermöglichen die Identifizierung von GRK4-Substraten in Abhängigkeit vom (genetischen) Status der GRK4 durch vergleichende Analyse von Phosphorylierungs-Stellen verschiedener Proteine. Durch die Palmitoylierung ist GRK4 in der lipid raft-Fraktion (Cholesterin-reiche Mikrodomänen in Zellmembranen) enthalten. Als Vorarbeit haben wir die 2D-Gelelektrophorese etabliert, die komplexe Proteingemische durch die unterschiedliche Ladung und Grösse der einzelnen Proteine auftrennt. Durch die Analyse der lipid raft-Fraktion in der 2D-Gelelektrophorese konnten wir Ezrin als Adapterprotein identifizieren, welches membranständige Proteine wie den epithelialen Natriumkanal (ENaC), den Natrium/Protonen-Austauscher-1 (NHE-1) und die Na⁺/K⁺-ATPase am Zytoskelett verankert. Wir konnten erstmalig zeigen, dass diese Verankerung Kationen-sensitiv ist (Roosterman et al. submitted). Zellbiologische Untersuchungen ergaben, dass einzig die basale Expression der Dopamin-Rezeptoren (ohne Stimulation durch Dopamin) in HEK-Zellen zu einer Erhöhung der Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität führt. So zeigen HEK-DRD-5-Zellen eine um ca. 300% erhöhte Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität (Abb. 1C). Die erhöhte Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität geht mit einem erhöhten Glukoseabbau und einer beschleunigten Ansäuerung des Zellüberstandes einher (Abb. 1D; Roosterman et al. submitted).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Cottrell GS, Padilla BE, Amadesi S, Poole DP, Murphy JE, Hardt M, Roosterman D, Steinhoff M, Bunnett NW. Endosomal endothelin-converting enzyme-1: a regulator of beta-arrestin-dependent ERK signaling (2009) J Biol Chem 284: 22411-22425. [IF 5,52]

Di Marco GS, Reuter S, Hillebrand U, Amler S, König M, Larger L, Oberleitner H, Brand E, Pavenstädt H, Brand M (2009) Soluble VEGF receptor Flt1 contributes to endothelial dysfunction in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 20: 2235-2245. [IF 7,50]

Hagedorn C, Telgmann R, Dördelmann C, Schmitz B, Hasenkamp S, Cambien F, Paul M, Brand E, Brand-Herrmann SM (2009) Identification and functional analyses of molecular haplotypes of the human osteoprotegerin gene promoter. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29: 1638-1643. [IF 6,85]

Kiski D, Stepper W, Brand E, Breithardt G, Reinecke H (2009) Impact of renin-angiotensin-aldosterone-blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis-(DVD)-Trial. Nephrol Dial Transplant (Epub ahead of print). [IF 3,56]

Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schäbitz WR, Fischer M, Pavenstädt H, Breithardt G (2009) Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 20: 705-711. [IF 7,50]

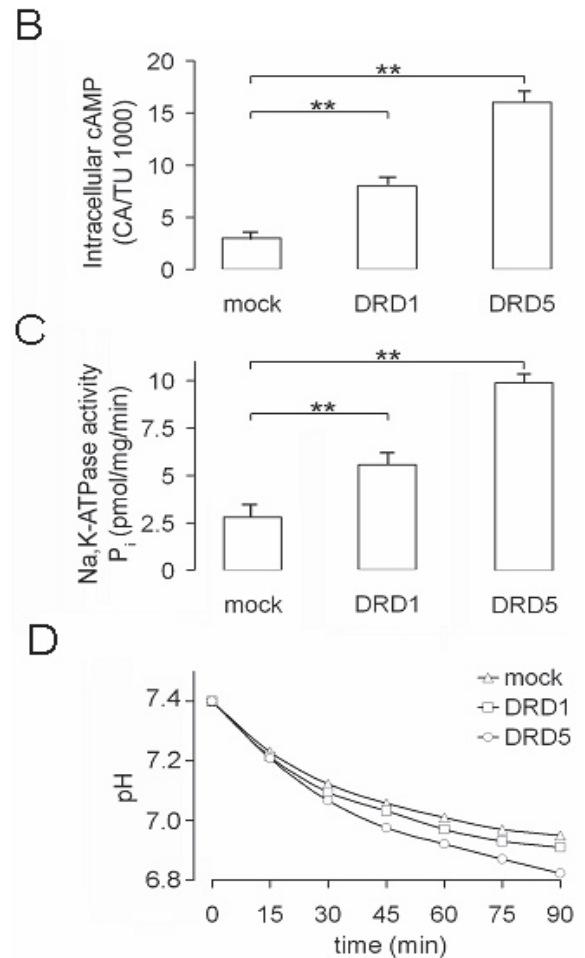
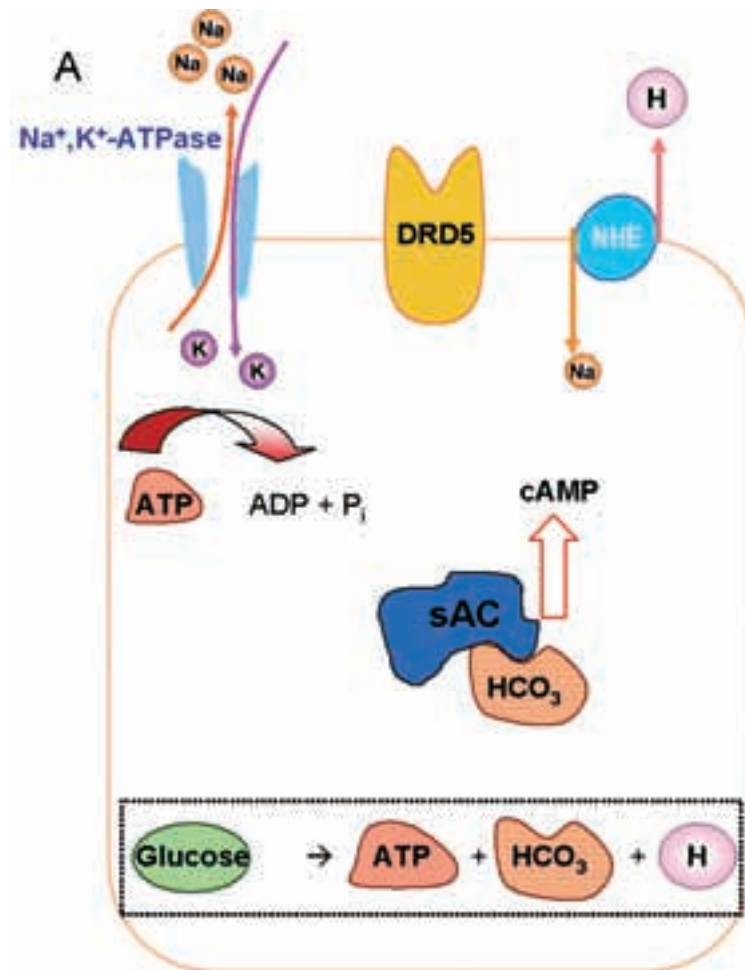
Schmidt-Petersen K, Brand E, Telgmann R, Nicaud V, Hagedorn C, Labreuche J, Dördelmann C, Elbaz A, Gautier-Bertrand M, Fischer JW, Evans A, Morrison C, Arveiler D, Stoll M, Amarenco P, Cambien F, Paul M, Brand-Herrmann S-M (2009) Osteopontin gene variation and cardio/cerebrovascular disease phenotypes. Atherosclerosis 206: 209-215. [IF 4,60]

Telgmann R, Dördelmann C, Brand E, Nicaud V, Hagedorn C, Pavenstädt H, Cambien F, Tired L, Paul M, Brand-Herrmann S-M (2009) Molecular genetic analysis of a human insulin-like growth factor 1 promoter P1 variation. FASEB J 23:1303-1313. [IF 7,04]

Kooperationen

Kooperation zu Funktionsanalysen mit:

1. AG Prof. Dr. Dr. med. Brand-Herrmann (Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung).
2. AG Prof. Dr. med. Pap (Molekulare Medizin des muskuloskelettalen Systems, Allgemeine Orthopädie).
3. AG Prof. Dr. Schlatter (Experimentelle Nephrologie).



Grundaktivität des DRD-5. Schema der bisher identifizierten Interaktionspartner des DRD-5 (A). Die basale Expression des DRD-5 führt zu einer Versechsfachung des basalen cAMP-Spiegels (B), einer Steigerung der Na⁺/K⁺-ATPase-Aktivität um ca. 300% (C) und einer beschleunigten Ansäuerung des Zellüberstandes (D).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel	diverse	361.209 € (p.a.)
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1E9/2
Sachmittel 2009	17.450 €
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

Wir konnten zeigen, dass sowohl durch die Gabe eines Antikörpers gegen den CCR10 Rezeptorliganden CCL27 als auch durch eine genetische Ausschaltung von CCR10 in der Maus die Intimaproliferation nach einer Gefäßverletzung inhibiert wird und es zu einer verminderten Rekrutierung von Entzündungszellen in das Gefäß kommt. Dadurch werden Proliferation und Apoptose gehemmt und es kommt zu einer Reduktion der Differenzierungsmarker von glatten Muskelzellen. Die Arbeit wurde als Manuskript eingereicht.

Wir konnten in einem zweiten Projekt zeigen, dass S100A10 und Annexin A2 mit dem C-Terminus des CCR10 interagieren. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Gerke wurden zusätzliche in vitro Bindungsassays durchgeführt. In denen gezeigt wurde, dass CCR10 nur eine direkte Bindung mit S100A10, nicht aber mit Annexin A2 eingeht. Annexin A2 bindet vermutlich indirekt an den CCR10 C-Terminus über das S100A2-Annexin A2 Heterotetramer (p11-p36)2. Durch weitere Bindungsstudien mit CCR10 Deletionsmutanten konnten wir die Aminosäuren 326-339 als S100A10-Bindungsstelle im CCR10 Carboxyterminus identifizieren. Dieses Bindungsmotiv (single letter code RGGSCPSGPQPRRG) zeigt keine Homologien zu anderen, bereits beschriebenen Motiven. Derzeit analysieren wir, inwieweit sich eine Inaktivierung von S100A10 und/oder Annexin A2 auf den intrazellulären Transport und das Ca²⁺ Signalling des CCR10 auswirken. Untersucht wird auch, ob S100A2/Annexin A2 die Ligandenbindung (CCL27/CCL28) und Rezeptor-vermittelte endozytische Prozesse beeinflusst. Dazu setzen wir in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Gerke siRNA gegen S100A10 und/oder Annexin A2 ein.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Di Marco GS, Reuter S, Hillebrand U, Amler S, König M, Larger E, Oberleitner H, Brand E, Pavenstädt H, Brand M (2009) The soluble VEGF receptor sFlt1 contributes to endothelial dysfunction in CKD. J Am Soc Nephrol 20: 2235-2245. [IF 7,50]

Schwarz JB, Langwieser N, Langwieser NN, Bek MJ, Seidl S, Eckstein HH, Lu B, Schömig A, Pavenstädt H, Zohlnhöfer D (2009) Novel role of the CXCR3 chemokine receptor 3 in inflammatory response to arterial injury: Involvement of mTORC1. Circ Res 104: 189-200, 8p. [IF 9,98]

Telgmann R, Dördelmann C, Brand E, Nicaud V, Hagedorn C, Pavenstädt H, Cambien F, Tietz L, Paul M, Brand-Herrmann SM (2009) Molecular genetic analysis of a human insulin-like growth factor 1 promoter P1 variation. FASEB J 23: 1303-1313. [IF 7,04]

Wilde S, Schlatter E, Koepsell H, Edemir B, Reuter S, Pavenstädt H, Neugebauer U, Schröter R, Brast S, Ciarimboli G (2009) Calmodulin-associated post-translational regulation of rat organic cation transporter 2 in the kidney is gender dependent. Cell Mol Life Sci 66: 1729-1740. [IF 5,51]

Kooperationen

Prof. Dr. V. Gerke, Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Stifterverband	126.558 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	16.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	4 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik D
Fachgebiet	Nephrologie

Teilvorhaben Ru1/022/08

Genetic Mechanisms of Arterial Calcification

F. Rutsch

In this project, we perform out high-resolution genome scans and candidate gene mutation analysis to identify underlying disease-causing genes in rare monogenic cardiovascular disorders. We use the Affymetrix GeneChip Human Mapping 250K Sty Array and the program Merlin with the recently implemented linkage disequilibrium (LD) modeling option to avoid inflated lod scores. We assign arbitrarily second-degree-cousin parents to all individuals of unknown consanguinity and carry out linkage analysis under the assumption of locus heterogeneity (HLOD calculation). We have used this approach successfully in previous mapping projects in which a high proportion of consanguineous families was assumed but not proven a priori.

Generalized arterial calcification of infancy (GACI) is a rare autosomal recessive disorder characterized by calcification of the internal elastic lamina and proliferation of the intima of muscular arteries leading to arterial stenosis. Mutations in ENPP1 have been identified as the genetic cause of 76 % of GACI families. ENPP1 encodes the ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (NPP1), a generator

of extracellular inorganic pyrophosphate, a physiologic inhibitor of hydroxyapatite deposition. The genetic cause of 24 % (n=9) of all analysed GACI families remains obscure. Homozygosity mapping yielded a single peak with a maximum HLOD score of 2.54 which resulted from 5 of the analysed 9 families. The identified region contains only 14 genes. So far the mutational analysis of candidate genes in this region did not reveal disease causing mutations.

Furthermore, we analysed a family with two brothers born to unrelated parents. The elder brother developed uncomplicated Pseudoxanthoma elasticum (PXE) in adolescence. The younger brother died of a condition strikingly reminiscent of GACI at 15 months of age. Diagnosis of GACI was supported by the presence of extensive arterial calcifications in various organs and myocardial scars (Figure) on autopsy examination. The elder brother carried two missense mutations of ABCC6, namely p.Arg765Gln and p.Gln1406Lys, which are known to cause PXE. Each mutation was inherited from one of his heterozygous asymptomatic parents. Unfortunately, no DNA sample could be

studied from the deceased younger brother. No ENPP1 mutation was found in the three living family members. We hypothesize that this case of GACI was independent of ENPP1 but related to the ABCC6 mutations, which were present in the relatives. Therefore, we conclude that mutations in ABCC6 may also cause GACI.

In the cblF inborn error of vitamin B12 metabolism, free vitamin accumulates in lysosomes, thus hindering its conversion to cofactors. CblF patients are small for gestational age and present a wide spectrum of cardiac abnormalities. Using homozygosity mapping in 12 unrelated cblF individuals, we identified a candidate gene on chromosome 6q13, LMBRD1, encoding LMBD1, a lysosomal membrane protein with homology to lipocalin membrane receptor LIMR. We identified five different frameshift mutations in LMBRD1 resulting in loss of LMBD1 function, with 18 of the 24 disease chromosomes carrying the same mutation embedded in a common 1.34-Mb haplotype. Transfection of fibroblasts of individuals with cblF with wild-type LMBD1 rescued cobalamin coenzyme synthesis and function. Our studies identified LMBRD1 as the gene underlying the cblF defect of cobalamin metabolism and suggested that LMBD1 is a lysosomal membrane exporter for cobalamin.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

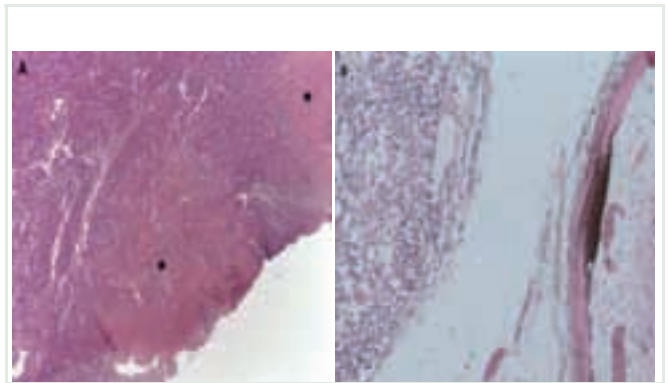
Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, Dreier R, Echtermeyer F, Nitschke Y, Rutsch F, Schäfer FKW, Niggemeyer O, Steinhagen J, Lohmann CH, Pap T, Rütther W (2009) Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 60: 2694-2703. [IF 6,78]

Ramjan KA, Roscioli T, Rutsch F, Sillence D, Munns CF (2009) Generalized Arterial Calcification of infancy: Treatment with bisphosphonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5: 167-172. [IF 6,70]

Rutsch F, Gailus S, Miousse IR, Suormala T, Sagné C, Toliat MR, Nürnberg G, Wittkamp T, Buers I, Sharifi A, Stucki M, Becker C, Baumgartner M, Robenek H, Marquardt T, Höhne W, Gasnier B, Rosenblatt DS, Fowler B, Nürnberg P (2009) Identification of a putative lysosomal cobalamin exporter altered in the cblF defect of vitamin B(12) metabolism. *Nat Genet* 41: 234-239. [IF 30,26]

Kooperationen

IZKF Core Unit TRAM: Generierung von LMBRD1-Knockout-Mäusen in Zusammenarbeit mit Prof. J. Brosius und Dr. Dr. B. Skryabin



Generalized arterial calcification of infancy. A: Myocardial infarction scars (*) (HES, original magnification 50 X). B: Massive wall calcification (brown staining) and intima proliferation in a pancreatic artery (von Kossa stain, original magnification 200 X).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)	-	
Patente/Lizenzen	-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492-A12	13.343 €
Preise	PD Dr. F. Rutsch: Adalbert-Czerny-Preis der DGKJ (10.000 €)	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	25.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5-6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Allg. Pädiatrie
Fachgebiet	Pädiatrie

Teilvorhaben Nik1/032/08 - SCHLUSSBERICHT

Cellular and molecular characterization of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mediated regeneration in infarcted heart and brain

S. Nikol / W. 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.

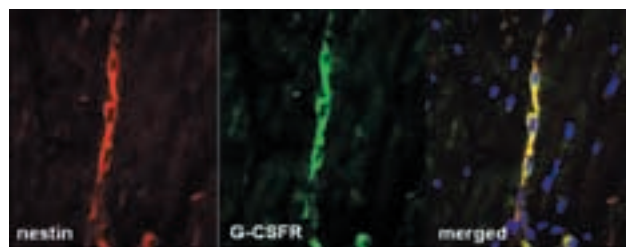
Non-infarcted hearts of WT (wildtype) and G-CSF KO (knockout) mice are not different with respect to weight, morphology, expression of stem cell markers Abcg-2, Sca-1 and c-kit. Furthermore, the expression of nestin, an intermediate filament protein which is transiently expressed during differentiation 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

infarcted hearts indicating spontaneous regeneration, we conclude that constitutive lack of G-CSF in non-infarcted G-CSF KO hearts does not provoke spontaneous cardiac degeneration and compensatory regeneration based on stem cell activation. Regarding the role of G-CSF in infarcted hearts preliminary data suggest significant influences of endogenous G-CSF on infarct size. The detection of cells coexpressing G-CSF receptor in combination with nestin (Fig.1), 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. In agreement, the expression of the stem, progenitor or precursor cell markers Sca-1, Abcg-2, Nkx2.5 and CD34 was significantly reduced in the infarct border zones of G-CSF KO as compared to wildtype hearts. Furthermore, the reduced expression of the vascular cell markers CD31 (endothelial cells) and

α -smooth muscle actin (vascular smooth muscle cells) in G-CSF KO as compared to WT hearts suggests a supporting effect of endogenous G-CSF on neovascularization. This assumption is supported by a significant augmentation of arteriogenesis and blood flow recovery by endogenous G-CSF in WT as compared to G-CSF KO mice in a hindlimb ischemia model.

To analyze putative direct influences of G-CSF on cardiac cells including cardiac stem cells, immature (neonatal) cardiomyocytes, endothelial cells and fibroblasts protocols for their isolation and cultivation were established. All these types of cells were shown to express the G-CSF receptor protein in vitro. Assays suitable to elucidate effects of recombinant G-CSF on these cells related to regeneration, i.e. in particular differentiation/maturation and proliferation, are being performed. Presently available data include a positive effect of the cytokine on proliferation of neonatal cardiomyocytes which serve as model system for immature cardiomyocytes (precursors) in the infarct border zone.

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



Nestin+ cells expressing G-CSF receptor (G-CSFR) in the infarcted mouse heart

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 seit 2008

Strecker J-K, Sevimli S, Schilling M, Klocke R, Nikol S, Schneider A, Schäbitz W-R (2010) Effects of G-CSF treatment on neutrophil mobilization and neurological outcome after transient focal ischemia. *Exp. Neurol.* 222: 108-113. [IF 3,97]

Diederich K, Schäbitz W-R, Kuhnert K, Hellström N, Sachser N, Schneider A, Kuhn HG, Knecht S (2009) Synergetic effects of granulocyte-colony stimulating factor and cognitive training on spatial learning and survival of newborn hippocampal neurons. *PLoS One* 4:e5303. [Kein IF]

Diederich K, Sevimli S, Dörr H, Kösters E, Hoppen M, Lewejohann L, Klocke R, Minnerup J, Knecht S, Nikol S, Sachser N, Schneider A, Gorji A, Sommer C, Schäbitz W-R (2009) The role of Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) in the healthy brain: A characterization of G-CSF-deficient mice. *J Neurosci* 29: 11572-11581. [IF 7,45]

Sevimli S, Diederich K, Strecker J-K, Schilling M, Klocke R, Nikol S, Kirsch F, Schneider A., Schäbitz W-R (2009) Endogenous brain protection by granulocyte-colony stimulating factor after ischemic stroke. *Exp Neurol* 217: 328-335. [IF 3,97]

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 7,04]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Müller HD, Neder A, Sommer C, Schäbitz WR (2009) Different postischemic protein expression of the GABA(A) receptor α 2 subunit and the plasticity-associated protein MAP1B after treatment with BDNF versus G-CSF in the rat brain. *Restor Neurol Neurosci* 27: 27-39. [IF 1,97]

Minnerup J, Schäbitz WR (2009) Multifunctional actions of approved and candidate stroke drugs. *Neurotherapeutics* 6:43-52. [kein IF]

Kooperationen

IZKF Core Units SmAP and ECHO.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		5
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF, MIWFT	72.379 €
Preise	Dissertationspreis der Med. Fakultät 2008 an S. Scobioala und 2009 an K. Diederich.	

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2
Sachmittel 2009	30.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2009*
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	bis 2012
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik C, Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Kardiologie, Neurologie

* Projekt wurde vorzeitig beendet, da beide Projektleiter eine neue Position angenommen haben und aus dem Dienst der Med. Fakultät ausgeschieden sind.

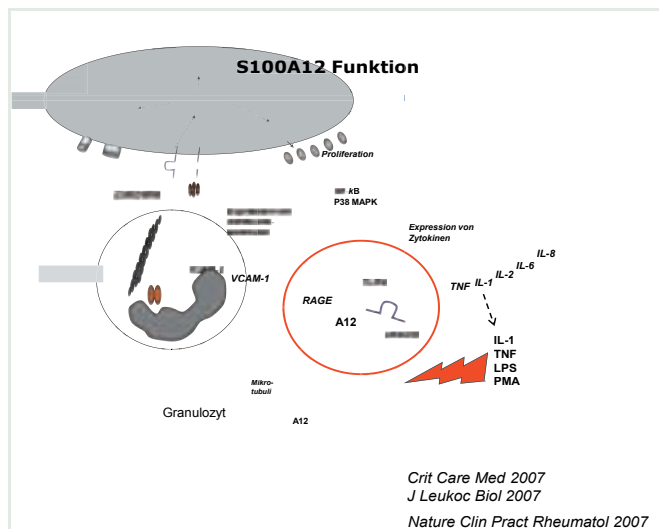
> 2. Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung (Koordinator: S. Beissert)

Teilvorhaben Fö2/005/06 - **SCHLUSSBERICHT**

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.



Der RAGE-Rezeptor gehört zur Gruppe der Immunglobulin-Superfamilie und ist ein Pattern Recognition Receptor (PRRs). In der jüngeren Vergangenheit wurden RAGE-Liganden identifiziert, die bei verschiedenen den Körper schädigenden Prozessen eine wichtige Rolle spielen. Innerhalb unseres Projektes haben wir die Rolle von RAGE für die Aktivierung von Zielzellen, insbesondere Endothelzellen, untersucht. Dabei spielt offenbar eine simultane Bindung von RAGE-Liganden an TLR4 eine große Rolle. Lösliches RAGE (sRAGE) übernimmt anti-inflammatorische Funktionen.

In unserem IZKF-Projekt konnten wir S100A12-induzierte Genexpressionsprofile 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-indu-

zierten Genprofilen unterscheidet. In Blockierungsexperimente haben wir für S100A12 die mit LPS übereinstimmende Abhängigkeit von TLR4 und NF- κ B nun in Monozyten bestätigen können. Funktionelle Cluster-Analysen nach 'Gene Ontology'-Annotationen zeigen allerdings, dass zur Gruppe der S100A12-spezifischen Gene im Vergleich zu LPS ein signifikanter Anteil an Immunantwort-Genen überrepräsentiert ist, was anzeigt, dass S100A12 zusätzlich einen zweiten starken Signalweg aktivieren muss (Abbildung). Dabei stellt auf der Basis unserer Ergebnisse TLR4 der potentielle Initiator eines solchen Signalwegs dar. Des Weiteren konnten wir in der aktuellen Förderperiode die RAGE -/- Maus erfolgreich etablieren und inzwischen in der 6. Tochtergeneration auf ihren genetischen Hintergrund C57/Bl6 zurückkreuzen. In Monozyten und Endothelzellen konnten wir zeigen, dass TLR4 die Hauptrolle bei der Rezeptor-vermittelten S100A12-Aktivität hat, während RAGE dabei offenbar eine modulierende Funktion übernimmt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2006

Schmolke M, Viemann D, Roth J, Ludwig S (2009) Essential impact of NF- κ B signaling on the H5N1 influenza A virus-induced transcriptome. *J Immunol* 183: 5180-5189. [IF 6,00]

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 5,12]*

Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kummerle-Deschner J, Frühwald 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 6,78]*

Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D (2007) Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 56: 1706-1713. [IF 9,76]*

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- κ B and hypoxia-inducible factor-1 α . *J Immunol* 178: 3198-3207. [IF 6,00]*

Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, Vogl T, Ye F, Yanlin X, Saito K, Uese K, Miyawaki T, Viemann D, Roth J, Foell D (2007) Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advance glycation end products and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum* 56: 4174-4181. [IF 6,78]*

Wittkowski H, Sturrock A, van Zoelen MA, Viemann D, van der Poll T, Hidalgo JR, Roth J, Foell D (2007) Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35: 1369-1375. [IF 6,59]*

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J (2009) The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 86: 557-566. [IF 4,60]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Moroz OV, Burkitt W, Wittkowski H, He W, Ianoul A, Novitskaya V, Xie J, Polyakova O, Lednev IK, Shekhtman A, Derrick PJ, Bjoerk P, Foell D, Bronstein IB (2009) Both Ca^{2+} and Zn^{2+} are essential for S100A12 protein oligomerization and function. *BMC Biochem* 10:11 1-18. [kein IF]

Langhorst J, Wieder A, Rueffer A, Wehkamp J, Foell D, Michalsen A, Musial F, Dobos GJ (2009) Activated innate immune system in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 104: 404-410. [IF 6,44]

Van Zoelen MAD, Vogl T, Foell D, Van Veen SQ, van Till JWO, Florquin S, Tanck MW, Wittebole X, Laterre P, Boermeester MA, Roth J, van der Poll T (2009) Expression and role of myeloid-related protein-14 in clinical and experimental sepsis. *Am J Resp Crit Care Med* 180: 1098-1106. [IF 9,79]

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. Es 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 Institut für 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	D. Föll: Ruf an die University of Michigan Ann Arbor, USA (in Verhandlung), W2-Ruf nach Universität Würzburg (abgelehnt)	
IZKF Publikationen (lfd Projekt / Kooperationen)		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse	236.341 €
Preise	J. Däbritz: Rustgi-Award der AGA Foundation und Harald Goebell-Stipendium der DGVS	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	15.000 €
Förderdauer	01/2006-05/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis 2014
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Fachgebiet	Pädiatrie, Immunologie

Teilvorhaben Ro2/012/06 - SCHLUSSBERICHT

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 verfolgte drei Hauptziele, um entsprechende Mechanismen zu identifizieren:

- 1) Der Glukocorticoid (GC)-induzierbare Scavenger-Rezeptor CD163, der einen alternativ aktivierten, anti-inflammatorischen Makrophagengtyp markiert, wurde funktionell charakterisiert.
- 2) GC-effekte auf Makrophagen wurden in Expressionsanalysen und funktionell analysiert.
- 3) Die regulatorischen, anti-entzündlichen Mechanismen von Makrophagen in der Spätphase nach klassischer Stimulation (negatives Feedback) wurden definiert und mit den anti-entzündlichen GC-Effekten funktionell verglichen.

Bezüglich des Scavenger-Rezeptors CD163 konnten wir zeigen, dass er eines der meist regulierten Gene nach GC-Behandlung ist und dass er unter anderem in die Phagozytose apoptotischer Zellen involviert ist. Eine CD163-defiziente Mauslinie wurde im Rahmen dieses Projektes erstellt und kann im Folgenden funktionell charakterisiert werden. Dieser Projektteil wurde bereits erfolgreich in ein DFG-Projekt überführt. Wir konnten zeigen, dass GC nicht einfach eine suppressive Wirkung auf Monozyten ausüben, sondern einen Subtyp induzieren, der ganz spezifische Effektormechanismen ausübt. Hierbei kommt einem neuen, autokrinen „Survival“-Mechanismus in Monozyten eine wichtige Rolle zu. Die Genregulation in der Spätphase der Monozy-

tenstimulation 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. 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 seit 2006

Barczyk K, Ehrchen JM, Tenbrock K, Ahlmann M, Kneidl J, Viemann D, Roth J (2010) Glucocorticoids promote survival of anti-inflammatory macrophages via stimulation of adenosine receptor A3. *Blood* (in press). [IF 10,4]

van Lent, PLEM, Grevers L, Blom AB, Arnzt O, van de Loo FAJ, van der Kraan P, Abdollahi-Roodsaz S, Srikrishna G, Sloetjes A, Nacken W, Vogl T, Roth J, van den Berg WB (2008) S100A8 stimulates chondrocyte mediated cartilage destruction during experimental murine arthritis. *Arthritis Rheum* 58: 3776-3787. [IF 7,67]

Varga G, Ehrchen J, Tsianakas A, Tenbrock K, Roth J, Sunderkoetter C (2008) Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory monocytes subset in mice that resembles myeloid-derived suppressor cells. *J Leuko Biol* 84: 644-650. [IF 4,12]

Wittkowski H, Frosch M, Wulffraat N, Goldbach-Mansky R, Kallinich T, Kuemmerle-Deschner J, Frühwald 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 7,67]

Ehrchen J, Steinmüller L, Barczyk K, Tenbrock K, Nacken W, Eisenacher M, Nordhues U, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2007) Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood* 109: 1265-1274. [IF 10,89]

Kaiser T, Langhorst J, Wittkowski H, Becker K, Friedrich AW, Rueffer A, Dobos GJ, Roth J, Foell D (2007) Fecal S100A12 as non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome. *Gut* 56: 1706-1713. [IF 10,01]

Müller V, Viemann D, Schmidt M, Endres N, Ludwig S, Leverkus M, Roth J, Goebeler M (2007) *Candida albicans* triggers activation of distinct signaling pathways to establish a proinflammatory gene expression program in primary human endothelial cells. *J Immunol* 179: 8435-8445. [IF 6,06]

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- κ B and hypoxia-inducible factor-1 α . *J Immunol* 178: 3198-3207. [IF 6,06]

Viemann D, Barczyk K, Vogl T, Fischer U, Sunderkötter C, Schulze-Osthoff K, Roth J (2007) MRP8/MRP14 impairs endothelial integrity and induces a caspase-dependent and -independent cell death program. *Blood* 109: 2453-2460. [IF 10,89]

Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MAD, Nacken W, Foell D, van der Poll T, Sorg C, Roth J (2007) MRP8 and MRP14 are novel endogenous activators of toll-like receptor 4 promoting lethal endotoxin-induced shock. *Nature Med* 13: 1042-1049. [IF 26,38]

Wittkowski H, Sturrock A, van Zoelen M, Viemann D, van der Poll T, Hoidal JR, Roth J, Foell D (2007) Neutrophil-derived S100A12 in acute lung injury and respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 35: 1369-1375. [IF 6,28]

Wittkowski H, Foell D, af Klint E, De Rycke L, De Keyser F, Frosch M, Ulfgrén AK, Roth J (2007) Effects of intra-articular steroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 66: 1020-1025. [IF 6,41]

Wittkowski H, Hirono K, Ichida F, Vogl T, Ye F, Yanlin X, Saito K, Uese K, Miyawaki T, Viemann D, Roth J, Foell D (2007) Acute Kawasaki disease is associated with reverse regulation of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and its proinflammatory ligand S100A12. *Arthritis Rheum* 56: 4174-4181. [IF 7,67]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Björk P, Björk A, Vogl T, Stenström M, Liberg D, Olsson A, Roth J, Ivars F, Leanderson T (2009) Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via their binding to quinoline carboxamides. *Plos Biology* 7: 800-812. [IF 12,68]

Cheng P, Corzo CA, Luetke 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 15,21]

Kooperationen

1. Mit den TP von Föll/Viemann und Sunderkötter/Ehrchen fanden sich zahlreiche inhaltliche methodische und thematische Berührungspunkte bezüglich der Differenzierung und Aktivierung mononukleärer Phagozyten.
2. Das Gleiche galt für das TP von Prof. Gerke in Bezug auf zellbiologische Funktionsassays.
3. Mit dem TP von Prof. Ludwig besteht eine intensive Zusammenarbeit bei der Auswertung von Expressionsanalysen. Alle Kooperationen

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		13
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF	124.016 €
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	15.000 €
Förderdauer	01/2006-05/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	10 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Immunologie
Fachgebiet	Immunologie

Teilvorhaben Ge2/017/06 - **Schlussbericht**

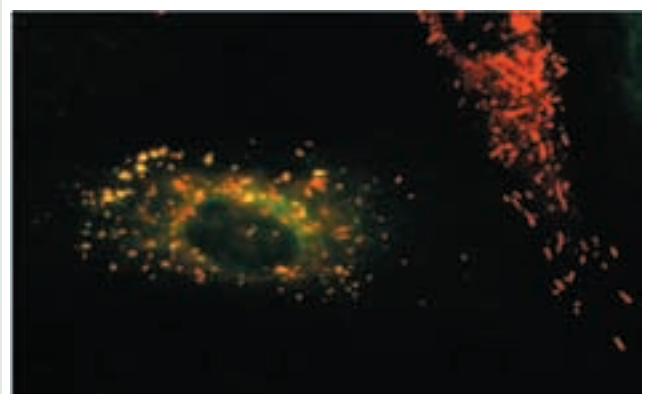
Kontrolle der akuten Sekretion von pro-inflammatorischen und thrombogenen Faktoren aus vaskulären Endothelzellen

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 wurden im beantragten Projekt die Dynamik der WPBs in lebenden Endothelzellen dargestellt sowie mechanistische und molekulare Aspekte ihrer Biogenese und Sekretion ermittelt. Verschiedene Faktoren, die an der Biogenese sowie der akuten Sekretion von WPBs beteiligt sind, konnten identifiziert werden. Hierzu zählen die kleinen GTPasen Rab3D (Abb. 1) und Rab27a sowie die Phospholipase D (PLD). So konnten wir zeigen, dass die beiden bekannten PLD Isoformen 1 und 2 in humanen Endothelzellen exprimiert werden und eine unterschiedliche intrazelluläre Verteilung aufweisen. 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, die Histamin-induzierte Sekretion von WPBs reguliert. Interessanterweise scheinen andere sekretorische Prozesse in Endothelzellen keine PLD Aktivität zu benötigen (Disse et al., 2009).



YFP-Rab3D kolokalisiert mit vWF (rot)-positiven WPBs in humanen Endothelzellen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2006

Disse J, Vitale N, Bader M-F, Gerke V (2009) Phospholipase D1 is specifically required for regulated secretion of von Willebrand factor from endothelial cells. *Blood* 113: 973-980. [IF 10,43]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Austermann J, Nazmi AR, Heil A, Fritz G, Kolinski M, Filipek S, Gerke V (2009) Generation and characterization of a novel, permanently active S100P mutant. *Biochim Biophys Acta* 1793: 1078-1085. [IF 4,89]

Choudhary C, Olsen JV, Brandts C, Cox J, Reddy PN, Böhmer FD, Gerke V, Schmidt-Arras DE, Berdel WE, Müller-Tidow C, Mann M, Serve H (2009) Mislocalized activation of oncogenic RTKs switches downstream signaling outcomes. *Mol Cell* 36: 326-339. [IF 12,90]

Kooperationen

- 1 Ludwig (Lud2/032/06) zur Bedeutung von Membran-Mikrodomänen bei der Reifung von Influenzaviren.
- 2 Steinhoff/Luger (Ste2/027/06) zur Bedeutung von Protease-aktivierten Rezeptoren in Endothelzellen.
- 3 Rescher (Re2/039/07) zur Bedeutung von Annexin 2 und Membran-Mikrodomänen bei der regulierten Sekretion aus Endothelzellen.

Teilvorhaben Lud2/032/06 - **SCHLUSSBERICHT**

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 Interferenz mit der virusinduzierten Typ I Interferon (IFN) Antwort, insbesondere mit der IFN-induzierten antiviral wirkenden dsRNA-abhängigen Kinase PKR eine entscheidende Rolle zu spielen. Zu Beginn des Projekts waren die molekularen Mechanismen dieser Interferenz bzw. der Inhibition von PKR noch weitgehend unklar. Um die molekularen Vorgänge besser zu verstehen interessierten 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 Proteinkinasen 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 die Rolle des NF-kappaB abhängigen Signalwegs in der Interferon (IFN)-induzierten antiviralen Genexpressionsantwort näher beleuchtet.

Im Projekt wurde auf zwei Effektorsignalwege von Ras und Raf in Bezug auf ihre Relevanz für die Replikation von Influenza Viren und deren zelllytische Aktivität fokussiert: das PI3K/Akt Signalmodul und der ERK-3pK/MK-3 Signalweg. Bezüglich einer Rolle der PI3K in der Influenza Virus Replikation konnte gezeigt werden, dass diese Kinase multiple Funktionen in der infizierten Zelle hat (Ehrhardt et al. 2006, Ehrhardt et al. 2007). In Bezug auf die Rolle der MAPK-aktivierten Kinase 3pK/MK-3 und den postulierten PKR-inhibierenden Mechanismus konnten entscheidende Daten erhalten werden, die nun zur Publikation eingereicht sind. 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. Damit haben wir erstmals eine Verbindung zwischen dem MAPK Signalnetzwerks und der Regulation der Kinase PKR herstellen

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	2
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen	WO2006/053725A1	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB	145.362 €
Preise		-

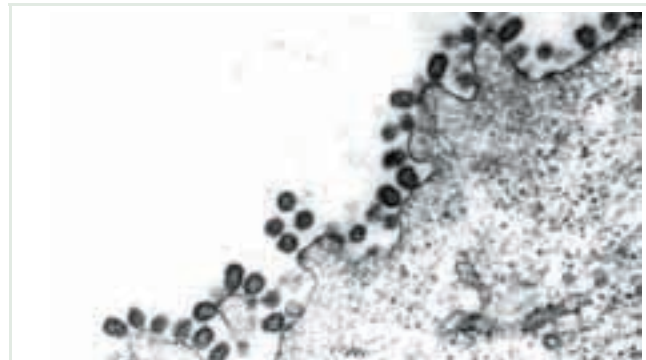
IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	13.500 €
Förderdauer	01/2006-08/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Biochemie, Zellbiologie

können, die nicht nur hochrelevant für das Verständnis der Kontrolle antiviraler Antwort durch das Virus sondern auch wichtig für die Mechanismen der onkolytischen Aktivität dieser Viren ist.

Darüber hinaus konnten auch zur Rolle des NF-κB Signalweges interessante mechanistische Zusammenhänge in Bezug auf die virale Apoptoseregulation aufgeklärt werden (Mazur et al. 2007). Im Aufbau auf diese Daten wurden wichtige Daten zur Rolle von NF-κB in der Virus und Interferon-induzierten Genexpression erhalten (Schmolke et al. 2009, Pauli et al. 2009) sowie ein neuer NF-κB abhängiger Mechanismus der Gegenregulation des IFN Systems durch Influenza Viren aufgeklärt, der auch für die onkolytische Aktivität von Relevanz sein könnte (Pauli et al., 2008).

Zusammenfassend konnte durch das Projekt erstmals ein mechanistischer Zusammenhang des MAP Kinase signaling mit der IFN induzierten antiviralen Kinase PKR aufgezeigt werden und somit eine mechanistische Grundlage für die onkolytische Aktivität verschiedener RNA Viren aufgeklärt werden. Im Umfeld zu diesen Arbeiten wurde eine Vielzahl weiterer Erkenntnisse bezüglich der Modulation der Interferon Antwort durch Influenza Viren gewonnen.



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

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2006

Pauli EK, Schmolke M, Hofmann H, Ehrhardt C, Flory E, Münk C, Ludwig S (2009) High level expression of the anti-retroviral protein APOBEC3G is induced by influenza A virus but does not confer antiviral activity. *Retrovirology* 6: 38. [IF 4,04]

Schmolke M, Viemann D, Roth J, Ludwig S (2009) Essential Impact of NF- κ B Signaling on the H5N1 Influenza A Virus Induced Transcriptome. *J Immunol* 183: 5180-5189. [IF 6,00]

Bode G, Lücken 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 5,52]

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 6,00]

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(11):e1000196. [IF 9,12]

Ehrhardt C, Wolff T, Pleschka S, Planz O, Beermann W, Bode JG, Schmolke M, Ludwig S (2007) The influenza A virus NS1 protein activates the PI3K/Akt pathway to mediate antiapoptotic signaling responses *J Virol* 81: 3058-3067. [IF 5,30]

Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, Puthavathana P, Silberzahn T, Wolff T, Planz O, Ludwig S (2007) Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF-kappaB inhibiting activity *Cell Microbiol* 9: 1683-1694. [IF 5,59]

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 6,00]

Ehrhardt C, Wolff T, Ludwig S (2007) Activation of phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) signaling by the non-structural NS1 protein is not conserved among type A and B influenza viruses. *J Virol* 81: 12097-12100. [IF 5,30]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Eierhoff T, Ludwig S, Ehrhardt C (2009) The influenza A virus matrix protein as a marker to monitor initial virus internalisation. *Biol Chem* 390: 509-515. [IF 3,03]

Mitzner D, Mazur I, Studtucker N, Anhlan D, Wixler L, Wissing J, Jänsch L, Bruns K, Sharma A, Wray V, Henklein P, Ludwig S,* Schubert U* (2009) Phosphorylation of the influenza A virus PB1-F2 protein by PKC is required for efficient virus propagation. *Cell Microbiol* 11: 1502-1516. [IF 5,59]

Spiering D, Schmolke M, Ohnesorge N, Schmidt M, Goebeler M, Wegener J, Wixler V, Ludwig S (2009) MEK5/ERK5 signaling modulates endothelial cell migration and focal contact turnover. *J Biol Chem* 284: 24972-24980. [IF 5,52]

Kooperationen

1. Genexpressionsanalysen in proinflammatorisch aktivierten oder Pathogen-infizierten Endothelzellen Zusammenarbeit mit D. Viemann /J. Roth/D. Föll (Fö2/005/06).
2. Zusammenarbeit mit Martin Steinhoff (Ste2/027/06).
3. Zusammenarbeit mit Johannes Roth (Ro2/012/06).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W3 Ruf - Univ. of Alberta, Edmonton, Canada 2009 an Prof. S. Ludwig (abgelehnt)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		9
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel	DFG, BMBF, BMW, EU	316.816 € (p.a.)
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	12.000 €
Förderdauer	01/2006-10/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	10 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Molekulare Virologie (ZMBE)
Fachgebiet	Virologie, Onkologie

Teilvorhaben Si2/039/06 - **SCHLUSSBERICHT**

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

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

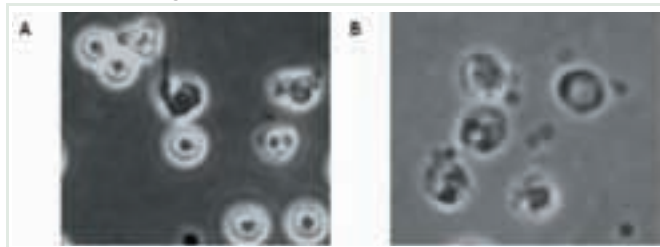
Staphylococcus aureus ist ein wichtiger humaner Krankheitserreger, der unter anderem sehr schwere Infektionen, wie Endokarditis, Osteomyelitis, Pneumonie und Sepsis verursacht. Der Verlauf einer Infektion wird durch eine Vielzahl von bakteriellen Virulenzfaktoren (z.B. Toxine und Oberflächenproteine) bestimmt, deren Präsenz und Expression jedoch in klinischen Stämmen erheblich variieren kann. In diesem Projekt haben wir insbesondere die Wirkung der Poren-bildenden Toxine α -Hemolysin (α -Toxin) und Panton-Valentin Leukozidin (PVL) untersucht, die beide mit sehr schweren Krankheitsbildern, wie der nekrotisierenden Pneumonie und invasiven Weichteilinfektionen in Zusammenhang gebracht werden. Beide Toxine können Wirtszellen schädigen und den Zelltod induzieren, wobei ihre Wirkung sehr zellspezifisch ist.

Hierzu konnten wir zeigen, dass α -Toxin in mononukleären Zellen den programmierten Zelltod (Apoptose) auslöst, dagegen Granulozyten

und nicht professionelle Phagozyten (z.B. Endothelzellen) weitgehend resistent gegenüber gereinigtem α -Toxin sind. In Endothelzellen induzierten jedoch bereits geringe Mengen von α -Toxin exprimierenden Stämmen nach Wirtszellinvasion starke proinflammatorische und zytotoxische Effekte, die mit einer gesteigerten Expression von einer Vielzahl von Wirtsgenen einherging. Als wesentlichen beteiligten bakteriellen Regulationsfaktor konnten wir das agr-System identifizieren, das die Expression von α -Toxin und weiteren Exoproteinen (z.B. Proteasen) kontrolliert. Der dabei ausgelöste Tod der Wirtszelle zeigte sowohl apoptotische als auch nekrotische Merkmale.

PVL ist funktionell ähnlich wie α -Toxin, wies jedoch eine deutlich andere Zellspezifität auf. In unseren Experimenten induzierten bereits niedrige Konzentrationen von PVL und PVL-exprimierender *S. aureus* Stämme eine sehr rasche und völlige Destruktion von humanen Neutrophilen, wobei andere Zelltypen (Endothelzellen, Lymphozyten)

resistent gegenüber PVL sind. Der Effekt von PVL war sehr Spezies-spezifisch, da Neutrophile von anderen Spezies (verschiedene Maus-Stämme, Rhesusaffen) sich nicht empfindlich gegenüber PVL zeigten. Wichtig für die Wirkung von PVL ist die Bindung der beiden PVL-Komponenten, LukS-PV und LukF-PV an die Wirtszellen, da wir bei resistenten Zellen keine Bindung der LukS-PV Komponente detektieren konnten. An welche Wirtsstrukturen die Bindung von LukS-PV erfolgt und was die zellspezifische Wirkung vermittelt, ist derzeit Gegenstand unserer Forschung.



Lichtmikroskopische Aufnahme von humanen Granulozyten nach Stimulation mit gereinigtem PVL für 1h. Bereits niedrige Konzentrationen von PVL induzieren charakteristische morphologische Veränderungen (Schwellung, Rundung) in den Zellen, die mit der Zelltodinduktion einhergehen. A. Kontrollzellen. B. Granulozyten nach Stimulation mit 1 nM PVL.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2006

Grundmeier M, Tuschscherr L, Bruck M, Viemann D, Roth J, Willscher E, Becker K, Peters G, Löffler B (2010) Staphylococcal Strains Vary Greatly in Their Ability to Induce an Inflammatory Response in Endothelial Cells. *J Infect Dis* (In press). [IF 5,68]

Löffler B, Hussain M, Grundmeier M, Bruck M, Holzinger D, Varga G, Roth J, Kahl BC, Proctor RA, Peters G (2010) Staphylococcus aureus panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS Pathog* 6:e1000715. [IF 9,13]

Haslinger-Löffler B, Brück M, Grundmeier M, Peters G, Sinha B (2007) Staphylococcal infections impair the mesothelial fibrinolytic system: the role of cell death and cytokine release. *Thromb Haemost* 98: 813-822. [IF 3,80]

Werbeck C, Becker K, Mellmann A, Juuti KM, von Eiff C, Peters G, Kuusela PI, Friedrich AW, Sinha B (2007) Staphylococcal chromosomal cassette mec type I, spa type, and expression of Pls are determinants of reduced cellular invasiveness of methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates. *J Infect Dis* 195: 1678-1685. [IF 5,68]

Haslinger-Löffler B, Wagner B, Bruck M, Strangfeld K, Grundmeier M, Fischer U, Volker W, Peters G, Schulze-Osthoff K, Sinha B (2006) Staphylococcus aureus induces caspase-independent cell death in human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 70: 1089-1098. [IF 6,41]

Kerdudou S, Laschke MW, Sinha B, Preissner KT, Menger MD, Herrmann M (2006) Fibronectin binding proteins contribute to the adherence of Staphylococcus aureus to intact endothelium in vivo. *Thromb Haemost* 96: 183-189. [IF 3,80]

Schröder A, Schröder B, Roppenser B, Linder S, Sinha B, Fassler R, Aepfelbacher M (2006) Staphylococcus aureus fibronectin binding protein-A induces motile attachment sites and complex actin remodeling in living endothelial cells. *Mol Biol Cell* 17: 5198-5210. [IF 5,56]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Baum C, Haslinger-Löffler B, Westh H, Boye K, Peters G, Neumann C, Kahl BC (2009) Non-spa typable clinical Staphylococcus aureus strains are natural occurring protein A mutants. *J Clin Microbiol* 47: 3624-3629. [IF 3,95]

Hussain M, Schafer D, Juuti KM, Peters G, Haslinger-Löffler B, Kuusela PI, Sinha B (2009) Expression of Pls (Plasmin Sensitive) in Staphylococcus aureus negative for pls reduces adherence and cellular invasion and acts by steric hindrance. *J Infect Dis* 200: 107-117. [IF 5,68]

Kooperationen

1. Endothelzell-Linien-Charakterisierung: V. Gerke (Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE).
2. Endothelzell-Antwort nach Infektion mit S. aureus: M. Schmolke, S. Ludwig, J. Roth (Institut für Molekulare Virologie, ZMBE / Institut für Immunologie).
3. Toxinwirkung auf Leukozyten, Phagozytose: J. Roth (Institut für Immunologie).
4. Elektronenmikroskopie: W. Völker, H. Robenek (Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung).
5. RNA Qualitätskontrolle und Microarray Analyse: Genomik, CU IFG.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf an die Universität Würzburg 2006 an B. Sinha (angenommen 2007)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, BMBF	135.022 €
Preise		-

IZKF Förderung	
Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2009	22.000 €
Förderdauer	01/2006-06/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis 2012
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie
# Seit 03/2007 leitet Frau PD Dr. Löffler das Projekt.	

Teilvorhaben Pap2/003/07 - **SCHLUSSBERICHT**

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

T. Pap

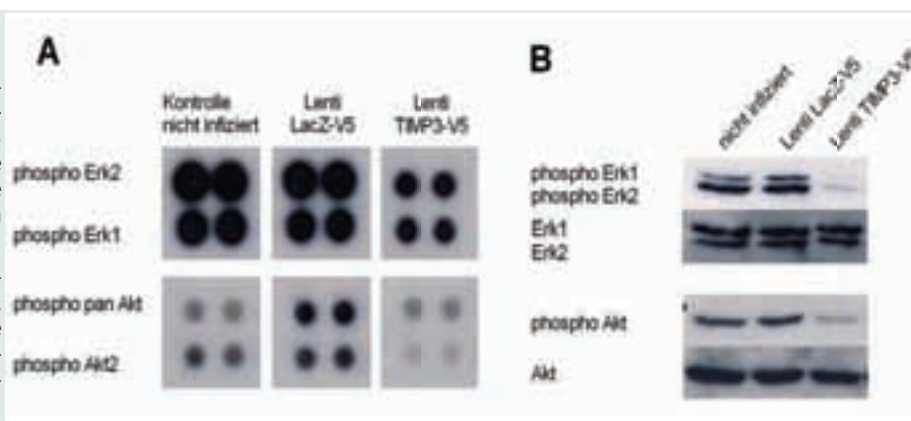
Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die sich vor allem an den Gelenken manifestiert. Die Ätiologie dieser Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt. Sie zeichnet sich durch die progressive Destruktion artikulärer Strukturen aus. Die Akkumulation von Entzündungszellen im Gelenk sowie die Transformation der Gelenkinnenhaut in ein aggressives Pannusgewebe sind wichtige Schritte in der Pathogenese der RA. Synoviale Fibroblasten (SF) übernehmen eine zentrale Rolle, indem sie einer

spezifischen Aktivierung unterliegen, die zu einem invasiven Verhalten führt. Zu den charakteristischen Eigenschaften zählen dabei ihre Fähigkeit, sich an Knorpel anzuheften und ihre Resistenz gegen die Apoptose. Ein weiterer entscheidender Punkt ist eine gestörte Balance von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und ihren Antagonisten, der Gewebsinhibitoren von Metalloproteinasen (tissue inhibitor of metalloproteinases; TIMPs). Innerhalb der TIMP-Familie nimmt TIMP3 eine herausragende Stellung ein, da TIMP3 in der Lage ist, sowohl in

Einfluss von TIMP3 auf verschiedene MAPK

(A) In einer Array-Analyse wurde die Phosphorylierung verschiedener MAPK untersucht. Verglichen wurden nicht infizierte, Lenti LacZ-V5 und Lenti TIMP3-V5 infizierte mesenchymale Zellen. Dargestellt wurden die Array-Spots, die die Phosphorylierung von Erk2, Erk1 und pan Akt, Akt 2 zeigen.

(B) Zur Verifizierung wurde die Phosphorylierung dieser MAPK im Western Blot analysiert. Gesamtprotein mesenchymaler Zellen wurde im Western Blot mit phospho Akt und phospho Erk1/2 analysiert. Die nicht phosphorylierten Proteine dienten als Ladekontrolle.



vivo als auch in vitro Apoptose zu induzieren. Das Ziel dieses IZKF-Projektes ist die Aufklärung der Mechanismen, über die TIMP3 an der Regulation der Apoptose in RASF beteiligt ist.

Unsere Untersuchungen im Rahmen des IZKF-Projektes haben gezeigt, dass eine Überexpression von TIMP3 einen Einfluss auf die Apoptose hat, der über ERK und Akt vermittelt wird (s. Abb.). Dazu wurde neben nichtviralen Expressionssystemen ein lentivirales Konstrukt hergestellt, das TIMP3 mit einem V5 Epitop exprimiert. Nach der erfolgreichen Virusproduktion war es uns möglich, unterschiedliche mesenchymale Zelllinien, darunter auch RA synoviale Fibroblasten, 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 transfizierten Zellen ergaben, dass TIMP-3 zur Induktion der Apoptose und einer zeit- und dosisabhängigen Degradierung der FAK führt, die jedoch nicht mit Veränderungen im Attachment der Zellen einhergeht. Darüber hinaus haben wir den Mechanismus der Apoptose-Induktion weiter untersucht und konnten zeigen, dass das sezernierte TIMP3 über parakrine und autokrine Wege zu einer Hemmung der ERK- und Akt-Phosphorylierung führt (s. Abb.) und die Apoptose wahrscheinlich über eine Inhibition antiapoptischer Faktoren wie Bcl2 und Bad induziert. Unsere Experimente zur Blockierung dieser insbesondere durch Wachstumsfaktoren aktivierten Signalwege lässt vermuten, dass sezerniertes TIMP3 die Bindung von Survivalfaktoren an die entsprechenden Rezeptoren verhindert.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2007**

Pundt N, Peters MA, Wunrau C, Strietholt S, Fehrmann C, Neugebauer K, Seyfert C, van Valen F, Pap T, Meinecke I (2009) Susceptibility of RASF to FasL- and TRAIL- induced apoptosis is cell cycle dependent. *Arthritis Res Ther* 11: R16. [IF 4,49]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Binder NB, Tuerk B, Hoffmann O, Stange R, Pap T, Erben R, Smolen J, K Redlich (2009) CCR2 α mice are osteopetrotic and protected from osteoporosis. *Nat Med* 15: 417-424. [IF 27,55]

Echtermeyer F, Bertrand J, Dreier R, Meinecke I, Neugebauer K, Fuerst M, Lee J, Song YW, Herzog C, Theilmeier G, Pap T (2009) Syndecan-4 regulates ADAMTS-5 activation and cartilage breakdown in osteoarthritis. *Nat Med* 15: 1072-1076. [IF 27,55]

Hayer S, Pundt N, Peters MA, Wunrau C, Kühnel I, Neugebauer K, Strietholt S, Zwerina J, Korb A, Penninger J, Joosten LA, Gay S, Rückle T, Schett G, Pap T (2009) PI3K(gamma) regulates cartilage damage in chronic inflammatory arthritis. *FASEB J* (Epub ahead of print). [IF 9,38]

Hintzen C, Quaiser S, Pap T, Heinrich PC, Hermanns HM (2009) Induction of CCL13 expression in synovial fibroblasts underlines a significant role of oncostatin M in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 60:1932-1943. [IF 6,78]

Lefèvre S, Knedla A, Tennie C, Wunrau C, Tärner I, Robbins PD, Evans C, Stuerz H, Steinmeyer J, Gay S, Pap T, Mueller-Ladner U, Neumann E (2009) Synovial fibroblasts spread rheumatoid arthritis to unaffected joints. *Nat Med* 15:1414-1420. [IF 27,55]

Meinecke, Pap G, Mendoza M, Gay RE, Seyfert C, Ink B, Gay S, Pap T, Peters M (2009) The Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO-1) Mediates the Resistance of Prosthesis Loosening Fibroblasts (PLF) against Fas-induced Apoptosis. *Arthritis Rheum* 60: 2065-2070. [IF 6,78]

Kooperationen

k.A.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	8
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse	382.988 €
Preise	PRO-SCIENTIA-Förderpreis der Eckhart-Buddecke-Stiftung an die AG Pap (5.000 €)	

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2009	31.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Allg. Orthopädie, Institut für Mol. Med. des muskuloskeletalen Systems
Fachgebiet	Exp. Rheumatologie, Orthopädie

Teilvorhaben Lo2/017/07 - **SCHLUSSBERICHT**

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

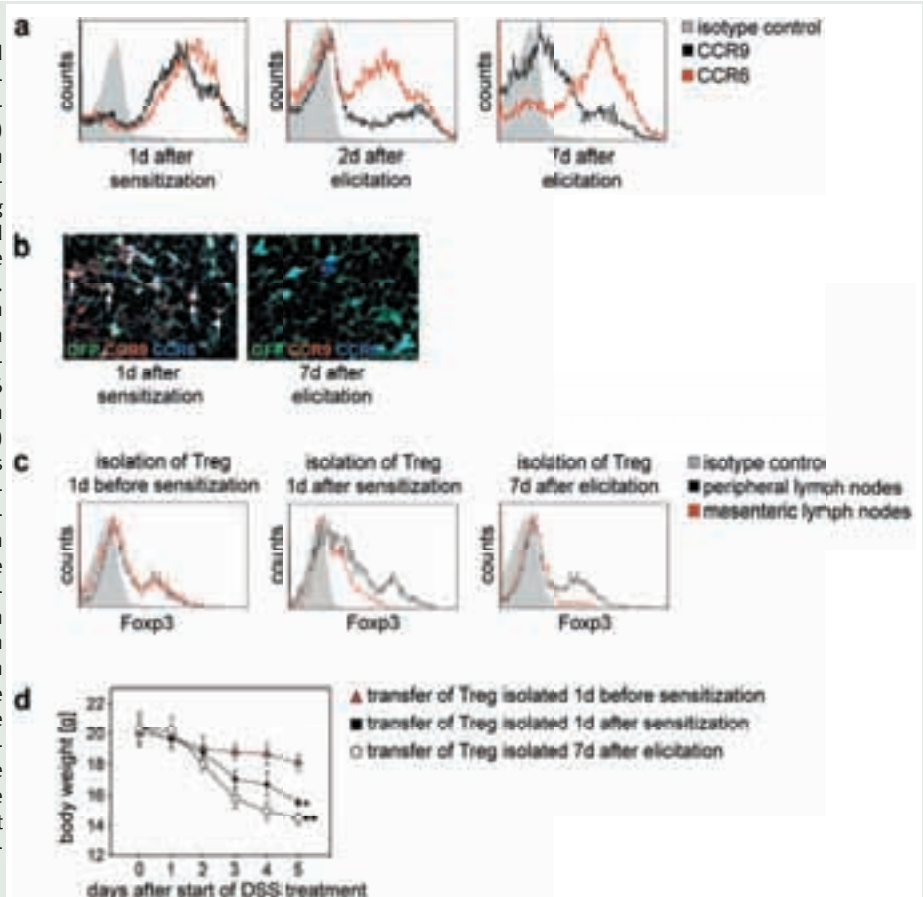
K. Loser / S. Beissert

Die Haut ist kontinuierlich verschiedensten Umwelteinflüssen ausgesetzt, wodurch kutane Immunantworten induziert werden. Nach Ablauf einer Immunreaktion muss diese beendet werden, um Gewebeschäden zu minimieren. Dabei sind CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen wichtig, da sie sowohl MHC Klasse I- als auch Klasse II-vermittelte Immunantworten aktiv supprimieren. Die Anzahl und suppressive Funktion von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen wird unter anderem von Molekülen der TNF-Familie, wie beispielsweise der RANK-RANKL-Interaktion, determiniert. Über die zellulären und molekularen Mechanismen, die an der peripheren Homöostase sowie der Migration von regulatorischen T-Zellen während einer Entzündungsreaktion beteiligt sind, ist jedoch sehr wenig bekannt. Um die Bedeutung des RANK-RANKL-Signalwegs für die periphere Homöostase und die Migration von regulatorischen T-Zellen während kutaner Entzündungen untersuchen zu können, wurden transgene (tg) Mäuse generiert, die unter Kontrolle des Keratin-14 Promotors RANKL in den basalen Keratinozyten der Epidermis überexprimieren. RANKL tg Mäuse verfügen über erhöhte Anzahlen von CD4+CD25+Foxp3+ regulatorischen T-Zellen in den sekundären lymphatischen Organen, ohne dass in diesen Tieren systemisch erhöhte RANKL-Serumspiegel nachweisbar sind. Mit Hilfe von Depletions-Experimenten konnten wir zeigen, dass epidermale Antigen-präsentierende Langerhanszellen (LZ), die über den RANK-RANKL-Signalweg stimuliert wurden, in vitro sowie in vivo CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen expandieren. Um zu bestimmen, wo die Expansion von regulatorischen T-Zellen während einer Entzündungsreaktion erfolgt (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 Lymphknoten (LN) stattfinden), wurden RANKL tg Mäuse mit DEREK Mäusen gekreuzt. 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 Kontakthypersensitivitäts-Modell konnten wir demonstrieren, dass CD4+CD25+ regulatorische T Zellen in den peripheren LN nach Sensibilisierung der Mäuse mit einem obligaten Kontaktallergen, aber vor Auslösung der Entzündungsreaktion am Ohr, durch direkten Zellkontakt mit RANK-exprimierenden epidermalen LZ expandiert werden. Dies führte zu einer deutlich reduzierten Kontaktallergie-Reaktion in den RANKLxDEREG Mäusen gegenüber DEREK Kontrolltieren. Interessanterweise waren die GFP+ regulatorischen T-Zellen in den RANKLxDEREG Mäusen zwar aktiviert, was sich anhand einer erhöhten Sekretion des immunsuppressiven Zytokins IL-10 sowie der gesteigerten Expression von CD39 und CD101 nachweisen ließ, wanderten aber nicht in die entzündeten Hautbereiche. In den regionalen LN der RANKLxDEREG Mäuse inhibierten die GFP+ regulatorischen T-Zellen die Proliferation sowie die Aktivierung von CD4+ sowie CD8+ Effektor T-Zellen, was letztlich in einer reduzierten Ohrschwellung der RANKLxDEREG Mäuse resultierte.

Im Folgenden sollte bestimmt werden, 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 unterdrücken. Aus diesem Grund haben wir eine Dextranulfat-induzierte Kolitis in DEREK und RANKLxDEREG Mäusen ausgelöst und festgestellt, dass sämtliche Parameter, die auf eine schwere Darm-entzündung hindeuten, wie z.B. der Gewichtsverlust der Tiere oder rektale Blutungen, in RANKLxDEREG Mäusen signifikant reduziert waren. Zudem wiesen RANKLxDEREG Mäuse im Vergleich zu DEREK Tieren erhöhte Anzahlen von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen in den mesenterialen LN auf. Diese Daten zeigten, dass CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen, die in peripheren LN durch direkten Zellkontakt mit RANK-RANKL aktivierten epidermalen LZ expandiert wurden, auch epitheliale Entzündungen außerhalb der Haut sehr effizient inhibieren.

(A) CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen sind unmittelbar nach Auslösung einer Entzündung omnipotent und entwickeln erst mehrere Tage später ihre Gewebsspezifität. (a) Wildtyp-Mäuse wurden am rasierten Rücken mit einem obligaten Kontaktallergen sensibilisiert, 5 Tage später erfolgte die Auslösung der Kontaktallergie am Ohr. Anschließend wurde die Expression von Rezeptoren, die für die Zellmigration in die Haut (CCR6) bzw. in den Darm (CCR9) verantwortlich sind, in GFP+ regulatorischen T-Zellen aus peripheren Lymphknoten durchflusszytometrisch bestimmt. (b) Histologische Analyse der CCR6 und CCR9 Expression in GFP+ regulatorischen T-Zellen aus peripheren Lymphknoten. (c) CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen, die aus peripheren Lymphknoten naiver Mäuse isoliert wurden, wandern nach adoptivem Zelltransfer in die mesenterialen Lymphknoten der Rezipienten, wohingegen regulatorische T-Zellen, die nach Auslösung einer Kontaktallergie isoliert wurden, ausschließlich in den peripheren Lymphknoten der Rezipienten nachweisbar sind. (d) Regulatorische T-Zellen aus peripheren Lymphknoten naiver Mäuse unterdrücken nach adoptivem Transfer eine Dextranulfat-induzierte Kolitis in den Rezipienten. Regulatorische T-Zellen jedoch, die 7 Tage nach Auslösung einer Kontaktallergie aus den peripheren Lymphknoten isoliert wurden, sind nicht in der Lage, eine Darmentzündung zu hemmen.



Daraus ergab sich die Frage, ob regulatorische T-Zellen generell keine Gewebsspezifität aufweisen oder ob sie erst nach Aktivierung in einem bestimmten Organ ihre Gewebsspezifität ausbilden. Um diese Frage zu beantworten, haben wir zunächst die Expression von Chemokin-Rezeptoren, die für die Migration von T Zellen in die Haut (CCR6) bzw. in den Darm (CCR9) wichtig sind, auf der Oberfläche von regulatorischen T-Zellen quantifiziert. Wie aus Abbildung 1a und 1b hervorgeht, exprimieren CD4+CD25+ regulatorische T Zellen aus naiven Mäusen sowohl CCR6 als auch CCR9, was bedeutet, dass sie das Potential haben, sowohl in den Darm als auch in die Haut zu migrieren. Nach Auslösung einer Kontaktallergie in der Haut konnten wir eine Reduktion der CCR9 Expression beobachten, wobei die CCR6 Expression der regulatorischen T-Zellen unverändert blieb (Abbildung 1a und 1b). Dies legte die Vermutung nahe, dass regulatorische T-Zellen erst nach Induktion einer kutanen Entzündung ihre Hautspezifität erlangen und danach möglicherweise auch nicht mehr in der Lage sind, epitheliale Entzündungen in anderen Organen als der Haut zu unterdrücken. Daher haben wir regulatorische T-Zellen aus den peripheren LN von naiven Mäusen, Mäusen nach epikutaner Sensibilisierung mit einem Kontaktallergen sowie aus Mäusen nach Auslösung der Kontaktallergie isoliert und in naive Rezipienten transferiert. Anschließend wurde in den Rezipienten-Tieren eine Dextransulfat-induzierte Kolitis ausgelöst. Wie aus Abbildung 1c hervorgeht, ließen sich die transferierten regulatorischen T-Zellen sowohl in den mesenterialen als auch in den peripheren LN der Rezipienten nachweisen, wenn sie aus naiven Donoren stammten. Wurden die CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen jedoch aus Donoren nach Auslösung einer Kontaktallergie entnommen, waren die transferierten Zellen ausschließlich in den peripheren, nicht aber in den mesenterialen Lymphknoten detektierbar (Abbildung 1c). Darüber hinaus konnten regulatorische T-Zellen, die nach Auslösung einer Kontaktallergie isoliert wurden, eine Dextransulfat-induzierte Kolitis in den Rezipienten nicht unterdrücken (Abbildung 1d).

Diese Daten zeigten eindeutig, dass CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen in naiven Mäusen omnipotent sind, d.h. in der Lage, Entzündungen in verschiedenen Organen zu hemmen. Nach Induktion einer Entzündung in einem bestimmten Organ verlieren CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen ihre Omnipotenz und bilden ein gewebsspezifisches Reaktions-/Migrations-Verhalten aus, was dazu führt, dass sie nun ausschließlich Entzündungen in dem Organ inhibieren können, in dem die Aktivierung erfolgte. Während dieses Zeitfensters, in dem die Gewebsspezifität ausgebildet wird („window of opportunities“), können CD4+CD25+ regulatorische T-Zellen in unterschiedliche Organe migrieren und dort verschiedene Entzündungsreaktionen effizient unterdrücken.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2007

Loser K, Brzoska T, Oji V, Auriemma M, Voskort M, Kupas V, Klenner K, Mensing C, Hauschild A, Beissert S, Luger TA (2010) The neuropeptide α -melanocyte-stimulating hormone is critically involved in the development of cytotoxic CD8+ T cells in mice and humans. *PLoS ONE* Feb 15;e8958. [kein IF]

Balkow S, Loser K, Krummen M, Higuchi T, Rothoef T, Apelt J, Tuettenberg A, Weishaupt C, Beissert S, Grabbe S (2009) Dendritic cell activation by combined exposure to anti-CD40 plus interleukin (IL)-12 and IL-18 efficiently stimulates anti-tumor immunity. *Exp Dermatol* 18: 78-87. [IF 3,25]

Loser K, Sturm A, Voskort M, Kupas V, Balkow S, Auriemma M, Sternemann C, Dignass AU, Luger TA, Beissert S (2009) Galectin-2 suppresses contact allergy by inducing apoptosis in activated CD8+ T cells. *J Immunol* 182: 5419-5429. [IF 6,00]

Balkow S, Krux F, Loser K, Becker JU, Grabbe S, Dittmer U (2007) Friend retrovirus infection of myeloid dendritic cells impairs maturation, prolongs contact to naive T cells, and favors expansion of regulatory T cells. *Blood* 110:3949-3958. [IF 10,43]

Loser K, Apelt J, Voskort M, Mohaupt M, Balkow S, Schwarz T, Grabbe S, Beissert S (2007) IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice. *J Immunol* 179: 365-371. [IF 6,00]

Loser S, Loser K, Bijker MS, Rangachari M, van der Burg SH, Wada T, Beissert S, Melief CJM, Penninger JM (2007) Spontaneous tumor rejection by cbl-b deficient CD8+ T cells. *J Exp Med* 204: 879-891. [IF 15,21]

Reichardt P, Dornbach B, Rong S, Beissert S, Gueler F, Loser K, Gunzer M (2007) Naïve B-cells generate regulatory T-cells in the presence of a mature immunological synapse. *Blood* 110: 1519-1529. [IF 10,43]

Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, Schwarz T, Penninger JM, Beissert S (2006) Epidermal RANKL controls regulatory T cell numbers. *Nat Med* 12: 1372-1379. [IF 28,59]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Loser K, Beissert S (2009) Regulation of cutaneous immunity by the environment: An important role for UV irradiation and vitamin D. *Int Immunopharmacol* 9: 587-589. [IF 2,15]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Wu C, Ivars F, Anderson P, Hallmann R, Vestweber D, Nilsson P, Robenek H, Tryggvason K, Song J, Korpos E, Loser K, Beissert S, Georges-Labouesse E, Sorokin LM (2009) Endothelial basement membrane laminin α 5 selectively inhibits T lymphocyte extravasation into the brain. *Nat Med* 15: 519-527. [IF 27,55]

Wu C, Rauch U, Korpos E, Song J, Loser K, Crocker PR, Sorokin LM (2009) Sialoadhesin-positive macrophages bind regulatory T cells, negatively controlling their expansion and autoimmune disease progression. *J Immunol* 182: 6508-6516. [IF 6,00]

Kooperationen

1. TP Vo2/014/09 (Projektleitung PD Dr. T. Vogl): Untersuchungen zur Relevanz von Mrp8 und Mrp14 Proteinen bei kutanen Entzündungen und systemischer Autoimmunität.
2. TP Kuc2/018/06 (Projektleitung PD Dr. A. Lügering): Untersuchung von RANKL tg Mäusen in einem Dextransulfat-induzierten Kolitis-Modell sowie einem Transfer-Kolitis-Modell.
3. TP Pa1/011/08 (Projektleitung Prof. Dr. H. Pavenstädt): Untersuchung anti-tumoraler kutaner Immunantworten in CCR10 defizienten Mäusen.
4. TP Sun2/019/07 (Projektleitung Prof. Dr. C. Sunderkötter): Untersuchungen zur Bedeutung des kutanen RANK-RANKL Signalweg bei der experimentellen Leishmaniasis.
5. TP Goe2/023/10 (Projektleitung Dr. T. Gorge): Intravitalmikroskopische Analysen der Haut sowie der inguinalen Lymphknoten von RANKL transgenen Mäusen nach kutaner Herpes simplex Infektion.
6. IZKF CU CarTel (Prof. Dr. P. Kirchhof): Einfluss der CD40L-induzierten systemischen Autoimmunität auf das Herz-Kreislauf-System.
7. TP Pap2/003/07: Untersuchungen zur Bedeutung von RANK-RANKL expandierten regulatorischen T-Zellen in einem Arthritis-Modell.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	1

Externe Rufe	-
--------------	---

IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)	9
---	---

Patente/Lizenzen	EP 06450071.3 EP 06020467.4-2107
------------------	-------------------------------------

Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Dt. Krebshilfe	166.182 €
---------------------------------	---------------------	-----------

Preise	
--------	--

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 SHK
----------	--------------

Sachmittel 2009	26.000 €
-----------------	----------

Förderdauer	01/2007-12/2009
-------------	-----------------

Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	7 Jahre
---------------------------------------	---------

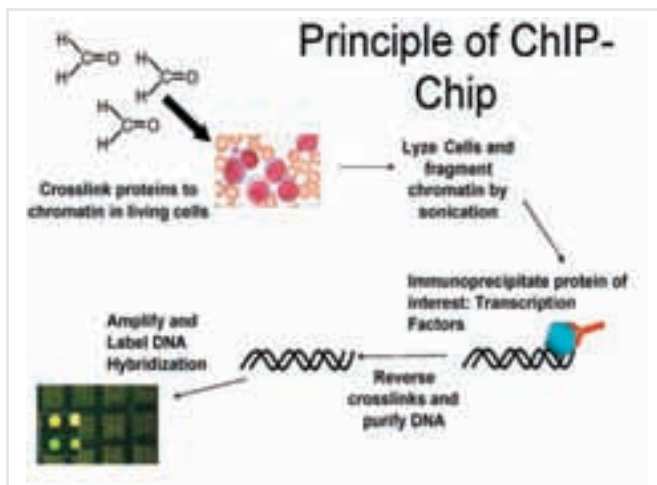
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie, Allg. Dermatologie
--------------------------	---

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. Unsere Analysen zeigen, dass die Aktivität von Transkriptionsfaktoren in vivo mit spezifischen Histonmodifikationen an Promotoren korrelieren. Möglicherweise kann so ein Muster von Histonmodifikationen genutzt werden, um die Aktivität von Transkriptionsfaktoren zu bestimmen.



Prinzip der ChIP-on-Chip-Analyse. Proteine werden innerhalb der Zelle an Chromatin vernetzt. Anschließend werden die Zellen lysiert und durch Ultraschallbehandlung die DNA in Fragmente zerkleinert. Durch Zugabe von Antikörpern, die entweder gegen Transkriptionsfaktoren gerichtet sind, werden die entsprechenden Proteine immunopräzipitiert. Die DNA-Abschnitte werden gereinigt und von den Proteinen getrennt. Schließlich wird die amplifizierte und Fluoreszenz-markierte DNA auf den Chip hybridisiert.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Bandi SR, Brandts C, Rensinghoff M, Grundler R, Tickenbrock L, Koehler G, Duyster J, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H, Sargin B (2009) E3 ligase-defective Cbl mutants lead to a generalized mastocytosis and a myeloproliferative disease. *Blood* 114: 4197-4208. [IF 10,43]

Choudhary C, Olsen JV, Brandts C, Cox J, Reddy PN, Böhmer FD, Gerke V, Schmidt-Arras DE, Berdel WE, Müller-Tidow C, Mann M, Serve H (2009) Mislocalized activation of oncogenic RTKs switches downstream signaling outcomes. *Mol Cell* 36: 326-339. [IF 12,90]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, Braess J, Spiekermann K, Kienast J, Staib P, Grüneisen A, Kern W, Reichle A, Maschmeyer G, Aul C, Lengfelder E, Sauerland MC, Heinecke A, Wörmann B, Hiddemann W (2009) Age-Related Risk Profile and Chemotherapy Dose Response in Acute Myeloid Leukemia: A Study by the German Acute Myeloid Leukemia Group. *J Clin Oncol* 15: 22-29. [IF 17,15]

Bulk E, Sargin B, Krug U, Hascher A, Jun Y, Knop M, Kerkhoff C, Gerke V, Liersch R, Mesters RM, Hotfilder M, Marra A, Koschmieder S, Dugas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2009) S100A2 Inducer Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 15: 22-29. [IF 6,48]

Yu J, Müller H, Hehn S, Koschmieder S, Schöning K, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2009) Construction and application of an inducible system for homogenous expression levels in bulk cell lines. *PLoS One* 4:e6445. [kein IF]

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	1
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ihd. Projekt / Kooperationen)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Diverse	623.949 €
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9/2
Sachmittel 2009	16.500 €
Förderdauer	01/2007-10/2010
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 Mausemämme 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 Mausstämmen Zytokine exprimieren, die für eine Th1-Entwicklung wichtig sind (IL-4, Osteopontin, IL-12, IL-6), während dies bei suszeptiblen Mäusen nicht der Fall ist (Ehrchen et al. In Revision). Wir konnten zeigen, dass die Abwesenheit von IL-6 in der Epidermis zu einer Th2-Antwort und einer Verschlechterung des Infektionsverlaufes führt. Andererseits wird in der Epidermis suszeptibler Mäuse ein Chemokin (I-TAC) exprimiert, welches eine Th1 Differenzierung hemmt und eine Verschiebung der T-Zellantwort in Richtung Th2 bewirkt. Eine alleinige Behandlung mit I-TAC am ersten Tag der Infektion führt zu einer Th2-Immunantwort, die zu einer dauerhaft herabgesetzten Suszeptibilität gegenüber den Parasiten (noch 1000fach höhere Parasitentiter nach 6 Wochen) (Roebrock et al., in preparation). Mechanistisch fanden wir eine Inhibition der IL-12 Sekretion im lokalen Lymphknoten 8h nach Injektion von I-TAC. Ein entsprechendes Manuskript wird gerade erneut überarbeitet.

Als Grundlage weiterführender mechanistischer Untersuchungen in unserem Maussystem konnten wir in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Christoph Bremer ein Verfahren entwickeln, mit dem wir die Migration von Leukozyten in die Haut und Lymphknoten über mehrere Tage in vivo detektieren und quantifizieren können (Eisenblätter, Ehrchen et al. 2009).

In der Folge sollen weiter untersucht werden, wie die differentiell regulierte Zyto- und Chemokine die T1/Th2-Differenzierung und den weiteren Infektionsverlauf beeinflussen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Eisenblätter M, Ehrchen J, Varga G, Heindel W, Sunderkötter C, Roth J, Bremer C, Wall A (2009) In vivo optical imaging of cellular inflammatory response in granuloma formation using fluorescence labeled macrophages. J Nuc Med 50: 1676-1682. [IF 6,66]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009 (Auswahl)

Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J (2009) The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. J Leukoc Biol 86: 557-566. [IF 4,61]

Sunderkötter C (2009) Vasculitis of small blood vessels-some riddles about IgA and about the complexity of transmigration. Exp Dermatol 18: 91-96. [IF 3,25]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

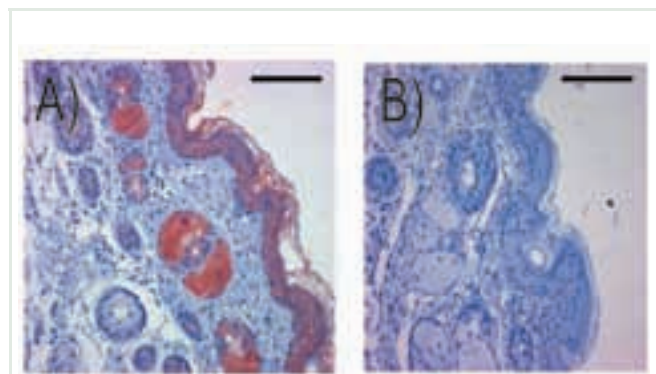
Sindrilaru A, Peters T, Schymeinsky J, Oreshkova T, Wang H, Gompf A, Mannella F, Wlaschek M, Sunderkötter C, Rudolph KL, Walzog B, Bustelo XR, Fischer KD, Scharffetter-Kochanek K (2009) Wound healing defect of Vav3-/- mice due to impaired β 2-integrin dependent macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils. Blood 113: 5266-5276. [IF 10,43]

Sunderkötter C*, Herrgott I*, Brückner C, Pfeiffer C, Moynadeh P, Hunzelmann N, Böhm M, Krieg T, Müller-Ladner U, Genth E, Schulze-Lohoff E, Meurer M, Melchers I (2009) The DNSS centers Riemekasten G: Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. Br J Dermatol 160: 835-843. [IF 3,48]

* = Equal authorship.

Kooperationen

1. Prof. Dr. Bremer, Institut für Klinische Radiologie (IZKF CU OPTI): 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.



Epidermale Expression von Th-1 Zytokinen. Immunhistochemische Darstellung der Osteopontin Protein Expression in Keratinozyten und Schweißdrüsen. A) : Anti-Opn Antikörper, B) : Kontroll IgG, Balken 50 μ m.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel	BMBF	194.773 € (p.a.)
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E8
Sachmittel 2009	22.000 €
Förderdauer	01/2007-10/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Dermatologie, Allg. Dermatologie
Fachgebiet	Dermatologie

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

J. Wistuba / S. Koschmieder / J. Gromoll

SSCs are male germ cells that drive spermatogenesis providing mature gametes over the postpubertal life span. Therefore they exhibit true stem cell characteristics, enabling both permanent self renewal as well as giving rise to differentiating daughter cells entering meiosis. As adult stem cell type, SSCs came into focus because of the possibility to utilize such stem cells avoiding the use of embryonic stem cells and by this all ethical implications. The objective of the project is the potential of spermatogonial stem cells (SSCs) to survive in vitro, the propagation into a SSC line achieving pluripotent features and subsequent transformation into the hematopoietic lineage in vitro and in vivo. As it was previously shown that propagation and de-differentiation of SSCs can result in stem cell lines that are able to differentiate into derivatives of all three germ layers, we aimed our studies answering the question whether SSCs from mouse testes can be re-directed into the hematopoietic lineage. For this purpose we employed different strategies. We succeeded in isolation, enrichment and short term culture of SSCs from eGFP and CD1 mouse donors. After having set up an mRNA marker panel for SSC markers, enrichment was tested by analysis of expression profiles of all cell preparations after isolation and before and during culture. Cells changed their features during short-term culture, as identified by positive immunostaining for the pluripotency markers SSEA1 and ALP. Hence, different culture protocols for SSCs have been previously published. Therefore we analysed the survival of freshly isolated SSCs under different conditions. Of those we adapted an FCS-rich medium for the first two weeks of culture before the conditions were changed and the cells transferred into StemPro medium normally used for ES cell culture. We found that the primary cell isolation from the testicular tissue is of higher importance for the cell survival during the early culture period rather than the media used. SSCs survived for up to 6 weeks before stem cell marker expression was lost. To date, wild type mice without transgenic modifications that specifically target SSCs had not been used for the generation of SSC lines. Therefore we used our mRNA marker panel for the different testicular cell types to check for possible differences between two available wild type mouse lines and between the developmental stages with respect to their suitability to serve as donors for primary cell isolation. We found the differences to be more pronounced between immature and adult mice within the strains than they are between the two strains, suggesting that for primary isolation of SSCs immature wild type mice should be used. SSCs have to maintain their spermatogenic potential also under culture conditions. The conventional method to test this potential is intratesticular germ cell transplantation. However,

this technique requires high numbers of cells making it difficult when using limited numbers of culture-derived cells. Therefore, we developed a method for in vitro differentiation of male germ cells in three dimensional matrices, providing structural features close to the natural environment. SSCs cultured in these matrices completed spermatogenesis in vitro when supplemented with hormones. Thus, the culture systems allow testing of spermatogenic potential also of a small number of SSCs, replacing testicular experiments.

Additionally, in collaboration with Prof. Schöler and Dr. Ko from the MPI in Münster, we examined a SSC line generated from the transgenic OG2/Rosa26 mouse strain. Cells of this line are positive for the expression of the reporter gene lacZ, show paternal imprint when analysed for methylation pattern and displayed an mRNA expression profile characteristic for germ cells. Using this cell line and primarily isolated SSCs from eGFP donors we addressed hematopoietic plasticity of SSCs in vivo making use of bone marrow ablated recipients. The success of transplantation was assessed taking advantage of the CD45.1 (recipient cells) and CD45.2 (donor cells) congenic mouse system. In case of differentiation of SSCs into the hematopoietic lineage the cells would be CD45.2 positive. Recipients are positive for CD45.1. When freshly isolated SSCs from eGFP donors were transplanted we did not detect donor-derived cells in the recipients. Interestingly when OG2/Rosa26 cells were transplanted, we detected donor-derived CD45.2 positive cells in peripheral blood and in the bone marrow of the recipients 6 weeks after transplantation by FACS, indicating colonization and differentiation in the hosts hematopoietic system is possible when SSCs are transformed into a cell line in vitro. Because surviving transplanted donor cells might not only colonize the bone marrow but also other organs of the hosts, we histologically examined the lacZ transgenic donor cells and found putative homing indicated by the blue staining in the recipients spleen (Figure 1).

These results were partly confirmed in vitro. OG2/Rosa26 SSCs were transferred onto OP9 bone marrow-derived stromal feeder cells in a differentiation medium. After 5-13 days, the differentiating cells were examined by FACS analysis. The appearance of cells positive for the hematopoietic marker CD45.2 suggested the SSCs to be induced to express an early hematopoietic marker in vitro.

In this regard, we recently set up testicular and hematopoietic marker panels of OG2/Rosa26, OP9 (feeder) and 32D (positive controls) cells and possible target organs as bone marrow and spleen to identify further early markers of hematopoiesis to be addressed in the currently ongoing additional differentiation experiments using the OG2/Rosa26 SSC line. These experiments should confirm for the first time that stem cells of testicular origin can be induced for expression of different hematopoietic markers when cultured under adequate conditions or transplanted into bone-marrow ablated recipients.

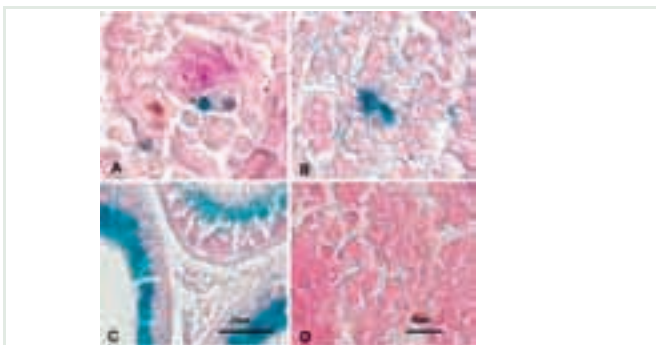
A follow up of the project that aimed at the in vitro differentiation of SSCs was currently granted by the IMF (WI 1 2 09 07).

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2007**

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 2,39]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Stukenborg JB, Schlatt S, Simoni M, Yeung CH, Elhija MA, Luetjens CM, Huleihel M, Wistuba J (2009) New horizons for in vitro spermatogenesis? An update on novel three-dimensional culture systems as tools for meiotic and postmeiotic differentiation of testicular germ cells. *Mol Hum Rep* 15: 521-529. [IF 2,53]



XGal staining of spleens removed from PEPBoy recipients 6 weeks after intravenous transplantation of OG2/ROSA26 SSCs transgenic for lacZ. A, B) blue staining detects the presence of lacZ transgenic donor cells in the spleen of two recipient female animals, indicating survival and homing. C) positive control, endogenous β -galactosidase activity in the epididymal epithelium. D) negative control: spleen tissue of the untransplanted control animal does not reveal spleen cells with endogenous β -galactosidase activity A, B, D: Bar=10 μ m; C: bar=25 μ m.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Koschmieder S, Halmos B, Levantini E, Tenen DG (2009) Dysregulation of the C/EBP α differentiation pathway in human cancer. *J Clin Oncol* 27: 619-628. [IF 17,15]

Lewejohann L, Damm O, Luetjens CM, Hämläinen T, Simoni M, Nieschlag E, Gromoll J, Wistuba J (2009) Impaired recognition memory in male mice with a supernumerary X chromosome. *Physiol Behav* 96, 23-29. [IF 2,56]

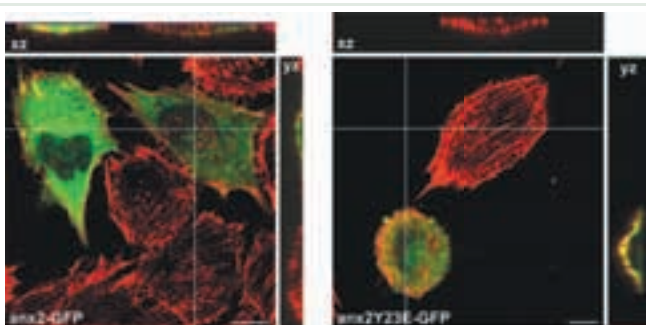
Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ild. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Diverse	201.237 €
Preise		

Teilvorhaben Re2/039/07 - SCHLUSSBERICHT**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.



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 μ m

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 GT

Kooperationen

1. Prof. Müller-Tidow, Med. Klinik und Poliklinik A: Haematopoietic in vitro differentiation and bone marrow transplantation experiments and the analysis of the recipient mice.
2. CU - IFG: Quantification of upto 40 different mRNAs with TLDA.

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1E8/2
Sachmittel 2009	15.900 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	ca. 6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Centrum für Reproduktionsmedizin & Andrologie, Medizinische Klinik A
Fachgebiet	Reproduktionsmedizin, Endokrinologie, Hämatologie

Pasen 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.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 2007**

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 5,55]

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 6,24]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ild. Projekt / Kooperationen)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	33.262 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2009	30.000 €
Förderdauer	01/2007-12/2009
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 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-urämisches 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.

Microarray-Analysen zur Charakterisierung der Veränderungen von EHEC im Infektionsverlauf von EHEC O26-Isolaten, die konsekutiv aus Stuhlproben eines Patienten gewonnen wurden, haben bereits Unterschiede im Genom gezeigt. Diese Analysen konnten im weiteren Untersuchungsverlauf mit der Gesamtgenomsequenzierung bestätigt und ergänzt werden. So ergab der Vergleich der untersuchten Isolate auf Grundlage der Gesamtgenomsequenzen einen Genverlust von 65 kb im Chromosom des Folgeisolats (Abb. 1A). Es konnten 83 Gene bzw. kodierende Sequenzen nur im Erstisolat nachgewiesen werden. Hierzu zählten große Teile der Genominsel O1#45 (Referenz: E. coli O157:H7 EDL933), auf der auch das Shiga Toxin-Operon lokalisiert ist. Neben den in beiden Isolaten vorkommenden 122 kb großen Plasmiden besitzt das Folgeisolat ein weiteres 12 kb großes Plasmid (Abb. 1B). Interessanterweise trägt dieses im Infektionsverlauf aufgenommene Plasmid ein DNA-Transposon, das für eine Transposase und eine TEM1- β -Lactamase (blaTEM1) kodiert. Diese Extended-Spectrum- β -Lactamasen (ESBL) bewirken, indem sie ein erweitertes Spektrum an β -Lactam-haltigen Antibiotika (Penicilline, Cephalosporine) spalten können, eine deutliche Zunahme der Antibiotikaresistenz. Weiterhin beinhaltet das zusätzliche Plasmid Gene (cea, imm, kil), die für Colicin E1 und entsprechende Immunitätsproteine kodieren. Derartige Substanzen, die zur Gruppe der Bakteriozine zählen und antimikrobielle Eigenschaften haben, stellen einen Selektionsvorteil gegenüber anderen Bakterien dar, da sie das Wachstum anderer Stämme derselben oder ähnlicher Bakterienarten inhibieren. Im weiteren Projektverlauf ist geplant, die phänotypischen Konsequenzen dieser Veränderungen auch in der Interaktion mit verschiedenen Zellkulturmodellen zu charakterisieren, um weitere Kenntnisse über die Erreger-Wirtsinteraktion während des Infektionsverlaufs zu erlangen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Leopold SR, Magrini V, Holt NJ, Shaikh N, Mardis ER, Cagno J, Ogura Y, Iguchi A, Hayashi T, Mellmann A, Karch H, Besser TE, Sawyer SA, Whittam TS, Tarr PI (2009) A precise reconstruction of the emergence and constrained radiations of Escherichia coli O157 portrayed by backbone concatenomic analysis. Proc Natl Acad Sci U S A 106: 8713-8718. [IF 9,38]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Mellmann A, Bielaszewska M, Karch H (2009) Intra-host genome alterations in enterohemorrhagic Escherichia coli. Gastroenterology 136: 1925-1938. [IF 12,59]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

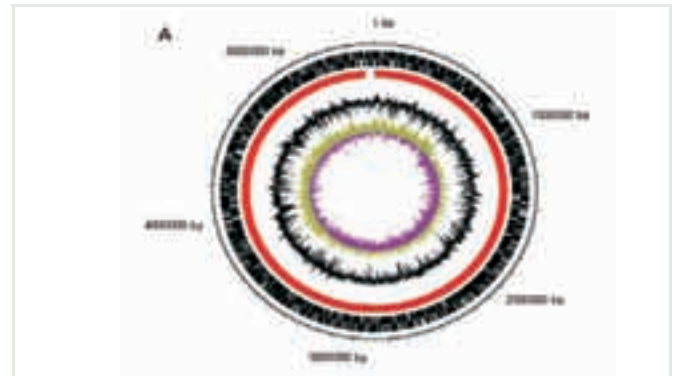
Aldick T, Bielaszewska M, Uhlin BE, Humpf HU, Wai SN, Karch H (2009) Vesicular stabilization and activity augmentation of enterohaemorrhagic Escherichia coli haemolysin. Mol Microbiol 71: 1496-1508. [IF 5,21]

Bielaszewska M, Bauwens A, Greune L, Kemper B, Dobrindt U, Geelen JM, Kim KS, Schmidt MA, Karch H (2009) Vacuolisation of human microvascular endothelial cells by enterohaemorrhagic Escherichia coli. Thromb Haemost 102: 1080-1092. [IF 3,80]

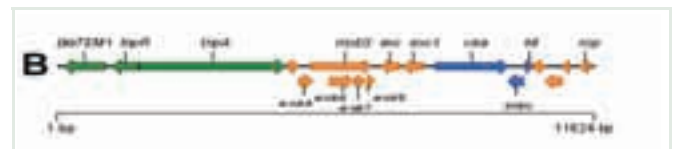
Mellmann A, Fruth A, Friedrich AW, Wieler LH, Harmsen D, Werber D, Middelndorf B, Bielaszewska M, Karch H (2009) Phylogeny and disease association of Shiga toxin-producing Escherichia coli O91. Emerg Infect Dis 15: 1474-1477. [IF 6,45]

Kooperationen

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



In vivo-Veränderungen von EHEC O26 im Infektionsverlauf. (A) zeigt den Vergleich zwischen dem EHEC O26-Erstisolat [schwarzer Außenring] und dem Folgeisolat [roter Ring] auf Gesamt-genomebene [5,6 Mb]. Dieser ist in weiten Bereichen homolog zum Erstisolat, die fehlenden Bereiche des roten Rings verdeutlichen die Genverluste. Die inneren Kurven stellen den GC-Gehalt [schwarz] und die GC-Abweichung [pink/grün] dar.



(B) zeigt die genetische Organisation des zusätzlich während des Infektionsverlaufs aufgenommenen Plasmids [12 kb] des EHEC O26-Folgeisolates. Das Plasmid trägt u.a. ein DNA-Transposon [grün] mit einem für eine Betalaktamase kodierenden Gen (blaTEM1) und Gene, die für Colicin E1 [blau] kodieren.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	7
	Habilitationen	1
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Diverse	559.076 €
Preise	Promotionspreis 2009 der DGHM an Dr. J. Brockmeyer	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1E8/2
Sachmittel 2009	19.800 €
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 zur lokalen Permeabilisierung der gastrointestinalen Barriere, nachfolgenden Infektionen und persistierenden Entzündungsreaktionen des Darmepithels. 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, die bei der Modulation der Barrierefunktion durch Gram-positive und Gram-negative Bakterien beteiligten Signaltransduktionswege und die 'upstream' geschalteten Rezeptoren auf intestinalen Epithelzellen zu identifizieren. Unsere bisherigen Ergebnisse weisen darauf hin, daß Gram-positive und Gram-negative Bakterien unterschiedliche Mechanismen entwickelt haben. Ein erfolgversprechender Ansatz zur Charakterisierung der beteiligten Signalwege ist die Identifizierung und Analyse der durch Probiotika regulierten microRNAs (miRNAs) durch microRNA-profiling.

In der Berichtsperiode erzielte Ergebnisse:

a) Wir konnten zeigen, dass sich die Antwort von Epithelzellen in Bezug auf die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion nach der Infektion/Koinkubation mit unterschiedlichen kommensalen/probiotischen E. coli und Lactobacillus Stämmen deutlich unterscheidet.

Nach Koinkubation von T84 Zellen mit probiotischen Lactobacillen konnten wir durch Zellfraktionierungen und Immunoblots die Aktivitätsänderung und die zelluläre Lokalisierung von solchen PKC Isoformen charakterisieren, die Einfluss auf die Expression der „adherence junction“ Proteine (z.B. E-Cadherine) nehmen. Hier zeigte sich eine verstärkte Relokalisierung von PKC δ in die Membran, die nach Inkubation mit dem probiotischen L. gasseri auch mit einer veränderten Aktivierung einhergeht.

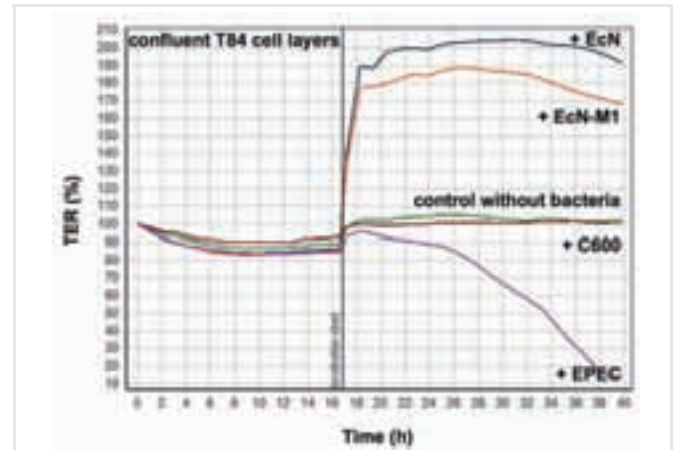
Analysen der Expression von PKC δ und PKC ζ (qRT-PCR) zeigten, dass offenbar die Modulation der GIB durch Lactobacilli über die Änderung bestimmter PKC-Isoform Aktivitäten verläuft.

b) Analysen zur miRNA Regulation:

MicroRNA-Profiling (Febit, Heidelberg) ermöglichte die Identifizierung von miRNAs, die durch Probiotika reguliert werden. Wir konnten miRNAs identifizieren, die spezifisch 'tight- und adherence junctions' und dadurch auch die Barrierefunktion beeinflussen. Durch die Hochregulation einer spezifischen miRNA durch Gram-positive Lactobacilli wird die Expression des Transkriptionsfaktors SNAIL2 herunterreguliert und die Expression des adherence junction Proteins E-cadherin verstärkt. Weitere Untersuchungen zum Einfluss des Transkriptionsfaktors SNAIL1 auf die Expression von E-cadherinen sind im Gang.

Bei Gram-negativen Bakterien (z.B. E. coli Nissle 1917) konnte durch Transfektion von T84 Zellen mit entsprechenden miRNAs, miRNA-Inhibitoren und miRNA-mimics mit anschließender qRT-PCR-Analyse der Zusammenhang zwischen identifizierten miRNAs und ihren prognostizierten Zielen (microCosm Targets Version 6.0: ZO-2, PAR-3, PAR-6) bestätigt werden. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die

Applikation von miRNA-Inhibitoren die negativen Effekte von EPEC auf die tight junctions unterbinden kann, was möglicherweise auch therapeutisch interessant werden könnte.



Die Infektion von T84 Zellen mit E. coli Nissle 1917 (EcN), E. coli Nissle Mutant 1 (EcN-M1), E. coli C600 und enteropathogenen E. coli (EPEC). T84 Zellen wurden auf 'Transwell'-Filtern kultiviert und mit probiotischen und entero-pathogenen E. coli sowie mit dem E. coli Laborstamm C600 infiziert. Der trans-epitheliale Widerstand (TER) von konfluenten nicht-infizierten T84 Zellen (Kontrolle) wurde online gemessen und wurde ebenso online mit dem Verlauf des TER bei infizierten T84 Zellen verglichen. CellZscope Technik [Online Messung], NanoAnalytics, Münster.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Bielaszewska M, Bauwens A, Greune L, Dobrindt U, Geelen JM, Kim KS, Schmidt MA, Karch H (2009) Vacuolisation of human microvascular endothelial cells by enterohemorrhagic Escherichia coli. Thromb Haemostasis 102: 1080-1092. [IF 3,80]

Buss C, Müller D, Rüter C, Heusipp G, Schmidt MA (2009) Identification and characterization of Ibe, a novel type III effector protein of A/E pathogens targeting human IQGAP1. Cell Microbiol 11: 661-677. [IF 5,59]

Gorris HH, Bade S, Röckendorf N, Albers E, Schmidt MA, Fränck M, Frey A (2009) Rapid profiling of peptide stability in proteolytic environments. Anal Chem 81: 1580-1586. [IF 5,71]

Wagner K, Schilling J, Fälker S, Schmidt MA, Heusipp G (2009) A regulatory network controls the expression of the in vivo expressed HreP protease of Yersinia enterocolitica. J Bacteriol 191: 1666-1676. [IF 3,63]

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 (Ild. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen	08004967.9/ EP08004967	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB, BMBF	195.283 €
Preise	1. Science Day Preis an K. Veltmann	

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2
Sachmittel 2009	30.800 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	ca. 6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Infektiologie (ZMBE)
Fachgebiet	Infektiologie, Mikrobiologie, Zelluläre Mikrobiologie

Teilvorhaben Schw2/030/08**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, der in vivo durch eine Vielzahl von Chemokinen beeinflusst wird. Dabei ist die intrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration ein wichtiger intrazellulärer Regulator. 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. Es mehren sich jedoch in der letzten Zeit die Hinweise, dass diese Ca^{2+} -Kanäle zur Familie der sog. TRP-Kanäle gehören. Wir wollen daher die Hypothese prüfen, dass TRPC1- und TRPC6-Kanäle den mechanisch und den durch Chemokine induzierten Ca^{2+} -Einstrom in migrierenden Zellen vermitteln. Wir haben daher Zellen mit veränderter Kanalexpression verwendet (siRNA, Überexpression, knock-out). Das Fehlen bzw. die verminderte Expression von TRPC1- und TRPC6-Kanälen führt zu einer starken Behinderung der gerichteten Zellmigration. Dabei ist weniger der „Motor“ als vielmehr die „Lenkung“ der migrierenden Zellen gestört. So ist die Migrationsgeschwindigkeit kaum verändert, die Fähigkeit zur Chemotaxis dagegen stark beeinträchtigt. Offensichtlich sind die TRPC-Kanäle zwingend erforderliche Elemente der Chemokin-induzierten intrazellulären Signalkaskaden. In weiteren Experimenten konnten wir zeigen, dass TRPC1-Kanäle auch Teil mechano-sensitiver Signalkaskaden sind. Knock-down der TRPC1-Kanäle macht Migration der Zellen unempfindlich gegenüber mechanischen Signalen. Entsprechend führen mechanische Stimuli in siTRPC1-Zellen zu deutlich geringeren Anstiegen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration als in Zellen, die TRPC1-Kanäle überexprimieren.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Schneider L, Stock CM, Dieterich P, Satir P, Schwab A, Christensen ST, Pedersen SF (2009) The Na^+/H^+ exchanger NHE1 is required for directional migration stimulated via PDGFR α in the primary cilium. J Cell Biol 185: 163-176. [IF 9,12]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

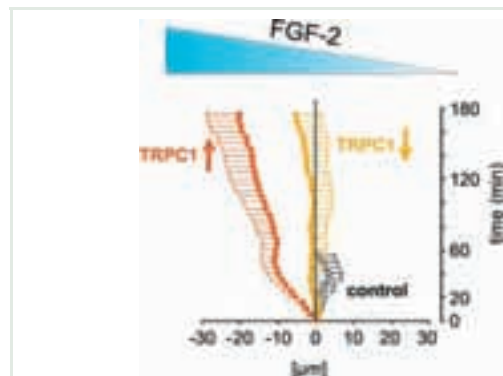
Stock C, Schwab A (2009) Protons make tumor cells move like clockwork. Pflügers Arch 458: 981-992. [IF 3,52]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Krähling H, Mally S, Eble JA, Noël J, Schwab A, Stock C (2009) The glycolyx maintains a cell surface pH-nanoenvironment crucial for integrin-mediated migration of human melanoma cells. Pflügers Arch 458: 1069-1083. [IF 3,52]

Kooperationen

1. Pa1/011/08 - Pavenstädt: Untersuchung der Migration von glatten Muskelzellen und Podozyten
2. IZKF CU SmAP: Einfluss des Na^+/H^+ -Austauschers auf die Melanom-Metastasierung im Mausmodell



Chemotaxis in FGF-2 Gradienten hängt von der Expression von TRPC1-Kanälen ab. Die Chemotaxis wurde als Bewegung der Zellen in die Richtung des Chemokin-gradienten quantifiziert.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (Ild. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	85.509 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2
Sachmittel 2009	15.000 €
Förderdauer	01/2008-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	9 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Physiologie II
Fachgebiet	Physiologie

Teilvorhaben Vo2/014/09**Neue Strategien zur Sepsistherapie - Charakterisierung der pro-inflammatorischen Mechanismen von MRP8 und MRP14**

T. Vogl

Septische Reaktionen stellen in der klinischen Praxis immer noch ein großes Problem dar. Systemisch aktivierte Phagozyten induzieren eine überschüssige Immunantwort und setzen neben Zytokinen und Chemokinen auch endogene DAMP Liganden frei, die die Immunantwort weiter verstärken. Zwei dieser von aktivierten Phagozyten freigesetzten endogenen Liganden sind die beiden S100 Proteine MRP8 und MRP14. Untersuchungen in der Maus haben gezeigt, dass während einer Sepsis freigesetztes MRP8/MRP14 über einen TLR4 abhängigen Signalweg die Immunantwort verstärken vor allem über die Induktion von Zytokinen wie TNF- α , IL-1 β und IL-12.

Das Ziel des IZKF-Projektes ist, inwieweit sich diese Ergebnisse auf das humane System übertragen lassen. Weiter sollen die Mechanismen aufgeklärt werden, über die die beiden S100 Proteine MRP8 und MRP14 in deren Aktivität reguliert werden. Daraus sollen dann mögliche therapeutische Ansätze abgeleitet werden. Wir konnten zeigen, dass es Unterschiede in den Aktivitäten zwischen murinen und humanen S100 Proteine gibt. Der humane Heterokomplex (Tetramer) zeigt im Gegensatz zum murinen Komplex keine verstärkende Wirkung auf eine LPS-Costimulation. Allerdings sind beide humanen S100 Homodimere ähnlich gut aktiv, in der Maus ist es nur das MRP8 Homodimer. Der Rezeptor TLR4 ist auch im Humanbereich zentral wichtig, über den die Aktivierungskaskade eingeleitet wird, während RAGE auf Phagozyten bislang eher eine untergeordnete Rolle einnimmt. Wir haben den kompletten TLR4 Signalweg (MyD88, IRAK1, MAP-Kinasen, NF- κ B) für hMRP14 untersucht und keine Unterschiede zur mMRP8 bzw. LPS vermittelten Aktivierung gefunden. Weiter werden beide bekannten MAL/MyD88/TIRAP-NF κ B- bzw. die TRAM/TRIF-IRF3-Signalkaskaden parallel aktiviert.

Da RAGE als Rezeptor zumindest auf Phagozyten als unwichtig angesehen werden kann, bleibt nur TLR4 als Zielrezeptor übrig. Derzeit arbeiten wir an der Charakterisierung der Bindungsstellen von MRP8/MRP14, MRP8 bzw. MRP14 an TLR4. Alle drei Spezies binden an TLR4, was wir an einem eigens dafür entwickelten „TLR4-ELISA“ (anti-TLR4 – TLR4/MD2 – MRPx – anti-MRPx) nachweisen konnten. Die Bindung der MRPs an TLR4 ist strikt Ca/Zn-abhängig. Ein limitierter Trypsin-verdau ergab, dass im Western blot zwar keine MRP-Banden mehr zu sehen sind, interessanterweise aber die Aktivierung von Monozyten mit den peptidischen Fragmenten fast nicht vermindert ist. Dies kann bedeuten, dass bereits ein Peptidfragment für die Stimulation ausreichend ist. Dieses Fragment wollen wir aufreinen und die Sequenz bestimmen.

In einem weiteren rechnerischen Ansatz haben wir die Kristallstrukturen der Homodimere mit dem Heterotetramer (bestehend aus zwei Heterodimeren) verglichen und strukturelle Bereiche identifiziert, die im „inaktiven“ Tetramer verdeckt aber in den aktiven Homodimeren frei vorliegen (siehe Abb.). Ausgehend von diesen rechnerischen Befunden werden wir einzelne Aminosäuren tauschen und die aufgereinigten mutierten Homodimere auf TLR4 Bindung in unserem „TLR4-ELISA“ untersuchen, um die Bindungsstelle weiter einzugrenzen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Keine.

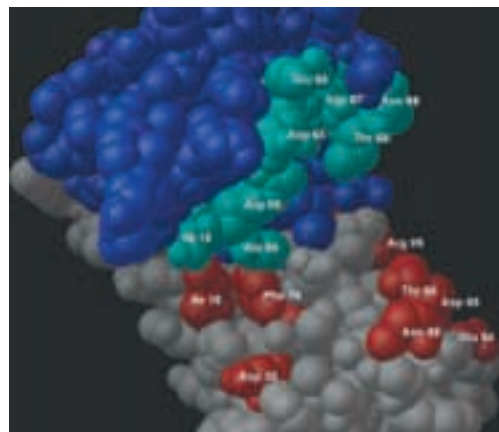
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, Wittkowski H, Wulffraat N, Foell D, Roth J (2009) The Myeloid-Related Proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of Toll-Like Receptor 4, and Interleukin-1 β form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 60: 883-891. [IF 6,78]

Björk P, Björk A, Vogl T, Stenström M, Liberg D, Olsson A, Roth J, Ivars F, Leanderson T (2009) Identification of human S100A9 as a novel target for treatment of autoimmune disease via their binding to quinoline-3-carboxamides. PLoS Biol 7: e97d. [IF 12,68]

Kooperationen

1. PD Dr. K. Loser (Lo/017/07), Untersuchungen zur Relevanz von MRP8 und MRP14 bei kutanen Entzündungen sowie Autoimmun-Dermatitis.
2. Prof. T. Pap (Pap2/003/07), Rolle von MRP8 und MRP14 bei Psoriasis-Arthritis.
3. Prof. S. Ludwig (Lud2/032/06) Analyse von Signaltransduktionswegen in Phagozyten.
4. Kooperation mit der Core Unit IFG, Microarrayanalysen.



Frei zugängliche Aminosäuren (türkis, rot) im Homodimer (blau, grau) exemplarisch gezeigt für hMRP14, die im Tetramer verdeckt sind.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	18.600 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2009	26.000 €
Förderdauer	01/2009-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Immunologie
Fachgebiet	Immunologie

Teilvorhaben Schä2/020/09**Molecular imaging of matrix metalloproteinase activity in encephalomyelitis**

M. Schäfers, L. Sorokin, K. Kopka

Protease activity is involved in manifold different diseases with matrix metalloproteinases (MMPs) being a suitable target for molecular imaging. We have started to study novel imaging probes based on barbiturate-derived MMP inhibitors (Fig.) in the murine model of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an autoimmune demyelinating disease of the central nervous system (CNS), with similarities to human multiple sclerosis, where MMPs have been shown to play a crucial role in leukocyte infiltration of CNS parenchyma and induction of disease symptoms (Agrawal et al., 2006).

Several fluorinated derivatives based on the lead structure RO 28-2653 (A) were synthesised in the Kopka lab and identified as potent inhibitors of MMP-2, -8, -9 and -13 (IC_{50} = 7-645 nM). The radioactive probe C (MMP-2: IC_{50} = 23 nM; MMP-9: IC_{50} = 7 nM), was successfully established using the radiosynthon 1- ^{18}F fluoro-2-tosyloxyethane (radiochemical yield 11,5% (decay corrected), radiochemical purity $\geq$ 98%). Furthermore, a second derivative was labelled with the near-infrared fluorescent dye Cy3 yielding the highly hydrophilic optical imaging agent (B) useful to examine the EAE model ex vivo by means of fluorescence microscopy.

The ^{18}F -labelled barbiturate-based probe has been employed in PET imaging of MMP activity in EAE mice (disease score of 3-4), and in autoradiography of CNS and spinal cord sections. Currently, high resolution dynamic PET/CT protocols are being established in the Schäfers lab to co-register molecular signals with morphology. In addition, Cy3- and Cy5-labelled barbiturate-based probes have been used for MMP detection on CNS sections, or have been injected intravenously into EAE mice and subsequently detected by fluorescence microscopy in sections of tissues excised at defined time points after injection (CNS, kidney, liver, pancreas). Other studies in the Sorokin lab have revealed the β -islets of the pancreas to be a site of high MMP activity. This tissue has therefore been used as a positive control in all studies and a means of determining the relative MMP activity in EAE CNS samples. Data to date suggest that while some MMP activity is detectable in EAE animals with the ^{18}F -labelled barbiturate-based probe in PET, this activity is considerably weaker than that detectable in the pancreas. This is probably due to the focal nature of MMP activity in EAE, which occurs only at sites of leukocyte infiltration into the CNS. One issue that remains unclear is the accessibility of the ^{18}F -barbiturate probe to sites of MMP activity in the brain and its ability to penetrate the blood-brain barrier (BBB). Current experiments using an in vitro BBB model from the laboratory of Prof. Romeo Cecchelli, University of Artois, France, are investigating this point.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Hölte C, Breyholz H-J, Wagner S, Kopka K, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2009) Synthesis and Evaluation of a Novel Hydroxamate Based Fluorescent Photoprobe for Imaging of Matrix Metalloproteinases. *Bioconjug Chem* 20: 904-912. [IF 4,58]

Hölte C, Law MP, Wagner S, Kopka K, Faust A, Breyholz HJ, Schober O, Bremer C, Riemann B, Schäfers M (2009) PET-compatible endothelin receptor radioligands: Synthesis and first in vitro and in vivo studies. *Bioorg Med Chem* 17: 7197-7208. [IF 3,07]

Wu C, Ivars F, Andersson P, Hallmann R, Vestweber D, Nilsson P, Robenek H, Tryggvason K, Song J, Korpos E, Loser K, Beissert S, Georges-Labouesse E, Sorokin L (2009) Endothelial basement membrane laminin $\alpha 5$ selectively Inhibits T lymphocyte extravasation into the brain. *Nature Med* 15: 519-527. [IF 27,55]

Wu C, Rauch U, Korpos E, Song J, Loser K, Crocker PR, Sorokin L (2009) Si-aloadhesin-positive macrophages bind regulatory T cells, negatively controlling their expansion and autoimmune disease progression. *J Immunol* 182: 6508-6516. [IF 6,00]

Kooperationen

1. Collaboration with the IZKF Core Unit OPTI on identification of cy3- and cy5-labelled barbiturate probes on tissue sections or after in vivo injection of probes and ex vivo analysis of organs.



Novel molecular probes for the visualisation of activated MMPs

A: Interactions between barbiturate lead structure Ro 28-2653 and MMP-8.

B: optical contrast agent based on Cy3- (pink) labelled barbiturate. C: PET-compatible probe based on ^{18}F - (red) labeled barbiturate.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)	-	-
Patente/Lizenzen	-	-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	div. SFB, EU	378.291 €
Preise	PRO-SCIENTIA-Förderpreis der Eckhart-Buddecke-Stiftung an Prof. L. Sorokin (5.000 €)	

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2, 1E8/2
Sachmittel 2009	15.475 €
Förderdauer	01/2009-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5-7 Jahre
Beteiligte Institutionen	EIMI, Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie
Fachgebiet	Exp. Nuklearmedizin, Zellbiologie, Radiopharmazeutische Chemie

Teilvorhaben Hei2/022/09**Molecular characterization of the SasC-mediated mechanism of cell aggregation and biofilm formation in *Staphylococcus aureus***

C. Heilmann

Staphylococci belong to the most important pathogens causing implant-associated infections. Colonization of the implanted medical devices by the formation of a three-dimensional structure made of bacteria and host material called biofilm is considered the most critical factor in these infections. To form a biofilm, bacteria first attach to the surface of the medical device, and then proliferate and accumulate into multilayered cell clusters. Biofilm accumulation may be mediated by polysaccharide and protein factors. The information on *Staphylococcus aureus* protein factors involved in biofilm accumulation is limited, therefore, we searched the *S. aureus* Col genome for LPXTG-motif containing potential surface proteins and chose the so far uncharacterized *S. aureus* surface protein C (SasC) for further investigation. The deduced SasC sequence consists of 2186 amino acids with a molecular mass of 238 kDa and has features typical of Gram-positive surface proteins, such as an N-terminal signal peptide, a C-terminal LPXTG cell wall anchorage motif, and a repeat region consisting of 17 repeats similar to the domain of unknown function 1542 (DUF1542). We heterologously expressed sasC in *Staphylococcus carnosus*, which led to the formation of huge cell aggregates indicative of intercellular adhesion and biofilm accumulation. To localize the domain conferring cell aggregation, we expressed two subclones of sasC encoding either the N-terminal domain including a motif that is found in various architectures (FIVAR) or 8 of the DUF1542 repeats. SasC or its N-terminal domain, but not the DUF1542 repeat region conferred production of huge cell aggregates, higher attachment to polystyrene, and enhanced biofilm formation to *S. carnosus* and *S. aureus*. To exactly localize the domain conferring cell aggregation and biofilm formation, we generated further subclones encoding different domains of the N-terminal domain in *Escherichia coli*. The respective gene products were purified from *E. coli* via their His-tag using Ni-NTA chromatography. The purified proteins will be analysed in detail with respect to their binding functions.

Recently, we could demonstrate that an *S. aureus* sasC-mutant showed a markedly lower capacity for biofilm formation in comparison to its wild type. Further studies are on the way to exactly characterize the molecular mechanism underlying the SasC-mediated cell aggregation and biofilm formation of *S. aureus* protein, which may play an important role in colonization during infection with this important pathogen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Schroeder K, Jularic M, Horsburgh SM, Hirschhausen N, Neumann C, Bertling A, Schulte A, Foster SJ, Kehrel BE, Peters G, and Heilmann C (2009) Molecular characterization of a novel *Staphylococcus aureus* surface protein (SasC) involved in cell aggregation and biofilm accumulation. *PLoS ONE* 4(10): e7567. [kein IF]

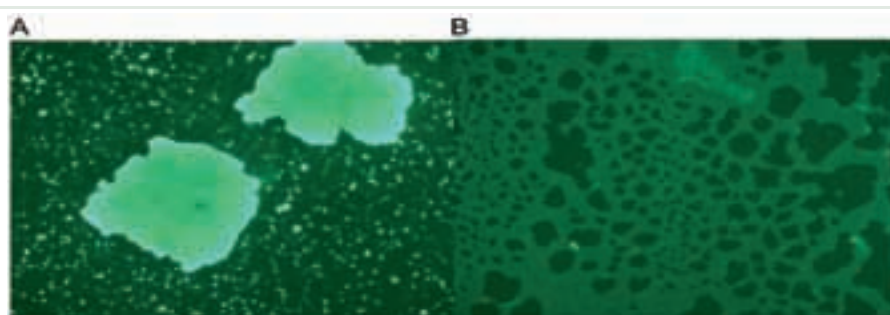
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Niemann S, Kehrel BE, Heilmann C, Rennemeier C, Peters G, and Hammerschmidt S (2009) Pneumococcal association to platelets is mediated by soluble fibrin and supported by thrombospondin-1. *Thromb Haemost* 102: 735-742. [IF 3,80]

Kooperationen

1. Keh1/037/07 - Kehrel / Uekötter: Candida Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Pilzen, Thrombozyten und Endothel: Kooperation bei der Untersuchung der Interaktion von SasC mit Thrombozyten.
2. Löf2/030/10 - Löffler / Peters: Intrazelluläre Persistenzmechanismen von *Staphylococcus aureus* durch die Bildung von höchst dynamischen Phänotypen: Kooperation bei der Untersuchung von potentiellen SasC-vermittelten Internalisierungsmechanismen.

(A) Detection of SasC by immuno-fluorescence microscopy. Bacterial cells were incubated with anti-sasC antiserum. Bound antibodies were detected with fluorescein-conjugated anti-rabbit F(ab')₂ fragment. *S. carnosus* expressing sasC (A) strongly reacted with the anti-sasC antiserum, indicating the surface location of SasC and cell aggregation mediated by SasC. Magnification, x 400. A, *S. carnosus* (pSasC); B, *S. carnosus* wild type.

**Daten des Forschungsvorhabens ***

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	71.291 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E9
Sachmittel 2009	25.000 €
Förderdauer	01/2009 - 12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

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

B. Kahl

Neben einer großen Anzahl akuter ambulant und nosokomial erworbener Infektionen, ruft *Staphylococcus aureus* auch chronische Infektionen hervor, wie z. B. die rezidivierenden Infektionen der Atemwege bei Mukoviszidose (cystic fibrosis=CF)-Patienten. Wir konnten zeigen, dass die Patienten oft über viele Jahre mit demselben *S. aureus*-Klon besiedelt und infiziert sind. Um über eine so lange Zeit im Wirt persistieren zu können, hat *S. aureus* verschiedene Adaptationsstrategien entwickelt, wie z.B. die Bildung von small colony variants (SCVs). Außerdem konnten wir zeigen, dass in der variablen Region des Virulenzfaktors Protein A im Laufe der Langzeitkolonisierung Mutationen, wie Punktmutationen, Deletionen oder Duplikationen auftreten. Ziel dieses Projekts ist es, Veränderungen im Genom von *S. aureus*-Isolaten aufzudecken, die im Rahmen der Langzeitpersistenz im Habitat Lunge der CF-Patienten auftreten und die möglicherweise für die Erreger-Wirts-Wechselbeziehung auch im Rahmen anderer chronischer Infektionen bedeutend sind. Dazu wählten wir aus einer *S. aureus*-Stammbank, in der Isolate von mehr als 100 CF-Patienten über 14 Jahre gesammelt wurden, Isolate von 3 CF-Patienten aus. Mittels whole genome sequencing wurden jeweils ein frühes und ein klonales spätes Isolat in Bezug zur Sequenz des *S. aureus* Stammes MSSA476 mittels „paired end sequencing“ (Illumina Genome Analyzer) sequenziert. Zwischen dem frühen und dem späten Isolat lag ein Zeitraum von mehr als 10 Jahren. Die sequenzierten Genome wurden auf SNPs (short nucleotide polymorphism) und Insertionen/Deletionen hin analysiert. Dabei wurden jeweils die Sequenz-Unterschiede zwischen dem späten und dem frühen Isolat betrachtet. Für die ersten Auswertungen wurden SNPs, die in intergenen Regionen lagen, ausgeklammert und nur solche analysiert, die in Genen liegen, welche bereits annotiert sind. Potentielle und hypothetische Proteine wurden hierbei herausgenommen. Dabei zeigte sich, dass ca. 100 Gene betroffen sind, die in mind. zwei der späten Isolate der drei Patienten SNPs aufwiesen. Davon sind ca. 25 Gene in allen drei späten Isolaten verändert. Zurzeit wird ausgewertet, inwieweit diese SNPs zur Veränderung oder zum Verlust der Protein-Funktion führen könnten. Die beobachteten SNPs werden mittels Sanger-Sequenzierung überprüft. Weiterhin werden Gene mit bestätigten SNPs in Intermediär-Isolaten sequenziert, um den Zeitpunkt der Mutation festzulegen. Zusätzlich werden die 6 Isolate in einem chronischen Maus-Pneumonie-Modell bzgl. der Veränderung ihrer Virulenz untersucht. In weiteren phänotypischen Charakterisierungen zeigen sich bereits Unterschiede in der Hämolyse, Pigmentierung und Biofilm-Bildung der frühen und späten Isolate auf.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Baum C, Haslinger-Löffler B, Westh H, Boye K, Peters G, Neumann C, and Kahl BC (2009) Non-spa-typeable clinical *Staphylococcus aureus* strains are naturally occurring protein A mutants. J Clin Microbiol 47: 3624-3629. [IF 3,94]

Mainz JG, Naehrlich L, Schien M, Kading M, Schiller I, Mayr S, Schneider G, Wiedemann B, Wiehlmann L, Cramer N, Pfister W, Kahl BC, Beck JF, and Tummeler B (2009) Concordant genotype of upper and lower airways *P. aeruginosa* and *S. aureus* isolates in cystic fibrosis. Thorax 64: 535-540. [IF 7,06]

Kooperationen

k.A.

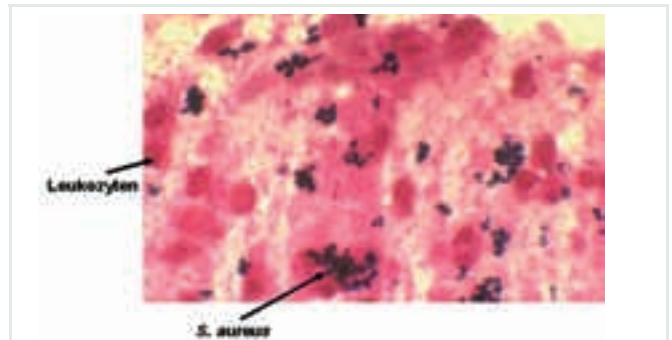


Abb.1: Gramfärbung eines Sputums eines CF-Patienten. In dem Präparat sind zahlreiche grampositive Kokken (*S. aureus*) und polymorphkernige Leukozyten zu sehen.

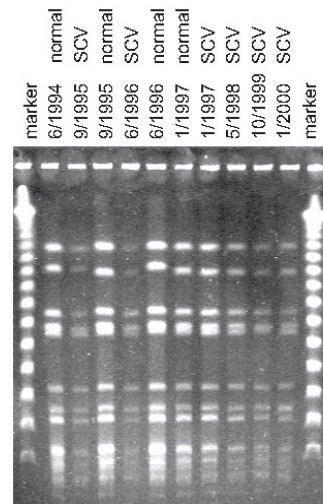


Abb.2: Pulsfeldgel-Elektrophorese von klonalen *S. aureus*-Isolaten, die aus den Atemwegen eines CF-Patienten über 68 Monate isoliert wurden. SCV = small colony variant

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)	-	
Patente/Lizenzen	-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF	157.866 €
Preise		

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 SHK
Sachmittel 2009	20.000 €
Förderdauer	01/2009-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	8 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

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

K. Ebnet

Endothelzellen besitzen zwei Membrandomänen, eine freie apikale Membrandomäne an der luminalen Seite der Zelle und eine gebundene basolaterale Membrandomäne, die im Kontakt mit Nachbarzellen bzw. mit der extrazellulären Matrix steht. Die beiden Membrandomänen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zusammensetzung aus Proteinen und Lipiden. Diese als Membranpolarität bezeichnete unterschiedliche Zusammensetzung ist Voraussetzung sowohl für die Funktion der Blutgefäße bei der Homöostase und bei Entzündungsvorgängen als auch für die Ausbildung eines Gefäßlumens bei der Vaskulogenese und Angiogenese und somit für die Entwicklung eines funktionierenden Blutgefäßsystems. In Epithelzellen wird die Ausbildung der Membranpolarität durch einen evolutionär hochkonservierten Proteinkomplex gesteuert, den Par3 - aPKC - Par6 Komplex, der durch das Adhäsionsmolekül JAM-A in die Tight Junctions rekrutiert wird. In unseren Vorarbeiten haben wir gefunden, dass in Endothelzellen ein zweiter Par Protein Komplex existiert, der über die Interaktion mit dem Adhäsionsmolekül VE-cadherin in den Adherens Junctions lokalisiert ist und der in dieser Form bisher ausschließlich in Endothelzellen identifiziert worden ist.

Zur Bestimmung der funktionellen Bedeutung dieses Endothel-spezifischen Par Komplexes haben wir bisher die Bindungsstellen von Par3 und Par6 in VE-cadherin auf jeweils drei Aminosäuren genau kartiert. Außerdem haben wir ein lentivirales shRNA-Expressionssystem etabliert, mit dem wir die Expression von VE-cadherin in kultivierten Endothelzellen (HUVEC) sehr effizient unterdrücken können. Wir werden nun die gewonnenen Informationen dazu verwenden, Par3/Par6-bindungsdefiziente VE-cadherin-Konstrukte in VE-cadherin-supprimierten Endothelzellen zu exprimieren. Die so generierten Endothelzellen werden wir auf ihre Fähigkeit hin überprüfen, gefäßähnliche Strukturen in Matrigel auszubilden. Neben diesem in vitro-System haben wir im Zebrafisch bereits erfolgreich die Expression von VE-cadherin mit Hilfe eines Morpholino-Antisense Oligonukleotides supprimiert. Analog zum in vitro-Zellkultursystem wollen wir im Zebrafisch endogenes VE-cadherin durch eine Par3/Par6-defizientes VE-cadherin Konstrukt ersetzen und dessen Auswirkung auf Gefäßneubildung und Herzentwicklung analysieren.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

Kooperationen

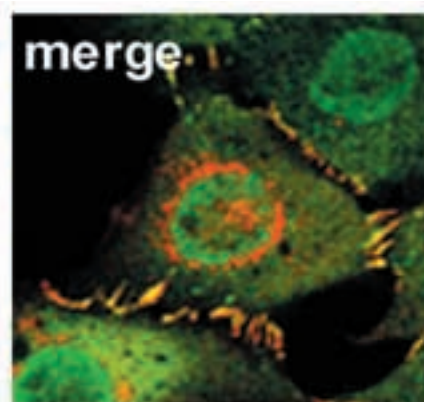
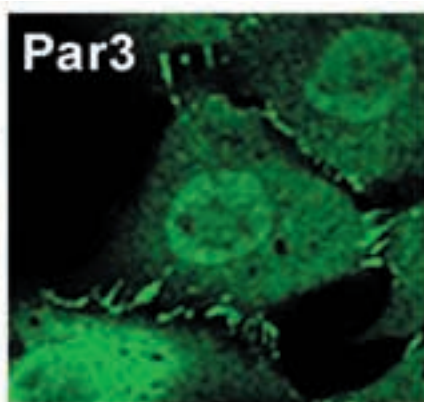
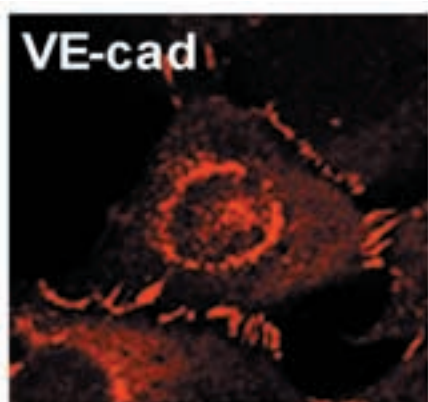
1. Schulze-Bahr (Schu1/031/07): Analyse des Herzdefektes in VE-cadherin-defizienten Zebrafischen.
2. Ludwig (Lud2/032/06): Lentiviraler Gentransfer in kultivierten Endothelzellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)	-	-
Patente/Lizenzen	-	-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	74.784 €
Preise	-	-

IZKF Förderung

Personal	1 E13
Sachmittel 2009	17.000 €
Förderdauer	01/2009-06/2010#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Zellbiologie
# Zwischenbegutachtung	



VE-cadherin (rot, links) lokalisiert in den Zellkontaktbereichen nach Transfektion in CHO-Zellen und rekrutiert endogenes Par3 (grün, mitte) in diese Kontaktbereiche. Im Bild rechts die Überlagerung der beiden Signale (merge). Die Rekrutierung von Par3 deutet auf eine starke Interaktion zwischen VE-cadherin und Par3 hin.

3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

(Koordinator: H.-C. Pape)

Teilvorhaben Pan3/008/07

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

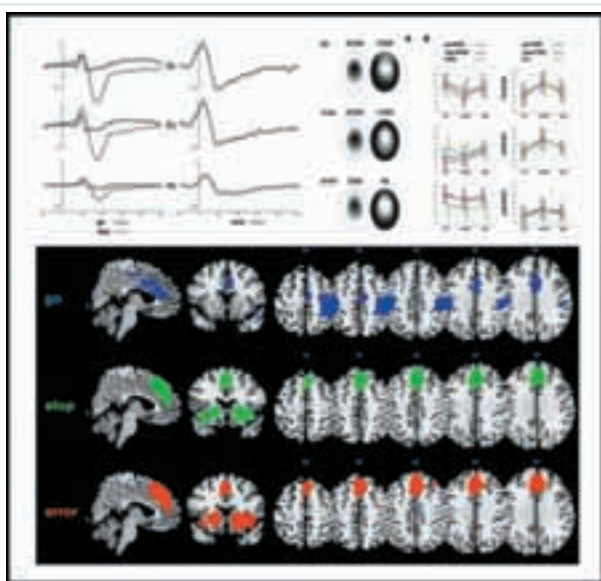
C. Pantev / K. Domschke

Dieses Projekt treibt methodische Entwicklungen zur simultanen Messung und kombinierten Auswertung von elektroenzephalographischen (EEG) und strukturell/funktionell magnetresonanztomographischen (sMRT, fMRT) Daten voran. Um einen schnellen Transfer in die angewandte Forschung zu gewährleisten, werden die erarbeiteten Methoden dabei direkt zur Untersuchung exekutiver Kontrollfunktionen genutzt. Exekutive Kontrollfunktionen, wie die Fehlerevaluation oder die Verhaltensinhibition, sind zwei wesentliche Grundfunktionen optimal-adaptiven Verhaltens. Störungen dieser kognitiven Fähigkeiten sind daher überzufällig häufig mit psychopathologischen Phänomenen assoziiert.

Die bisher veröffentlichten Arbeiten charakterisieren kognitive Prozesse (wie die Fehlerverarbeitung oder die Detektion und Inhibition von Konflikten in der Informationsverarbeitung) mit sowohl zeitlich als auch räumlich hoher Auflösung. Einige der Ergebnisse sind exemplarisch in Abbildung 1 zu sehen. Probanden bearbeiteten während simultaner fMRT und EEG Messungen eine Reaktions-Inhibitionsaufgabe. Hier wurden Prozesse der Konfliktdetektion, Inhibition und Fehlerverarbeitung experimentell getrennt.

Beispielhaft soll auch eine weitere Studie erwähnt werden, bei der gezielt untersucht wurde, wie der midcinguläre und der inferior frontale Kortex bei der Reaktionsinhibition zusammenspielen und ob sie gleichermaßen für die Inhibition und Konfliktdetektion relevant sind. Es bestätigte sich die Annahme, dass der midcinguläre Kortex konfligierende Reaktionstendenzen detektiert, die eigentliche Inhibition aber im Wesentlichen durch inferior frontale Areale erfolgt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dieses Projekt inhaltlich wie methodisch die Kernkompetenzen kognitiv-neurowissenschaftlicher Forschung am Forschungsstandort Münster erweitert und dabei auch auf breites wissenschaftliches Interesse stößt.



Die obere Reihe zeigt die ereigniskorrelierten Potentiale (ERP) sowie deren normalisierte Topographien (kontrolliert hinsichtlich der Amplitudenunterschiede). Die untere Reihe stellt die räumlichen Karten unabhängiger Komponenten dar, welche aus den fMRT-Daten extrahiert wurden und signifikant mit den Zeitverläufen des EEGs korrelieren.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Huster RJ, Wolters C, Wollbrink A, Schweiger E, Wittling W, Pantev C, Jung-Hofer M (2009) Effects of anterior cingulate fissurization on cognitive control during stroop interference. Hum Brain Mapp 30: 1279-1289. [IF 5,39]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Dziewas R, Teismann IK, Suntrup S, Schiffbauer H, Steinstraeter O, Warnecke T, Ringelstein EB, Pantev C (2009) Cortical compensation associated with dysphagia caused by selective degeneration of bulbar motor neurons. Hum Brain Mapp 30:1352-1360. [IF 5,39]

Huster RJ, Stevens S, Gerlach AL, Rist F (2009) A spectralanalytic approach to emotional responses evoked through picture presentation. Int J Psychophysiol 72: 212-216. [IF 2,26]

Huster RJ, Westerhausen R, Kreuder F, Schweiger E, Wittling W (2009) Hemispheric and gender related differences in the midcingulum bundle: A DTI study. Hum Brain Mapp 30:383-391. [IF 5,39]

Hohoff C, Ponath G, Freitag CM, Kästner F, Krakowitzky P, Domschke K, Kölkebeck K, von Eiff C, Kipp F, Deckert J, Rothermundt M (2009) Risk variants in the S100B gene predict elevated S100B serum concentrations in schizophrenia patients and healthy controls. Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet) 153B: 291-297. [IF 3,39]

Kooperationen

Eine enge Zusammenarbeit bestand IZKF Forschungsgruppe 4 von Herrn Dr. Carsten Konrad. Planung und Durchführung der fMRT-basierten Experiment wurden gemeinschaftlich geplant.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB	230.992 €
Preise	K. Domschke: Wissenschaftspreis des Dt. Ärztinnenbundes und der Dr.-Grünheit-Stiftung	

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E13/2
Sachmittel 2009	5.770 €
Förderdauer	01/2007-10/2010
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 unter Berücksichtigung kardiovaskulärer Risikofaktoren, auf kognitive Funktionen nachzugehen. Bisher wurden insgesamt 561 ältere Probanden (Mittelwert 64 Jahre) untersucht. Diese setzten sich zusammen aus 314 Frauen und 247 Männern, die eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie absolvierten, die die folgenden Gedächtnisdomänen abdeckte: verbale Fluenz, exekutive Funktionen/psychomotorisches Tempo, verbale Lernleistung und Arbeitsgedächtnis. Es zeigten sich insgesamt deutlich schlechtere Ergebnisse bei den exekutiven Funktionen und psychomotorischem Tempo für T-Allel-Träger mit arterieller Hypertonie ($\beta = -0,354$; $p = 0,0098$). Diese Assoziation war deutlich Geschlechts-modifiziert, die stärkste Assoziation zeigte sich bei den Frauen ($\beta = -0,506$; $p = 0,0064$). Für verbale Fluenz zeigten T-Allel-Träger im Durchschnitt bessere Lernleistung im Vergleich zum CC-Genotyp, wohingegen die Lernleistung bei exekutiven Funktionen/psychomotorisches Tempo schlechter war verglichen mit dem CC-Genotyp. Es konnten jedoch für die gesamten Assoziationen des SNP rs17070145 in den letztgenannten kognitiven Domänen, im Gegensatz zu vorangegangenen Studien (Papassotiropoulos et al. (2006) Science; 314(5798):475-8; Almeida et al. (2008) J Cell Mol Med; 12(5A):1672-6; Schaper et al. (2008) Neurobiol Aging; 29(7):1123-5) keine Signifikanzen auf $p < 0,05$ Level gefunden werden. Dieses Ergebnis ist aber übereinstimmend mit anderen kürzlich publizierten Studien (Zhang et al. (2009) Neuropsychopharmacology 34(12):2508-16; Need et al. (2008) AM J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 147B(5):667-8). Ergänzend konnte eine signifikante Interaktion zwischen KIBRA-Genotyp und Geschlecht für das Arbeitsgedächtnis gefunden werden ($p = 0,0076$), wobei in dieser Domäne eine deutlich bessere Leistung der T-Allel-Träger bei den Männern gefunden werden konnte ($\beta = 0,248$, $p = 0,0464$).

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.

Zur Zeit untersuchen wir für diesen Polymorphismus im Exon 15 des KIBRA-Gens bei 20 jungen, gesunden Probanden, inwieweit eine Abhängigkeit vom genetischen Profil auf die Gehirnaktivierung während einer Gedächtnisaufgabe besteht. Zur Messung der Gehirnaktivierung wird die funktionelle Kernspintomographie verwandt.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

de Vries MH, Barth AC, Maiworm S, Knecht S, Zwitterlood P, Flöel A (2009) Electrical Stimulation of Broca's Area Enhances Implicit Learning Of Artificial Grammar. J Cogn Neurosci. (Epub ahead of print). [IF 4,86]

Flöel A, de Vries MH, Scholz J, Breitenstein C, Johansen-Berg H. (2009) White matter integrity in the vicinity of Broca's area predicts grammar learning success. Neuroimage 47: 1974-1981. [IF 5,69]

Menke R, Meinzer M, Kugel H, Deppe M, Baumgärtner A, Schiffbauer H, Thomas M, Kramer K, Lohmann H, Flöel A, Knecht S, Breitenstein C (2009) Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia. BMC Neurosci. 10:118. [IF 2,85]

Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, Völker K, Ho HV, Mooren F, Knecht S, Flöel A (2009) Physical activity and memory functions: An interventional study. Neurobiol Aging (Epub ahead of print). [IF 5,9]

Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. (2009) Caloric restriction improves memory in elderly humans. Proc Natl Acad Sci U S A 106: 1255-1260. (Epub ahead of print). [IF 9,38]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Flöel A, Cohen LG (2009) Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. Neurobiol Dis (Epub ahead of print). [IF 4,85]

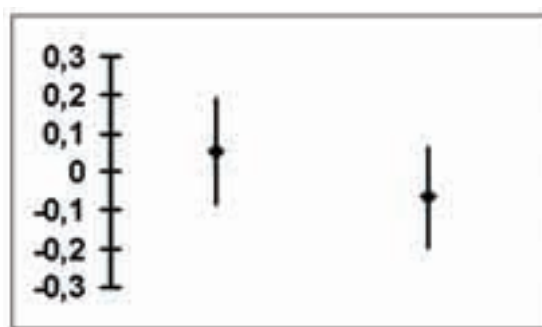
Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Witte AV, Flöel A, Stein P, Savli M, Mien LK, Wadsak W, Spindelegger C, Moser U, Fink M, Hahn A, Mitterhauser M, Kletter K, Kasper S, Lanzenberger R (2009) Aggression is related to frontal serotonin-1A receptor distribution as revealed by PET in healthy subjects. Hum Brain Mapp. 30: 2558-2570. [IF 5,39]

Hummel FC, Heise K, Celnik P, Floel A, Gerloff C, Cohen LG (2009) Facilitating skilled right hand motor function in older subjects by anodal polarization over the left primary motor cortex. Neurobiol Aging [Epub ahead of print]. [IF 5,95]

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. Prof. Dr. A. Flöel, Univ.-Prof. Dr. E. Brand (Interaktion der Effektivität interventioneller Strategien vom genetischen Profil)
4. Dr. J. Kremerskoth (Komplementäre Untersuchungen der Gedächtnis-relevanten Funktion von KIBRA im komplementären Tiermodell). Die Kooperationsgruppe von Herrn Kremerskoth 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 und sind bereits in der dritten Generation. Es erfordert jedoch noch einige Maus-Populationen für genaue Ergebnisse.
5. Prof. Dr. A. Flöel, Prof. S. Knecht, Univ.-Prof. Dr. E. Brand und Dr. W. Schwindt (fMRT bei KIBRA Exon 15 G/G vs G/T bzw. TT-Trägern): diese Untersuchung wurde Anfang 2010 gestartet.



Mittelwerte und Standardfehler für exekutive Funktionen der Frauen beim KIBRA rs17070145 Genotyp. Die p-Werte stellen das Signifikanzniveau der post-hoc Vergleiche der adjustierten Mittelwerte für Genotyp und jeweilige kognitive Domäne dar.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	9
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf Neurologie, Universitätsmedizin Charité Berlin, 2009 (angenommen)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, BMBF	45.291 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	2 E13/2
Sachmittel 2009	40.200 €
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 Neurexophiline in der lokalen Regulation von Neurotransmission**

M. Missler

Symptome von Erkrankungen des autistischen Formenkreises werden auf Störungen der Synapsenfunktion bzw. -konnektivität zurückgeführt. Synaptische Zelladhäsionsmoleküle wie der Komplex aus Neurexinen, Neuroliginen und Neurexophilinen, aber auch Cadherine oder Protocadherine sind als Kandidatengene für Autismus identifiziert worden. Um den Pathomechanismus der als Ursache vermuteten Imbalance von exzitatorischer und inhibitorischer Aktivität besser zu verstehen, wollen wir in diesem Projekt die wahrscheinlich modulierende Rolle der α -Neurexin-spezifischen Liganden, Neurexophiline (Nxph), untersuchen. Unsere Arbeitshypothese ist, dass die Interaktion von Nxph mit Neurexinen die Funktion charakteristischer Subpopulationen von Synapsen lokal reguliert. Ziele dieses Projektes sind (i) den Nxph/Neurexin Komplex biochemisch und zellbiologisch zu charakterisieren, und (ii) die Funktion von Nxph in Mäusen durch Deletion und Überexpression zu analysieren.

Im Berichtszeitraum 2009 sind zu beiden Zielen wesentliche Ergebnisse erzielt worden: (i) Die Kontaktstelle von Nxph mit Neurexin wurde weitgehend vollständig charakterisiert. Die sehr starke Bindung der beiden Proteine entsteht durch hydrophobe und beta-beta Faltblatt Wechselwirkungen an einer bislang noch nicht beschriebenen Seite der LNS2 Domäne, und ergänzt unsere zellbiologischen Befunde, dass Nxph nur dann an die Plasmamembran gelangt, wenn sich der Komplex mit Neurexin bereits im ER bildet. Die Bindung an Neurexin ist also für das Trafficking von Nxph zur Synapse Voraussetzung - aber nicht umgekehrt. (ii.a) Die im Antrag beschriebenen transgenen Mäuse, die Neurexophilin 1 als Fusionsprotein zusammen mit EGFP, exprimieren sollen, wurden erfolgreich generiert (Pronukleusinjektionen wurden von F. Kiefer, MPI für molekulare Biomedizin vorgenommen). Eine erste Charakterisierung zeigt die angestrebte (Über-)Expression in Neuronentypen und Synapsen (Abbildung), die Nxph1 normalerweise nicht enthalten, was in diesem Jahr dann funktionell untersucht werden wird. (ii.b) Die elektrophysiologischen Messungen am thalamocorticalen Schnittpräparat (methodische Kollaboration mit der Gruppe von Prof. Pape) in Neurexophilin 1-defizienten Mäusen, die wir zur besserer Visualisierung der inhibitorischen Interneurone im Nucleus reticularis thalami in eine transgene GAD65-GFP Linie eingekreuzt haben, schreiten produktiv voran – und haben zu ersten Ergebnissen über die zelluläre Rolle von Nxph geführt.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

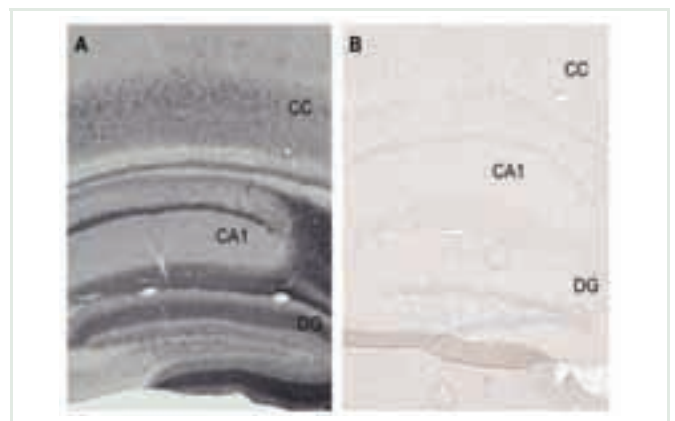
Keine.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Medrihan L, Rohlmann A, Fairless R, Andrae J, Döring M, Missler M, Zhang W, Kilimann MW (2009) Neurobeachin, a protein implicated in membran protein traffic and autism, is required for the formation and functioning of central synapses. *J Physiol* 587: 5095-5106. [IF 4,60]

Kooperationen

Mit dem Institut für Physiologie 1 (Prof. Pape): Die Untersuchungen zur Funktion des Neurexophilin 1 in KO Mäusen führen wir an einem thalamocorticalen Schnittpräparat durch. Die Gruppe von Prof. Pape hat uns bei der Etablierung dieser Präparation und der sehr speziellen Ableittechniken geholfen, und berät die Mitarbeiter regelmässig hinsichtlich der erhobenen Resultate. Die Zusammenarbeit ist von grosser Bedeutung für das IZKF-Projekt, da die Gruppe von Prof. Pape jahrelange Erfahrung mit dem Modellsystem hat. Eine gemeinsame Publikation wird vorauss. Ende 2010 daraus resultieren.



Expression von Neurexophilin(Nxph) 1-GFP im Gehirn von transgenen Mäusen. Um den Effekt von Nxph1 an Synapsen zu untersuchen, die normalerweise diesen Neurexinliganden nicht enthalten, wurde GFP-getaggt Nxph unter dem Thy1.2 Promotor transgen eingeschleust. (A) Immunhistochemie mit anti-GFP Antikörpern zeigt starke Expression z.B. in Linie #10, während ein nicht-transgenes Kontrolltier (B) kein Fusionsprotein erkennen lässt. CC = Neocortex, CA1 = Region im Hippocampus, DG = Gyrus dentatus.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Externe Rufe		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492 + 629	166.302 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E13/2
Sachmittel 2009	10.000 €
Förderdauer	01/2008 - 12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5,5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Anatomie und Molekulare Neurobiologie
Fachgebiet	Neurologie, Neuroanatomie

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

S. Thanos

Das Ziel des Projektes war die Isolierung, Charakterisierung und Implantation embryonaler Stamm – und Progenitorzellen aus dem proximalen Neuralrohr (NPCs), um axonale Regeneration im durchtrennten Sehnerven der adulten Ratte zu untersuchen. Der erste Meilenstein war unmittelbar nach Beginn der Förderung die Gewinnung und in vitro Propagierung von NPCs. Dieser Meilenstein ist ohne Abweichung vom Arbeitsprogramm erreicht. Die Neurotrophine, die von NPCs produziert werden, sind charakterisiert, und es konnte gezeigt werden, dass u.a. noch wirksame Neurotrophine wie BDNF, CNTF und Krystalline der Familie beta und gamma produziert werden.

Der zweite Meilenstein der Implantation vorkultivierter NPCs entweder in den Glaskörper oder in den durchtrennten Sehnerven ist auch erfolgreich erreicht worden. NPCs behalten sowohl im Glaskörper (Abb.1A) als auch im Sehnerven ihre Stammzeleigenschaften bei und fördern das Nachwachsen von Axonen (Abb.1B). Die Zellkörper nachwachsender Axone können mittels retrograder Markierung mit einem Fluoreszenzfarbstoff in der Retina identifiziert werden (Abb.1C).

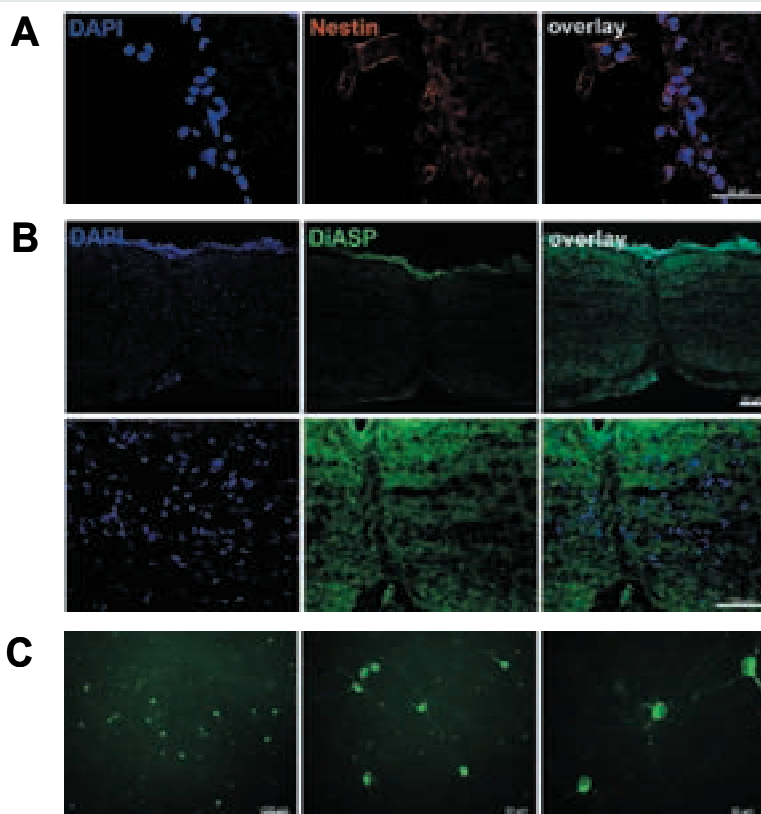
Die regenerierenden Zellen, sind über die gesamte Retina verteilt und können aufgrund morphometrischer Kriterien den typischen Klassen von Ganglienzellen zugeordnet werden. Die Signaltransduktionskaskaden bestimmter Neuroprotektiva wie GF –CSF wurden sowohl in vitro als auch in vivo getestet (Schallenberg et al 2009), während Interaktionen von regenerierenden Axonen mit Gliazellen wurden in vitro erfolgreich als Vorstufe der Interaktionen der NPCs untersucht (Oellers et al 2009). Die bisher bis zu 2 Monaten injizierten Tiere wurden noch nicht elektrophysiologisch untersucht. Dieser Teil des Versuchs wird derzeit bearbeitet.

Der dritte Meilenstein besteht darin die NPCs in vitro zu transfizieren und solche Zellen, die gezielt bestimmte Neurotrophine produzieren, zu injizieren. Erste Transfektionsexperimente sind ermutigend und werden derzeit auf optimale Ausbeute an GFP-positiven Zellen getestet. Insgesamt konnten wir zeigen, dass insbesondere die Injektion von NPCs in den durchtrennten Sehnerven eine effiziente Methode der vor Ort Produktion und Wirkung von regenerationsfördernden Neurotrophinen ist.

A) Progenitorzellen (NPCs) aus dem embryonalen Rattengehirn nach Injektion in den Glaskörper der adulten Ratte. Die immunhistochemische Färbung für Nestin zeigt, dass die Zellen nestin – positiv sind, woraus zu schließen ist, dass sie noch Stammzeleigenschaften besitzen. Die Zellen können über mehrere Wochen in vitro kultiviert werden. Sie teilen sich, differenzieren sich aber nicht zu Neuronen oder Gliazellen unter den gewählten Kulturbedingungen.

B) Längsaufnahme durch den adulten Sehnerv nach Durchtrennung und Injektion von NPCs zeigt, dass durchtrennte Axone vom proximalen in den distalen Teil des Sehnerven einwachsen.

C) Vom intrazerebralen (=distalen) Teil des durchtrennten Sehnerven retrograd gefärbte retinale Ganglienzellen, deren Axone unter dem Einfluß der NPC – Injektion über mehrere mm nachgewachsen sind. Die Ganglienzellen zeigen die typische Morphologie von Typ I und II-Zellen. Dies zeigt, dass die NPCs Neurotrophine in ausreichender Konzentration produzieren und sezernieren, um die Regeneration zu fördern.



Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Thanos S (2009) Augenspiegel, Wie sinnvoll ist Neuroprotektion? 10: 20-22.

Thanos S (2009) Biospektrum, Retinale Kristalline – Transparenz in der Funktion der Netzhaut? 15: 12-14.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Oellers P, Schallenberg M, Stupp T, Charalambous P, Senner V, Paulus W, Thanos S (2009) A coculture assay to visualize and monitor interactions between migrating glioma cells and nerve fibers. Nat Protoc 4: 923-927. [IF 4,17]

Oellers P, Schröder U, Senner V, Paulus W, Thanos S (2009) ROCKs are expressed in brain tumors and are required for glioma-cell migration on myelinated axons. Glia 57: 499-509. [IF 5,59]

Schallenberg M, Charalambous P, Thanos S (2009) GM-CSF regulates the ERK1/2 pathways and protects injured retinal ganglion cells from induced death. Exp Eye Res 89: 665-677. [IF 2,57]

Kooperationen

k.A.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (Ild. Projekt / Kooperationen)	-	
Patente/Lizenzen	-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, AiF	81.337 €
Preise	-	

IZKF Förderung

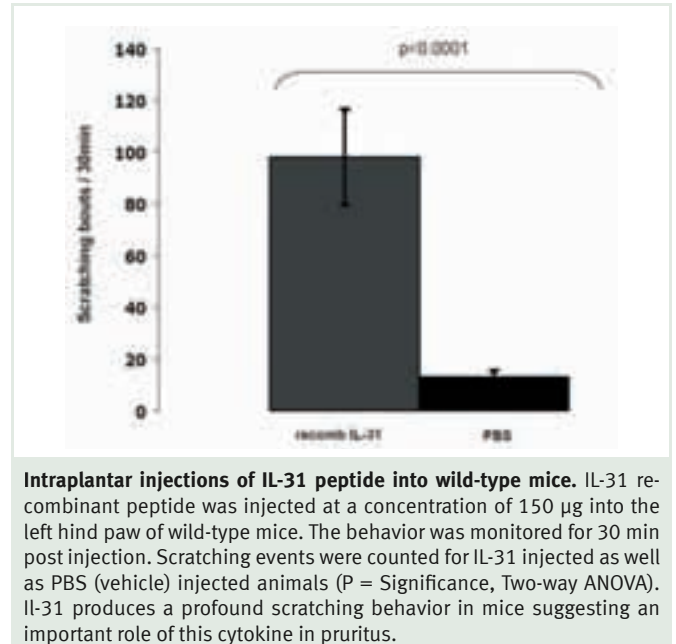
Personal	1 E13, 1 E8/2
Sachmittel 2009	16.750 €
Förderdauer	01/2009-10/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde - Experimentelle Ophthalmologie
Fachgebiet	Ophthalmologie, Neurobiologie

Teilvorhaben Stei3/034/09

Relevance of cytokine receptors in the sensory nervous system: cellular communication of the neuronal cytokine receptor interleukin-31RA and ion channels during inflammation and pain

M. Steinhoff / Th. A. Unger

The aim of this project is to analyze the impact of a cytokine, Interleukin-31 (IL-31) as a direct modulator of Neuroinflammation and pruritus. Second, we sought to dissect the molecular mechanisms underlying IL-31 receptor-mediated neuronal regulation. Our current studies indicate that intraplantar injections of recombinant IL-31 into the mouse hind paw at high concentrations lead to mechanical allodynia, i.e. chronic pain behavior. In contrast, injections of low concentrations of IL-31 into the cheek induce a profound scratching behavior in wild type animals, but not in IL-31 receptor knockout animals. During these injections no changes of wiping in fore-limbs (indicative of acute pain behavior) were observed. Thus, our results indicate the involvement of IL-31 in pruritus (low concentrations, cheek), but also subtypes of chronic pain (mechanical allodynia, high concentrations). In further studies, performed on the cellular level, we investigated the distribution of IL-31 receptor? (IL-31RA) in murine skin tissues: keratinocytes, hair follicles, endothelial cells and C-nerve fibres were positive for IL-31RA. Moreover, we demonstrated that stimulation of human dermal microvascular endothelial cells (HDMEC) with interferon-gamma (IFN γ) results in enhanced expression of the IL-31RA mRNA and protein on HDMEC. In addition, we revealed that the IFN γ -induced increase of IL31RA expression is associated with activation of PI3 kinase. Moreover, upregulation of IL31RA primes endothelial cells to respond to IL-31 challenge by ERK1/2 phosphorylation. These results are especially interesting since dorsal root ganglia (DRGs) are demonstrated to possess IFN γ -immunoreactivity and skin-innervating nerve endings are in close anatomical proximity to dermal blood vessels. Thus, neuronal- or immune-derived IFN γ may potentially modulate expression levels of IL-31RA on dermal endothelial cells and the sensitivity of endothelial cells to IL-31 stimulation. In addition, we also demonstrated that the stimulation of human endothelial cells with IL-31 results in an increased secretion of cytokines/ chemokines such as MIF, MCP-1 and IL-13. These molecules are known to play an important role during such diseases as scleroderma, vasculitis and atopic dermatitis.



Intraplantar injections of IL-31 peptide into wild-type mice. IL-31 recombinant peptide was injected at a concentration of 150 μ g into the left hind paw of wild-type mice. The behavior was monitored for 30 min post injection. Scratching events were counted for IL-31 injected as well as PBS (vehicle) injected animals (P = Significance, Two-way ANOVA). IL-31 produces a profound scratching behavior in mice suggesting an important role of this cytokine in pruritus.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Steinhoff M, Biro T (2009) A TR(II)P to pruritus research: role of TRPV3 in inflammation and itch. J Invest Dermatol 129: 531-535. [IF 5,25]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Auge C, Balz-Hara D, Steinhoff M, Vergnolle N, Cenac N (2009) Protease-activated receptor-4 (PAR 4): a role as inhibitor of visceral pain and hypersensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 21:1189-1107. [IF 3,48]

Bocheva G, Rattenholl A, Kempkes C, Goerge T, Lin CY, D'Andrea MR, Stander S, Steinhoff M (2009) Role of matriptase and proteinase-activated receptor-2 in nonmelanoma skin cancer. *J Invest Dermatol* 129:1816-1823. [F 4,82]

Cottrell GS, Padilla BE, Amadesi S, Poole DP, Murphy JE, Hardt M, Roosterman D, Steinhoff M, Bunnett NW (2009) Endosomal endothelin-converting enzyme-1: a regulator of beta-arrestin-dependent ERK signaling. *J Biol Chem* 284: 22411-22425. [IF 5,85]

Eickelmann M, Steinhoff M, Metze D, Tomimori-Yamashita J, Sunderkotter C (2009) Erythema leprosum - after treatment of Lepromatous Leprosy. *J Dtsch Dermatol Ges.* [kein IF]

Martin L, Auge C, Boue J, Buresi MC, Chapman K, Asfaha S, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Cenac N, Dietrich G, Vergnolle N (2009) Thrombin receptor: An endogenous inhibitor of inflammatory pain, activating opioid pathways. *Pain* 146:121-129. [IF 6,03]

Kooperationen

k.A.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W3 Ruf an die UCSF, San Francisco, USA - Prof. Dr. Dr. M. Steinhoff, 2010 (angenommen)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB, DFG	153.165 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E13/2, 1 E9, 1SHK
Sachmittel 2009	19.000 €
Förderdauer	01/2009-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Fachgebiet	Dermatologie, Neurobiologie

D. Nachwuchsförderung

Forschungsgruppen | Rotationsstellen | Wissenschaftliche Abschlüsse

1. Forschungsgruppen des IZKF

Nach einer Analyse der Arbeitsgemeinschaft aller IZKFs (Association of Clinical Research Centres at German Universities, ACRC) im Jahr 2001 fehlten bisher im Bereich der späten Postdoc-Förderung (Altersspektrum 35-45 Jahre) in Deutschland Fördermöglichkeiten für ambitionierte Wissenschaftler mit hervorragenden Leistungen. Die meisten dieser Nachwuchswissenschaftler gehen daher ins Ausland mit einer geringen Rückkehrquote. Das daraufhin etablierte Forschungsgruppenkonzept des IZKF Münster sah daher ein Bewerberspektrum für die Gruppenleiterposition in der oben genannten Altersgruppe vor. Aufgrund der angespannten Bewerberlage nach dem Start der Exzellenzinitiative erweisen sich die Förderangebote an externe Kandidaten als zunehmend nicht mehr adäquat. Sowohl in der Ausstattung der Forschungsgruppen als auch insbesondere im Hinblick auf die Zukunftschancen der Gruppenleiter muss nachgebessert werden. Im Jahr 2009 arbeiteten 2 Forschungsgruppen innerhalb der Schwer-

punkte des Zentrums. Sie stellen ihre Ergebnisse im Folgenden dar. Beide Gruppen werden im Jahr 2010 aus Karrieregründen die Medizinische Fakultät Münster verlassen.

Der Vorstand hat im Jahr 2009 nun ergänzend eine Förderung von ‚Junior Research Groups‘ aus dem internen Bewerberfeld verabschiedet und zur Ausschreibung gebracht. Sie soll jungen, exzellent ausgewiesenen Wissenschaftlern bis 35 Jahre die Möglichkeit geben, eine unabhängige Arbeitsgruppe aufzubauen und sich international zu positionieren. Die Erstausschreibung war gezielt sehr eingeschränkt auf klinisch tätige Bewerber aus den Forschungsbereichen Entzündungsreaktionen und Kardiovaskuläre Medizin. Die Erfolgsquote war so gering, dass der Forschungsrat eine Überarbeitung des Konzeptes zur Neuausschreibung im Jahr 2010 empfohlen hat. Entsprechende Nachwuchsgruppen wurden nicht eingerichtet.

Forschungsgruppe 4 (FG4) - **SCHLUSSBERICHT**

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

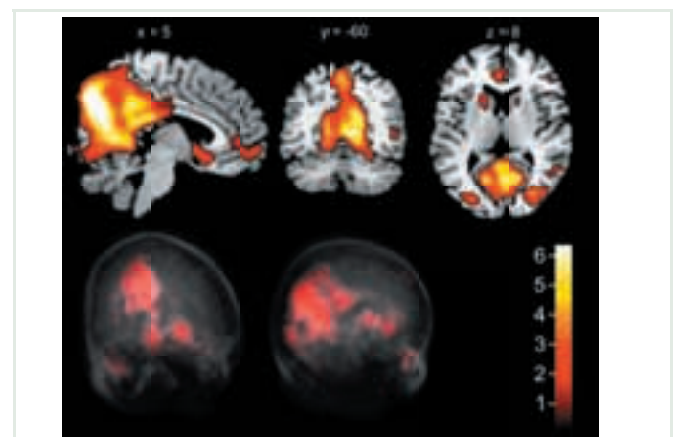
C. Konrad

In der Forschungsgruppe 4 wurden neurobiologische Grundlagen von Lern- und Gedächtnisdefiziten untersucht. Ein besonderer Fokus lag hierbei auf affektiven Erkrankungen.

In ersten Grundlagenstudien konnten wir verschiedene Einflüsse biologischer Faktoren auf das räumlich-visuelle Arbeitsgedächtnis und die semantische Abrufleistung bei gesunden Probanden nachweisen (Schöning et al. 2007, Konrad et al. 2008). Bei Patienten, die von einer akuten depressiven Episode remittiert waren, untersuchten wir die Domänen Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis mittels neuropsychologischer Testung und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT). Zusätzlich wurden die MRT-Bilder morphometrisch ausgewertet. Bei der Arbeitsgedächtnisaufgabe zeigte sich im Vergleich zu gematchten Kontrollen eine cinguläre Hyperaktivierung als Hinweis für eine erhöhte Anstrengung bzw. Kompensation zum Erreichen einer normalen Performanz (Schöning et al. 2009). Wir konnten ebenfalls bei remittierten Patienten persistierende neuropsychologische Defizite im non-verbalen Gedächtnis nachweisen (Behnen et al. 2009). Bei Enkodierung von Langzeitgedächtnisinhalten fanden sich insbes. bzgl. der Hippocampusaktivierung keine signifikanten Gruppenunterschiede (in Vorbereitung). In der dreidimensionalen Oberflächenrekonstruktion des Hippocampus fanden sich in einer Teilstichprobe ebenfalls noch keine signifikanten Gruppenunterschiede (in Vorbereitung).

Bei jüngeren akut depressiven Patienten wurde mittels fMRT die Modulation der Amygdala durch subliminal dargebotene emotionale Reize untersucht (Suslow et al. 2010). Parallel dazu konnte gezeigt werden, wie der funktionelle Polymorphismus im Gen des Serotonintransporters 5HTTLPR, der als Risikofaktor für Depression diskutiert wird, die Amygdalaantwort beeinflusst (Dannlowski et al., in press). In Kooperation mit dem Laboratory of Neurolmaging an der University of California in Los Angeles wurde eine reliable Methodik zur dreidimensionalen Rekonstruktion des Hippocampus entwickelt und auf die strukturellen MRT-Daten der akut depressiven Patienten angewendet. Es fanden sich lokalisationspezifische Formunterschiede des Hippocampus, aber keine Volumenunterschiede zu Gesunden (in Vorbereitung). Die bisherigen Methoden zur Hippocampusmorphometrie wurden recherchiert und eine kritische Übersicht erstellt (Konrad et al. 2009).

Weiterhin wurde ein Projekt abgeschlossen, in dem bei geriatrischen Patienten in der akuten depressiven Episode die Interaktion von kognitiven und emotionalen Funktionen im fMRT und deren Zusammenhang mit morphometrischen Parametern (hochaufgelöste T1 und DTI) untersucht wurde. Erste Ergebnisse zeigen die erwartete Altersabhängigkeit der funktionellen Aktivierung (Rauch et al., in Vorbereitung).



Das Default Mode Network tritt auch in Ruhepausen zwischen einzelnen Blöcken von Arbeitsgedächtnis-aufgaben auf. Seine Aktivierung ist abhängig von der vorhergegangenen Belastung des Arbeitsgedächtnisses. Die Analyse eines fMRT-Datensatzes (Schöning et al. 2009) mittels Tensor Independent Component Analysis (Pyka et al. 2009) verdeutlicht, wie in der Bildgebungsforschung methodischer und inhaltlicher Erkenntnisgewinn Hand in Hand gehen.

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 (Sehlmeyer et al. 2009). Unsere Experimente konnten zeigen, dass die Aktivierung der Amygdala in der fMRT im Prozess der aversiven Konditionierung von Persönlichkeitsfaktoren abhängt (Sehlmeyer et al., under review).

Im Rahmen unserer Methodenweiterentwicklung konnten wir dank

des Einsatzes der Independent Component Analysis auch den Ruhezustand des Gehirns zwischen Lern- und Gedächtnisaufgaben untersuchen. Wir konnten zeigen, 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 (Pyka et al. 2009). Derzeit noch laufende Studien in Kooperation mit dem Institut für Biomagnetismus werden diese Spur im kombinierten EEG-fMRT weiter verfolgen.

Insgesamt konnte die IZKF FG4 signifikant neue Erkenntnisse zu Lern- und Gedächtnisprozessen bei affektiven Erkrankungen gewinnen. Mit einer Vielzahl von Publikationen insbesondere aus den Jahren 2009 und 2010 konnte der Grundstein für weitere erfolgreiche Drittmittelakquisition gelegt werden, und auch die bislang durchgeführten Untersuchungen werden in weiteren Analysen zu ergänzenden Erkenntnissen führen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel (seit Projektbeginn)

In Press

Baune B, Suslow T, Beste C, Birosova E, Domschke K, Sehlmeier C, Konrad C (in press) Association between genetic variants of the metabotropic glutamate receptor 3 (GRM3) and cognitive set shifting in healthy individuals. *Genes Brain Behav* [IF 3,89]

Behnken A, Schöning S, Gerß J, Konrad C, de Jong Meyer R, Zwanzger P, Arolt V (in press) Persistent non-verbal memory impairment in remitted major depression - caused by encoding deficits? *J Affect Disord* [IF 3,27]

Beste C, Domschke K, Falkenstein M, Konrad C (in press) Differential modulations of response control processes by 5-HT1A gene variation. *Neuroimage* [IF 5,69]

Beste C, Domschke K, Kolev V, Yordanova J, Baffa A, Falkenstein M, Konrad C (in press) Functional 5-HT1A receptor polymorphism selectively modulates error-specific subprocesses of performance monitoring. *Hum Brain Mapp* [IF 5,39]

Beste C, Heil M, Domschke K, Konrad C (in press) The relevance of the functional 5-HT1A receptor polymorphism for attention and working memory processes during mental rotation of characters. *Neuropsychologia* [IF 4,07]

Beste C, Heil M, Konrad C (in press) Individual differences in ERPs during mental rotation of characters: lateralization, and performance level. *Brain Cogn* [IF 2,44]

Enriquez-Geppert S, Konrad C, Pantev C, Huster RJ (in press) Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage* [IF 5,69]

Pyka M, Hertog M, Fernandez R, Hauke S, Heider D, Dannlowski U, Konrad C (in press) fMRI data visualization with BrainBlend and Blender. *Neuroinformatics* [IF 2,88]

Schöning S, Engelen A, Bauer C, Kugel H, Kersting A, Roestel C, Zwitserlood P, Pyka M, Dannlowski U, Lehmann W, Heindel W, Arolt V, Konrad C (in press) Neuroimaging differences in spatial cognition between men and male-to-female transsexuals before and during hormone therapy. *J Sex Med* [IF 5,39]

Suslow T*, Konrad C* (*equal contribution), Kugel H, Rumstadt D, Zwitserlood P, Schöning S, Ohrmann P, Bauer J, Pyka M, Kersting A, Arolt V, Heindel W, Dannlowski U (in press) Automatic mood-congruent amygdala responses to masked facial expressions in major depression. *Biol Psych* [IF 8,67]

2010

Beste C, Baune BT, Domschke K, Falkenstein M, Konrad C (2010) Paradoxical association of the BDNF val66met genotype with response inhibition. *Neuroscience* 166: 178-184. [IF 3,55]

Bruchmann M, Herper K, Konrad C, Pantev C, Huster RJ (2010) Individualized EEG source reconstruction of Stroop-interference with masked color words. *Neuroimage* 49:1800-1809. [IF 5,69]

Huster RJ, Westerhausen R, Pantev C, Konrad C (2010) The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Hum Brain Mapp* [IF 5,39]

2009

Beste C, Konrad C, Saft C, Ukas T, Andrich J, Pfeleiderer B, Hausmann M, Falkenstein M (2009) Alterations in voluntary movement execution in Huntington's disease are related to the dominant motor system - evidence from event-related potentials. *Exp Neurol* 216: 148-157. [IF 3,97]

Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pfeleiderer B (2009) Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 71: 566-573. [IF 3,46]

Freitag CM, Luders E, Hulst HE, Narr KL, Thompson PM, Toga AW, Krick C, Konrad C (2009) Total brain volume and corpus callosum size in medication naïve adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Biol Psych* 66: 316-319. [IF 8,672]

Jansen A, Sehlmeier C, Pfeleiderer B, Sommer J, Konrad C, Zwitserlood P, Knecht S (2009) Assessment of Verbal Memory by fMRI: Lateralization and Functional Neuroanatomy. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 57-62. [IF 1,32]

Pyka M, Beckmann C, Schöning S, Hauke S, Heider D, Kugel H, Arolt V, Konrad C (2009) Impact of working memory load on fMRI resting state pattern in subsequent resting phases. *PLoS One* 4(9):e7198. [kein IF]

Schöning S, Zwitserlood P, Engelen A, Behnken A, Kugel H, Dannlowski U, Schiffbauer H, Lipina K, Pachur C, Kersting A, Baune BT, Zwanzger P, Reker T, Heindel W, Arolt V, Konrad C (2009) Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression. *Hum Brain Mapp* 30: 2746-2756. [IF 5,39]

Suslow T, Kugel H, Rauch AV, Dannlowski U, Bauer J, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Ohrmann P (2009) Attachment avoidance modulates neural response to masked facial emotion. *Human Brain Mapping* 30: 3553-3562. [IF 5,39]

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 5,39]

Christ M, Michael N, Hihn H, Schüttke 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 2,51]

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. *Neuropsychopharmacology* 33: 418-424. [IF 6,83]

Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, Bauer J, Kugel H, Hohoff C, Schöning S, Kersting A, Baune BT, Deckert J, Arolt V, Zwitserlood P, Domschke K, Heindel W, Suslow T (2008) Reduced amygdala-prefrontal connectivity in major depression - association with MAOA genotype and symptom severity. *Int J Neuropsychopharm* 11: 1-12. [IF 4,37]

Freitag CM, Konrad C, Häberlen M, Kleser C, von Gontard, A, Reith W, Troje NF, Krick C (2008) Perception of biological motion in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 46: 1480-1494. [IF 4,07]

Konrad C, Engelen A, Schöning S, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Zwitserlood P, 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* 15: 1327-1337. [IF 2,51]

2007

Butler T, Pan H, Tuescher O, Engelen A, Goldstein M, Epstein J, Weisholtz D, Root JC, Protopopescu X, Cunningham-Bussell AC, Chang L, Xie XH, Chen Q, Phelps EA, Ledoux JE, Stern E, Silbersweig DA (2007) Human fear-related motor neurocircuitry. *Neuroscience* 30: 1-7. [IF 3,55]

Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Arolt V, Heindel W, Kersting A, Baune BT, Suslow T (2007) Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgemental bias in major depression: a 3 T fMRI study. *J Psychiatry Neurosci* 32: 423-429. [IF 4,12]

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

672-676. [IF 3,89]

Rauch AV, Ohrmann P, Bauer J, Kugel H, Engelen A, Arolt V, Heindel W, Suslow T (2007) Cognitive coping style modulates neural responses to emotional faces in healthy humans: A 3-T fMRI Study. *Cereb Cortex* 17: 2526-2535. [IF 5,90]

Schöning S, Engelen A, Kugel H, Schäfer S, Schiffbauer H, Zwitterlood P, Pletziger E, Beizai P, Kersting A, Ohrmann P, Greb RR, Lehmann W, Heindel W, Arolt V, Konrad C (2007) Functional anatomy of visuo-spatial working memory during mental rotation is influenced by sex, menstrual cycle, and sex steroid hormones. *Neuropsychologia* 45: 3203-3214. [IF 4,07]

2006

Baune BT, Suslow T, Engelen A, Arolt V, Berger K (2006) The association between depressive mood and cognitive performance in an elderly general population- the MEMO Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 22:142-149. [IF 3,14]

Burgmer M*, Konrad C* (*equal contribution), Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S (2006) Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 29:1336-1343. [IF 5,69]

Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelen A, Arolt V, Heindel W, Deckert J (2006) Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 349-355. [IF 4,37]

Engelen A, Tuscher O, Hermans W, Isenberg N, Eidelberg D, Frith C, Stern E, Silbersweig D (2006) Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J Neural Transm* 113: 599-608. [IF 2,51]

Konrad C, Jansen A, Henningsen H, Sommer J, Turski PA, Brooks BR, Knecht S (2006) Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Brain Res* 172: 361-369. [IF 2,19]

2005

Tuscher O, Silbersweig D, Pan H, Smith T, Beutel M, Zonana J, Erbesch V, Weisholtz D, Stern E, Engelen A (2005) Processing of environmental sounds in schizophrenic patients: disordered recognition and lack of semantic specificity. *Schizophr Res* 73: 291-295. [IF 4,17]

IZKF-relevante Übersichtsartikel aus 2009

Dannowski U, Konrad C, Arolt V, Suslow T (2010) Neurogenetics of emotional processes: Neuroimaging findings as endophenotypes for depression. *Nervenarzt* 81: 24-31 [IF 0,81]

Konrad C, Ukas T, Nebel C, Arolt V, Toga AW, Narr KL (2009) Defining the human hippocampus in cerebral magnetic resonance images-an overview of current segmentation protocols. *Neuroimage* 47: 1185-1195. [IF 5,69]

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 bilden 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 die Entwicklung und die Funktionen des Nervensystems zu untersuchen.

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 Perception 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	5
	Dissertationen	14
	Habilitationen	1
Externe Rufe	-	
IZKF Publikationen (Ild. Projekt / Kooperationen)		37
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	BMBF, Rolf-Dierichs-Stiftung	12.978 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E14, 1 E13/2, 1 E10
Sachmittel 2009	14.900 €
Förderdauer	08/2003-07/2009#
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	beendet
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Psychiatrie, Psychotherapie

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

1. Mechanismen der Kommunikation zwischen Axonen und 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 dieser Axone werden Glutamat und ATP als Neurotransmitter freigesetzt. Die Mechanismen axonaler Transmitterfreisetzung sind bislang unklar. Wir konnten mittels Immunhistochemie und Elektronenmikroskopie zeigen, dass synaptische Proteine und Vesikel entlang sensorischer Axone im olfaktorischen Nerv vorhanden sind. Stimulation der Axone führte zu Fluoreszenzsignalen des Vesikelfusionsindikators SynaptopHluorin und zu Ca²⁺-abhängiger Transmitterfreisetzung, die durch Inhibitoren von Exozytose (Bafilomycin A1 und Botulinumtoxin A) unterdrückt werden konnte. Folglich werden Glutamat und ATP aus olfaktorischen Rezeptoraxonen vesikulär freigesetzt. Glutamat und ATP stimulieren metabotrope Glutamatrezeptoren (mGluR1) und Purinrezeptoren (P2Y1) der OECs, was zur Freisetzung von Ca²⁺ aus intrazellulären Speichern führt.

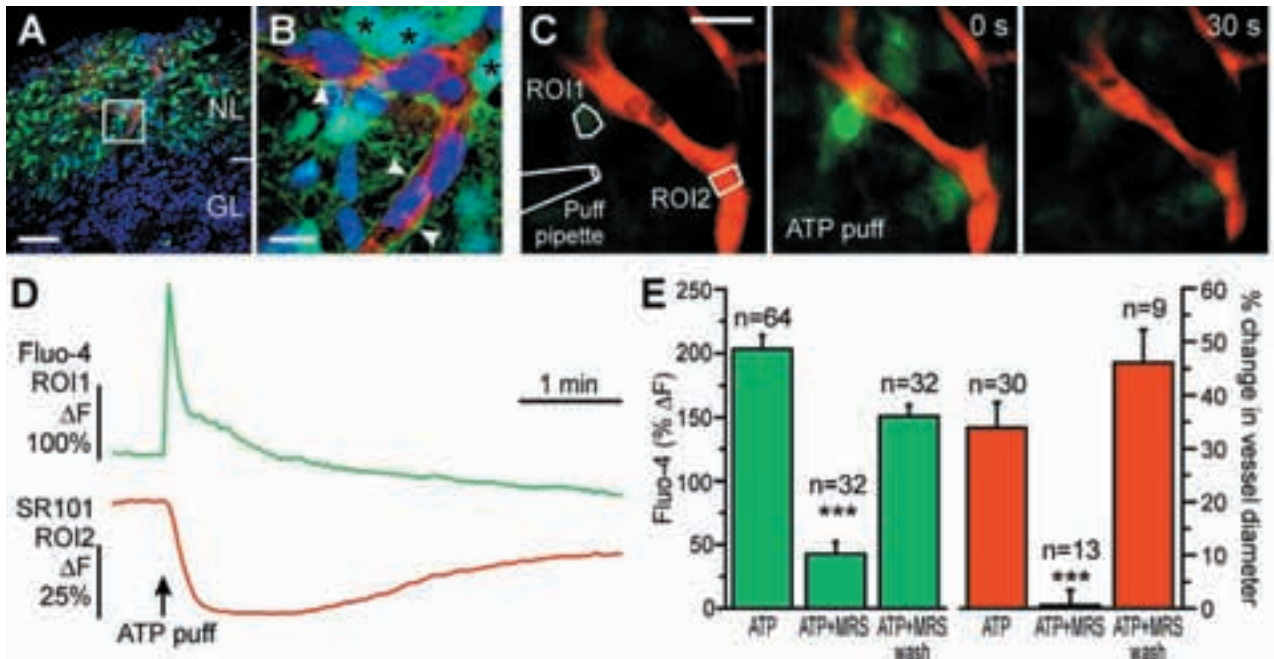


Abbildung 1. Ca^{2+} -Signale in olfaktorischen Hüllgliazellen evozieren Vasokonstriktion. A) Immunhistochemische Darstellung von olfaktorischen Hüllgliazellen im Nerve layer (NL) des Bulbus olfactorius der Maus mittels anti-S100B-Antikörper (grün). Blutgefäße sind rot abgebildet, Zellkerne blau. Maßstab: 50 μm . B) Ausschnittsvergrößerung aus A. Ausläufer der Hüllgliazellen begrenzen die Blutgefäße (Pfeilspitzen). Maßstab: 10 μm . C) Focale Applikation von ATP führt zu Ca^{2+} -Signalen in Fluo-4-gefärbten Hüllgliazellen (grün), was zur Konstriktion benachbarter, Sulforhodamin-gefüllter Blutgefäße (rot) führt. Maßstab: 10 μm . D) Zeitverlauf der ATP-induzierten Ca^{2+} -Änderung (grün) und Vasokonstriktion (rot). E) Sowohl die ATP-induzierten Ca^{2+} -Signale (grün) als auch die Vasokonstriktion (rot) lassen sich durch den Antagonisten von P2Y1-Purinozeptoren inhibieren.

2. Kontrolle von Blutgefäßen durch Ca^{2+} -Signale in Gliazellen. Studien vergangener Jahre zeigen, dass Ca^{2+} -Signale in Astrozyten in synaptischen Hirnregionen zu Vasodilatation bzw. -konstriktion führen und somit die Durchblutung aktiver Hirnregionen steuern (z.B. Doengi et al. 2009). Nicht bekannt ist, ob andere Typen von Gliazellen einen vergleichbaren Effekt in nicht-synaptischen Arealen wie dem olfaktorischen Nerve layer vermitteln. Ausläufer von OECs umhüllen Blutgefäße im Nerve layer und ermöglichen damit eine enge Kommunikation zwischen Gliazelle und Blutgefäß (Abbildung 1). Ca^{2+} -Signale in OECs, die z.B. durch Aktivierung von P2Y1-Rezeptoren evoziert werden, führen zu einer Konstriktion benachbarter Blutgefäße. Da, wie oben dargestellt, Ca^{2+} -Signale in OECs durch aktive Axone ausgelöst werden, koppeln OECs neuronale Aktivität mit der Kontrolle der Blutgefäße (neurovaskuläre Kopplung).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Doengi M, Hirnet D, Coulon P, Pape HC, Deitmer JW, Lohr C (2009) GABA uptake-dependent Ca^{2+} signaling in olfactory bulb astrocytes: A new

mechanism of GABAergic signaling. Proc Natl Acad Sci USA 106: 17570-17575. [IF 9,38]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Barros LF, Courjaret R, Jakoby P, Loaiza A, Lohr C, Deitmer JW (2009) Preferential transport and metabolism of glucose in Bergmann glia over Purkinje cells: A multiphoton study of cerebellar slices. Glia 57: 962-970. [IF 5,59]

Kooperationen

Austausch von Methoden zur Visualisierung von intrazellulären Natriumflüssen mittels 2-Photonenmikroskopie mit P. Coulon und H.-C. Pape (PaHC3/003/10). Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Barros LF, Courjaret R, Jakoby P, Loaiza A, Lohr C, Deitmer JW (2009) Preferential transport and metabolism of glucose in Bergmann glia over Purkinje cells: A multiphoton study of cerebellar slices. Glia 57: 962-970. [IF 5,59]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Externe Rufe	W2 Ruf nach Hamburg - PD Dr. C. Lohr (angenommen)	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt / Kooperationen)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG	31.991 €
Preise		-

IZKF Förderung

Personal	1 E14, 1 E13
Sachmittel 2009	25.000 €
Förderdauer	04/2008-03/2010
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Projekt beendet
Beteiligte Institutionen	Institut für Physiologie I
Fachgebiet	Neurobiologie

2. Rotationsprogramm - Freistellung vom Klinikdienst im Berichtsjahr

Das Rotationsprogramm für junge Mediziner zu Beginn der klinischen Ausbildung (Tarifgruppe TV-Ä1 1.+2. Jahr) bildet neben den Forschungsgruppen eine wichtige Säule des IZKF-Nachwuchsprogramms. Es ermöglicht den in den Kliniken tätigen Wissenschaftlern für eine bestimmte Zeit von ihren klinischen Verpflichtungen freigestellt zu werden und sich ganz der Grundlagen-orientierten wissenschaftlichen Arbeit im Rahmen eines IZKF-geförderten Forschungsvorhabens zu widmen. Die Freistellung wird mit einem kurzen Abschlussbericht gegenüber dem Vorstand belegt. Über 80 Mediziner haben diese Programm seit 1998 genutzt, davon konnten bisher 37% in der Folge eine Habilitation abschließen.

Nach Abschluss des Ärzte-Tarifvertrages (TV-Ä) war es seit 2007 zwingend notwendig, dass Rotationskandidaten tatsächlich auf Personalstellen des IZKF wechselten, da es sich hierbei nicht um klinische Tätigkeiten handelte. In Anerkennung der individuellen Leistungen und Qualifikationen wurden Zulagen zum Wissenschaftlergehalt gezahlt,

um finanzielle Härten aufgrund des Tarifvertragwechsels auszugleichen. Weiterhin wurde sichergestellt, dass die Zeiten zur Facharztausbildung anerkannt wurden. Trotzdem wurde ein deutlicher Rückgang der Bewerber festgestellt.

Im März 2009 wurde ein neues Eckpunktepapier zwischen dem Arbeitgeberverband des Landes NRW und dem Marburger Bund abgestimmt, das eine Änderung des Geltungsbereichs für den TV-Ä herbeiführte. Demnach findet der TV-Ä weiterhin Anwendung, wenn ein vorübergehender Wechsel eines Arztes (bis zu 12 Monate) in einen Bereich ohne überwiegende Aufgaben in der Patientenversorgung erfolgt und weiterhin ärztliche Aufgaben ausgeübt werden. Dieses gilt in besonderem Maße für die Rotationsstellen des IZKF, da die Wissenschaftler während der Rotation in der Regel Dienste in den Kliniken leisten. Der Vorstand hat daher im Jahr 2009 die Anzahl der zur Verfügung stehenden Stellen auf 4 begrenzt.

IZKF-Rotationsstellenprogramm 2009

Rotation-Nr.	Name	Thema	Institut / Klinik, Forschungsvorhaben	Freistellung von	Freistellung bis
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 76	Löffler, Bettina	Mechanismen der Apoptose-Induktion durch Staphylococcus aureus bei Leukozyten und Endothelzellen	Medizinische Mikrobiologie	09.07	02.09
Rot 78	Tschanter, Petra	Die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren und Zellzyklusregulatoren in der Leukämogenese	Medizinische Klinik A	10.08	09.09
Rot 79	Sirin, Yasemin	Der Chemokinrezeptor CCR10 interagiert direkt mit S100A10 über ein neues Bindungsmotiv	Medizinische Klinik D	10.08	09.09
Rot 80	Mellmann, Alexander	Mobilität und Dynamik der Pathogenitätsdeterminanten von enterohämorrhagischen Escherichia coli (EHEC) im Infektionsverlauf	Institut für Hygiene	03.09	09.10
Rot 81	Schmidt, Lars Henning	Potential of spermatogonial stem cells for cellular renewal in testis and bone marrow	Medizinische Klinik A	04.09	03.10
Rot 82	du Moulin, Marcel	In Progress	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin	10.09	03.10

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

Diplomarbeiten

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Keh1/037/07	Stürzel, Christina	Untersuchungen zur Mikropartikelbildung bei Blut- und Endothelzellen	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	in progress
Keh1/037/07	Lüpke, Lisa	Untersuchungen zum Einfluß von mißgefalteten Proteinen auf die Fibrinolyse	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	in progress
Kih 1/020/07	Tekook, Marcel	Expression und funktionelle Testung eines Polypeptids aus dem Gift des schwarzen jüdischen Skorpions Buthotus judaicus	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	in progress
Mül2/018/07	Djuric, Ivona	DNA-Methylierungsanalysen in NSCLC	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2009
FG 4	Eggert, Lucas	The volitional act and it's relation to self-governance, the effect of reward and punishment	Universität Osnabrück, FB Kognitionswissenschaften	2009
FG 4	Lindner, Christian	Der Einfluss des Alterns auf die Funktion des Arbeitsgedächtnisses	WWU Münster, FB Psychologie	2009
FG 4	Voigt, Katja	Voraussetzungen und Anwendung der anatomischen Segmentierung von MR-Bildern mittels FreeSurfer	FH Münster, FB Physikalische Technik	2009
FG 4	Laeger, Inga	Funktionelles MRT des Arbeitsgedächtnisses nach Schädel-Hirn-Trauma	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
FG 4	Stuhrmann, Anja	Funktionelles MRT des Arbeitsgedächtnisses bei geriatrischer Depression	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
Core Unit IFG	Pirkel, Alexander	Matrix-unterstützte IR-LDI unter Atmosphärendruck an einem Quadrupol-Ionenfallen-Massenspektrometer und feldbasierte Ionenerzeugung unter Atmosphärendruck	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Physik	2009
Core Unit IFG	Dreiling, Alena	Bestimmung der N-Acetylierung von humanem MRP14 in familiärem Mittelmeerfieber und der Still-Krankheit	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie	2009
Core Unit IFG	Heck, Katharina	Labelfreie Proteomexpressionsanalytik	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie	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, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Mü1/004/07	Steingräber, Annika	Bedeutung des Transkriptionsfaktors CREM für die vaskuläre Funktion	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Kih1/020/07	Blosa, Maren	Aktivierung von „brain-type“ Na ⁺ -Kanälen durch Skorpionspeptide im Myokard	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
CarTel + Kih1/020/07	Blana, Andreas	A knock-in gain-of-function sodium channel mutation prolongs atrial action potentials and alters atrial vulnerability	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Keh1/037/07	Bertling, Anne	Interaktion von Mikroorganismen mit Komponenten des Hämostase-Systems	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Bra1/001/08	Herrmann, Mareike	Molekulargenetische Analysen zu Salz-abhängigen Kandidatengen bei Hypertonie	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Nik1/032/08	Diederich, Kai	The role of granulocyte-colony stimulating factor in the healthy and ischemic brain	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Nik1/032/08	Sevimli, Sevgi	Endogenous brain protection by granulocyte-colony stimulating factor after ischemic stroke	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Nik1/032/08	Parottka, Felix	Beeinflussung der Differenzierung und Reifung kardiovaskulärer Zellen durch das Zytokin G-CSF	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	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, Medizinische Fakultät	nein
Ru1/022/08	George, Christel	Eine neue Variante des Aicardi-Goutieres Syndroms	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ru1/022/08	Nitschke, Yvonne	Die Rolle des Pyrophosphat-generierende Enzym NPP1 als Modulator vaskulärer Kalzifikationen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Schwerpunkt 2: Entzündung und Transplantation					
Fö2/005/06	Kaiser, Thomas	Fäkales S100A12: Evaluation als Entzündungsmarker	2009	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ge2/017/06	Disse, Jennifer	Regulated secretion in endothelial cells	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Ge2/017/06	Pulido, Rojo	Identifizierung und Charakterisierung endothelialer SNAREs	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Lud2/032/06	Pauli, Eva	Functional analysis of influenza A virus induced cellular genes in the infected host cell	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	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, Medizinische Fakultät	nein
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	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Pap2/003/07	Wunrau, Christina	Die Rolle der Gewebeinhibitoren von Metalloproteinasen (TIMP) in der Regulation des programmierten Zelltods invasiver, mesenchymaler Zellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Pap2/003/07	Strietholt, Simon	Die Rolle der Sentrin-spezifischen Proteasen in rheumatoider Arthritis	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Pap2/003/07	Frank, Svetlana	Mechanismen der Apoptoseregulation durch SUMO-spezifische Proteasen in synovialen Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Pap2/003/07	Cromme, Christoph	Mechanismen der FHL-2 vermittelten Zelldifferenzierung im Gelenk	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Pap2/003/07	Wehmeyer, Corinna	Die Funktion des Wnt-Inhibitors Sclerostin in der Knochendestruktion bei rheumatoider Arthritis	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Lo2/017/07	Kupas, Verena	Bedeutung der TNF-Superfamilie für die Entstehung von Hautkrebs	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Lo2/017/07	Klenner, Lars	Einfluss des RANK-RANKL vermittelten Signalwegs auf antimikrobielle kutane Immunantworten	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Mül2/018/07	Isken, Fabienne	Epigenetische Regulation in der myeloischen Differenzierung	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	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, Math.-Nat. Fakultät, 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, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF geför- dert
Re2/039/07	Pöter, Michaela	Annexins and membrane traffic	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Re2/039/07	Konietzko, Vera	Interaktionen des AnnexinA2/S100A10-Komplexes mit zellulären Liganden	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Re2/039/07	Quiskamp, Nina	Annexine als Regulatoren zellulärer Motilität	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Me2/023/08	Sudmann, Julia	Transkriptionsanalysen von Shiga Toxin-produzierenden Escherichia coli unter variierenden Umweltbedingungen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Me2/023/08	Kemper, Michael	Einfluss von Schwermetallen auf EHEC-Varianten	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Me2/023/08	Jan, Vitali	Charakterisierung des Adhäsionsverhaltens bei EHEC-Varianten	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Me2/023/08	Bletz, Stefan	In-vivo Evolution von EHEC O26 im Infektionsverlauf	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Me2/023/08	Aldick, Thomas	Stabilität und Aktivität von freiem und vesikulärem Hämolsin aus enterohämorrhagischen Escherichia coli	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie und Pharmazie	ja
Me2/023/08	Brockmeyer, Jens	Structure and function of the plasmid-encoded bacterial serine protease autotransporter EspP from Shiga toxin-producing Escherichia coli	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Chemie und Pharmazie	nein
Me2/023/08	Bonn, Marie-Luise	Strukturelle Polymorphismen von espP-Genen in Shiga Toxin- produzierenden Escherichia coli	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
SchMA2/027/08	Hummel, Stephanie	Zielstrukturen des Einflusses vom Gram positiven, probiotischen Bakterien auf die gastrointestinale Barriere	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
SchMa2/027/08	Veltmann, Katharina	Molekulare Interaktionen des probiotischen E. coli Nissle 1917 mit Zielzellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Schw2/030/08	Krähling, Hermann	Untersuchung pH-abhängiger Migrations-prozesse humaner Melanomzellen und der an ihr beteiligten Zelloberflächenstrukturen	2009	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	nein
Schw2/030/08	Lindemann, Otto	Kalziumkanäle bei der Migration von Neutrophilen Granulozyten	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Schw2/030/08	Kutschenko, Stefan	Die Funktion von TRPC1-Kanälen bei der Migration von Prostatakarzinomzellen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Schw2/030/08	Fortmann, Thomas	Die Funktion von TRPC1-Kanälen für die gerichtete Zellmigration	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Schw2/030/08	Waschk, Daniel	Fluoreszenzoptischer Nachweis einzelner heteromerer Kaliumkanalmoleküle mittels Quantum Dots	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Schä2/020/09	Shrigten, Daniela	Substituierte Barbiturate als neue Radioliganden für die molekulare Bildgebung	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Hei2/022/09	Hirschhausen, Nina	Molekulare Charakterisierung der Atl- und Aaa-vermittelten Gewebekolonisierung durch Staphylococcus aureus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Hei2/022/09	Deppen- kemper, Sarah	Molekulare Charakterisierung der SasC-vermittelten Biofilmbildung bei Staphylococcus aureus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF geför- dert
Eb2/028/09	Brinkmann, Benjamin	Funktion des VE-cadherin-assoziierten Par Protein Komplexes	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	nein

Schwerpunkt 2: Neuromedizin

Bud3/005/07	Ehling, Petra	Analyse der Funktion von Adenylatzyklasten im Thalamus	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Bud3/005/07	Kamuf, Benjamin	Analyse der thalamokortikalen und kortikothalamischen Projektion im horizontalen Hirnschnitt von Nagern	2009	WWU Münster, FB Zahnmedizin	ja
Bud3/005/07	Pawlowski, Mathias	Die entwicklungsabhängige Expression von Schrittmacherkanälen im Thalamus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Pan3/008/07	Enriquez- Geppert, Stefanie	Untersuchung exekutiver Kontrollfunktionen mittels MEG und fMRT	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Floe2/004/08	Jansen, Stefanie	Gen-Umwelt-Interaktionen: Wie beeinflussen genetische Prädispositionen und individuelle Lebensgewohnheiten die Gedächtnisleistungen im Alter?	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	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, Medizinische Fakultät	nein
Floe2/004/08	Willemer, Claus	Nordic Walking/Gymnastik/Bewegung und Lernen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Floe2/004/08	Suttorp, Wiebke	Räumlich-visuelles Lernen und transkranielle Gleichstromstimulation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Floe2/004/08	Barth, André	Verbales Regellernen und transkranielle Gleichstromstimulation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Floe2/004/08	Wilbers, Elke	Motorisches und verbales Lernen im Alter	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	
Floe2/004/08	Kohl, Oliver	Auswirkungen der Modulation der kortikalen Erregbarkeit durch tDCS auf das Erlernen einer räumlich-visuellen Aufgabe (Locato)	in progress	Universität Düsseldorf, FB Zahnmedizin	nein
Floe2/004/08	Kürten, Julia	Einfluss genetischer Polymorphismen auf zerebrale Plastizität und Lernfähigkeit	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Floe2/004/08	Kowal, Kristina	Untersuchung von Alterseffekten auf implizites Sprachlernen und verbales Regellernen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Mi3/025/08	Klose, Martin	Strukturelle Determinanten der Neurexophilin-Neurexin Interaktion	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	nein
Mi3/025/08	Breuer, Dorothee	Hochauflösende Kryoelektronenmikroskopie synaptischer Kontakte	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Mi3/025/08	Brinkhaus, Laura	Synaptisches Targeting des Neurexin-Neurexophilin	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
Tha3/002/09	Chiwitt, Carolin	Langzeitstabilisierung der regenerierenden visuellen Bahnen	in progress	Universität Leipzig, Veteri- närmedizinische Fakultät	ja

Schwerpunkt Nachwuchsförderung (Nachwuchs-/Forschungsgruppen, Rotationsstellen)

Nachwuchs-/Forschungsgruppen

FG3	Eisenblätter, Michel	Zellmarkierungsstrategien mit Membran-affinen Cyaninfarbstoffen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
-----	-------------------------	---	-------------	--	------

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF geför- dert
FG 4	Bauer, Christine	Visuelles Arbeitsgedächtnis und semantische Abrufleistung bei Transsexualität	eingereicht	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Lipina, Katherina	Die Arbeitsgedächtnisleistung bei remittierter unipolarer Depression	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Lueg, Gero	Untersuchungen des Arbeitsgedächtnisses bei akuter Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Lenzen, Thomas	Hypnose als Modell dissoziativer Störungen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Fuchs, Anneke	Morphologie des Hippocampus bei akuten Depressionen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Nebel, Christiane	Morphologie des Hippocampus bei Depression	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Pachur, Christine	Einfluss genetischer Polymorphismen auf Arbeitsgedächtnis- funktionen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	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, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Sehlmeyer, Christina	Aversive Konditionierung in der funktionellen MRT	in progress	WWU Münster, FB Psychologie	nein
FG 4	Pyka, Martin	Functional properties of the default mode network	eingereicht	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	nein
FG 4	Ukas, Tim	Morphologische Analysen des Hippocampus in MRT Bildern	eingereicht	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Wiedemeyer, Christian	Independent Component Analysis (ICA) in der funktionellen MRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Wortmann, Viola	Morphologie des Hippocampus bei akuten Depressionen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 4	Wulff, Leonard	Morphologische Analysen der Amygdala in MRT Bildern	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG 5	Konrad Benedyk	Transkriptionelle Regulation des CREM-Promoters in Immunzellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Biologie	ja
FG6	Döngi Michael	Purinerge und GABAerge Calciumsignale in Astrozyten des Bulbus olfactorius der Maus	2009	TU Kaiserslautern FB Biologie	nein
Technologie Plattform (Core Units)					
IFG	Hohenester, Ulli Martin	Die Phosphorylierungsstellen von Annexin 2	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Chemie	nein
IFG	Wang, Weiqun	Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von allergenen Proteinen in Umweltproben mittels zweidimensionaler Musteranalyse	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakul- tät, FB Chemie	nein
CarTel	Damke, Dierk	Der Effekt parasymphischer Stimulation auf die Entstehung von Arrhythmien beim langen QT-Syndrom Typ 3	2009	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
CarTel	Aleynichenko, Elena	Noch nicht vergeben	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF geför- dert
CarTel	Liebig, Katharina	POP1A, ein Gen der Popeye Familie, ist notwendig für die Herzfrequenz-Adaption an Belastung	2009	WWU Münster, Medizinische Fakultät	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, Medizinische Fakultät	nein
CarTel	Laakmann, Sandra	Vorhofkontraktilität und Arrhythmien	in progress	Universität Hannover, FB Tiermedizin	ja
CarTel	Wolf, Susanne	Einfluss blutdrucksenkender Pharmaka auf die Ausbildung einer ARVC bei heterozygot plakoglobindefizienten Mäusen	in progress	Universität Hannover, FB Tiermedizin	nein
CarTel	Waldeyer, Christoph	Regional, age-dependent, and genotype-dependent differences in ventricular action potential duration and activation time in 410 Langendorff-perfused mouse hearts	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
CarTel	Kaese, Sven	Atrial conduction disturbances in mice - measurement technique and insights from transgenic models	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
CarTel	Kahr, Peter	Functional effects of pitx2 deletion	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Liu, Ting	Tumorperfusions Imaging: Molekularer Kontrast-Ultraschall	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
ECHO	Huabin, Zhang	Molekulare Bildgebung im Ischämie-Reperfusion-Modell der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Vogelsang, Nadine	Echokardiographie bei Transplantatabstoßung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Baumeister, Thilo B.	Echokardiographie bei Speicherkrankheiten	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Landeta, Frederico	Real-time 3D Echocardiography	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Klarner, Phil	Transplantat-Vaskulopathie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Tenbrinck, Daniel	Segmentations-Algorithmen für automatisierte Funktionsuntersuchungen in murinen Modellen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ECHO	Mühlmeister, Marieke	Molekulare Bildgebung und Therapie in murinen Modellen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
SmAP	Kloth, Christopher	Imaging to characterize atherosclerosis in the aorta of ApoE-/- mice	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
SmAP	Schroeter, Effi	Multimodal imaging of carotid atherosclerotic plaque models	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
SmAP	Galla, Frederick	Messung der Nierenperfusion der Maus mittel ¹⁸ F-PET	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
SmAP	Grewe, Christoph	Nicht-invasive Quantifizierung der myokardialen Perfusion der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
OPTI	Waschkau, Bianca	Molekulare Bildgebung spezifischer Tumorepitope mit zielgerichteten, fluoreszierenden Tracern	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
OPTI	Schönemann, Nils	Tumorstadiometrie mit Hilfe FMT-basierter Fluoreszenzanalyse	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss- jahr	Universität, Fachbereich	IZKF geför- dert
OPTI	Häger, Florian	Darstellung der $\alpha\text{v}\beta 3$ -Expression von artherosklerotischen Plaques im ApoE ^{-/-} Modell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
OPTI	Kellert, Julia	Quantifizierung der SPIO-induzierten Änderung der R2* Geweberelaxationsrate mit Hilfe der MRT Relaxometrie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

Habilitationen

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Jahr	Universität, Fachbereich	Förderung als
Ka2/061/04	Mellmann, Alexander	Genomische Variabilität und Phylogenie von bakteriellen Krankheitserregern	2009	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Stei2/103/04 + Stei2/027/06	Roostermann, Dirk	The Role of Endopeptidases in the Regulation of G Protein-Coupled Receptor Signalling	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG4 (N04/03)	Konrad, Carsten	The adaptive brain - Neuroimaging evidence for heritable continuity and plastic flexibility of human motor and cognitive networks	eingereicht	Philipps- Universität Marburg, Medizinische Fakultät	PL
Schae2/026/06	Zeng-Brouwers, Jinyang	Molekulare Analyse und Beeinflussbarkeit der Wechselwirkungen von Biglycan mit Makrophagen bei Sepsis	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
Core Unit ECHO	Stypmann, Jörg	Murine Kleintierbildgebung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	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 (AG Seggewiß):

- › Wissenschaftliche Beratung zum Design von Genexpressionsanalysen
- › Durchführung von Genexpressionsanalytik mittels des Affymetrix GeneChip 7G Systems
- › Real-time PCR / Genexpressionsanalysen mittels des Applied Biosystems 384-well Real-Time-PCR 7900HT inkl. TaqMan Low Density Arrays (TLDAs)
- › miRNA-Expressionsanalysen per real-time PCR und Microarrays
- › RNA/DNA-Qualitätskontrolle mittels Agilent Bioanalyzer 2100 Lab-on-a-Chip Technologie
- › RNA/DNA-Qualitätskontrolle mittels verlustfreier Spektralphotometrie (NanoDrop 2000c)
- › Promotor-Analytik via Biochip
- › Scannen von Glas-Mikroarrays mit dem Axon Genepix Pro 4000B
- › Laser-Capture Mikrodisektion (P.A.L.M / Zeiss)

Proteomik (AG König):

- › Biomolekulare Massenspektrometrie – Molekulargewichtsbestimmungen, Modifikationsanalytik, de novo Sequenzierung, Profilierungen, labelfreie Expressionsanalytik
- › Identifizierung vorgetrennter (z.B. gelelektrophoretisch) Proteine
- › 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

Bioinformatik (AG Willscher)

- › Statistische Beratung zum experimentellen Design
- › Qualitätskontrolle und Auswertung von Microarrays / GeneChips verschiedener 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 sechs Core Units aus den Mitteln des IZKF Münster gefördert.



RNA / DNA Qualitätskontrollen werden mittels des Agilent Bioanalyzers durchgeführt

Neuerungen im Berichtsjahr

Folgende neue Methoden und Software/Hardware wurden im Jahr 2009 neu in der IFG implementiert:

Proteomik:

- › Die massenspektrometrie-basierte labelfreie Proteomexpressionsanalytik wurde intensiv getestet und in das Serviceprogramm übernommen. Dazu wurde die bioinformatische Datenauswertung einschließlich Hauptkomponentenanalyse erarbeitet.
- › Eine neue Apparatur für die Flachgelelektrophorese (Gelcompany) erlaubt die kostengünstigere Trennung von Proteingemischen mittels 2D-PAGE.

Genomik:

- › Durch den Einsatz eines neuen Feststofflasers im Laser-Capture-Mikrodisektionssystem sind nun wieder dickere Proben zu isolieren
- › Es wurde eine Evaluierung von miRNA-Arrays verschiedener Anbieter durchgeführt, so dass nun auch diese Art von Mikroarrayanalysen mit in das Leistungsprogramm mit aufgenommen werden konnten.
- › Die Software zur bioinformatischen Auswertung von real-time PCRs (Integromics Statminer) wurde durch eine aktuelle Version ersetzt.
- › Eine Software zur integrierten Analyse von miRNA- und Genexpressionsdaten wurde angeschafft (Partek Genomics Suite), die es jetzt auch ermöglicht, Affymetrix miRNA-Array-Analysen durchzuführen und auszuwerten.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Hasche A, Ferenz KB, Rose K, König S, Humpf H-U, Klumpp S, Kriegstein J (2009) Binding of ATP to nerve growth factor: Characterization and relevance for bioactivity. *Neurochemistry Intern* doi:10.1016/j.neuint.2009.10.012 [IF 3,22]

Hasselblatt M, Mertsch S, Koos B, Riesmeier B, Stegemann H, Jeibmann A, Tomm M, Schmitz N, Wrede B, Wolff JE, Zheng W, Paulus W (2009) TWIST-1 is overexpressed in neoplastic choroid plexus epithelial cells and promotes proliferation and invasion. *Cancer Res* 69: 2219-2223. [IF 7,51]

Lewin G, Matus M, Basu A, Frebel K, Rohsbach SP, Safronenko A, Seidl MD, Stümpel F, Buchwalow I, König S, Engelhardt S, Lohse MJ, Schmitz W, Müller FU (2009) Critical role of transcription factor cyclic AMP response element modulator in beta1-adrenoceptor-mediated cardiac dysfunction. *Circulation* 119: 79-88. [IF 14,59]

Mees ST, Mardin WA, Sielker S, Willscher E, Senninger N, Schleicher C, Colombo-Benkmann M, Haier J (2009) Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 16(8):2339-50. [IF 3,89]

Nattkämper H, Halfter H, Khazaei MR, Lohmann T, Gess B, Eisenacher M, Willscher E, Young P (2009) Varying survival of motoneurons and activation of distinct molecular mechanism in response to altered peripheral myelin protein 22 gene dosage. *J Neurochem* 110: 935-946. [IF 4,50]

Pirkel A, Dreisewerd K, Yew J, König S (2009) Field-based ion generation from microscale emitters on natural and artificial objects for atmospheric pressure mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* "Paper in Forefront", DOI: 10.1007/s00216-009-3184-z [IF 3,32]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Voisin D, Nawrath C, Kurdyukov S, Franke RB, Reina-Pinto JJ, Efremova N, Will I, Schreiber L, Yephremov A (2009) Dissection of the complex phenotype in cuticular mutants of Arabidopsis reveals a role of SERRATE as a mediator. *PLoS Genet* 5(10):e1000703. [IF 8,88]

Zahlreiche Publikationen entstanden durch Serviceleistung der IFG.

Kundenstamm

Die angegebene Liste wurde auf verantwortliche Leiter beschränkt.

a) IZKF Münster

- > Prof. Dr. Roth [Ro2/012/06] - Genomik
- > PD Dr. Viemann [Fö2/026/04] - Genomik
- > Prof. Dr. Nikol [Nik1/032/08] - Genomik
- > Prof. Dr. Schmidt [SchMA2/027/08] - Genomik
- > Prof. Dr. Gerke [Ge2/017/06] - Genomik
- > PD Dr. Viemann [Fö2/005/06] - Genomik
- > Prof. Dr. Pavenstädt [Pa1/011/08] - Genomik
- > Prof. Dr. Ludwig [Lud2/032/06] - Genomik
- > Prof. Dr. Müller-Tidow [Mül2/018/07] - Genomik
- > Prof. Dr. Missler [Mi3/0251/032/08] - Genomik
- > Dr. Fabritz [Kih1/020/07] - Proteomik
- > Prof. Dr. Kirchhof [CU CarTEL] - Proteomik
- > Prof. Dr. Müller [Mü1/004/07] - Proteomik
- > PD Dr. Löffler [Si2/039/06] - Proteomik
- > Prof. Dr. Schäbitz [Nik1/032/08] - Proteomik
- > Prof. Dr. Pape [Hen3/003/06] - Genomik / Proteomik
- > Prof. Dr. Dr. Thanos [Tha3/02/09] - Genomik / Proteomik

b) Fakultät

- > Allgemeine Chirurgie [Haier, Mardin] - Genomik
- > EIMI [Levkau] - Proteomik
- > Hautklinik [Feld] - Proteomik
- > Innere Medizin A [Frühwald, Göllner] - Genomik, Proteomik
- > Innere Medizin C [Klocke] - Bioinformatik, Genomik
- > Innere Medizin D [Brand, Ciarimboli, DiMarco, Edemir, Reuter Schlatter] - Genomik / Proteomik
- > Institut für Humangenetik [Pennekamp] - Proteomik
- > Institut für Hygiene [Böhler] - Genomik
- > Institut für Neuropathologie [Hasselblatt] - Genomik
- > Institut für Pathologie [Bräuninger] - Genomik
- > Institut für Physiol. Chemie & Pathobiochemie [Seidler] - Genomik

- > Institut für Rechtsmedizin [Köhnemann] - Genomik
- > Institut für Toxikologie & Pharmakologie [Seidl] - Genomik
- > Institut für Zellbiologie, ZMBE [Boldajipour] - Proteomik
- > Klinik und Poliklinik für Neurologie [Schilling, Young] - Genomik

c) Externe Institute

- > Anatomie-I, Universität Düsseldorf - Genomik
- > Fakultät für Sportwissenschaft, Univ. Bochum - Bioinformatik
- > Fachklinik Hornheide - Genomik
- > Forschungszentrum, Jülich - Proteomik
- > Lehrstuhl für Genomforschung, Univ. Bielefeld - Genomik
- > Institut für Dermatologie & Allergologie, Univ. Ulm - Proteomik
- > Institut für Evolution und Biodiversität, WWU Münster - Genomik
- > Institut für Mol. Mikrobiol. & Biotechnol., WWU Münster - Proteomik
- > Institut für Neuropathologie, Düsseldorf - Bioinformatik
- > Institut für Pharm. Bio- und Phytochemie, WWU Münster - Proteomik
- > Institut für Zoophysiology, WWU Münster - Proteomik
- > Klinische Neurowissenschaften, Univ. Bonn - Proteomik
- > Klinische und Mol. Virologie, Erlangen - Proteomik
- > Max-Planck Institut für Pflanzenzüchtungsforschung, Köln - Genomik

d) Industrie

- > Carpegen, Münster
- > Eco GmbH, Köln

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 23 14 2
IZKF Publikationen 2009		8
Patente/Lizenzen		1
Erlöse (netto)		163.210 €
Workshops et al. 2009	6 th Conference on Single Cell and Molecule Analysis	
Industriekooperationen		1

IZKF Förderung

Personal	4 E13, 3 E9, 1 E6/2
Sachmittel 2009	0 €
Förderdauer	06/2001-12/2010
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	IZKF Münster, Zentrale Mittel
Fachgebiet	Funktionelle Genomik

Core Unit

Transgenic Animal Models (TRAM)

J. Brosius

The main aim of this project is to provide researchers with transgenic animal models, using the newest technology in creating transgenic, knock-out (KO) and knock-in (KI) mice. Our Transgenic core facility provides assistance in the following areas:

- 1) Bioinformatic analysis of the gene of interest, including developing the targeting strategy and consulting on various aspects of targeting vector design
- 2) Cloning of the gene of interest, using genomic library screening, PCR cloning approaches, and in vivo recombineering approaches
- 3) Consulting on the targeting vector preparation, as well as complete targeting vector assembly provided as service
- 4) Complete ES cell service, including ES cell electroporation and screening, high-throughput Southern analysis
- 5) Injection of the positively targeted ES cells into wild-type or tetraploid blastocysts and production of chimaeric KO mice
- 6) Pronuclei injections of the DNA construct and production of transgenic mice
- 7) Cryoconservation of mouse lines through the sperm freezing protocol
- 8) Embryotransfer of the mouse lines in the SPF conditions
- 9) developing of the qPCR assays based on Taqman hydrolysis probes for transgenic and KO mice identification.

In short, we create transgenic and KO mice from the very beginning stages till production of mutated animals. In 2009 we have generated several transgenic and KO mouse lines, and performed “in vitro” fertilization and embryo transfer experiments.

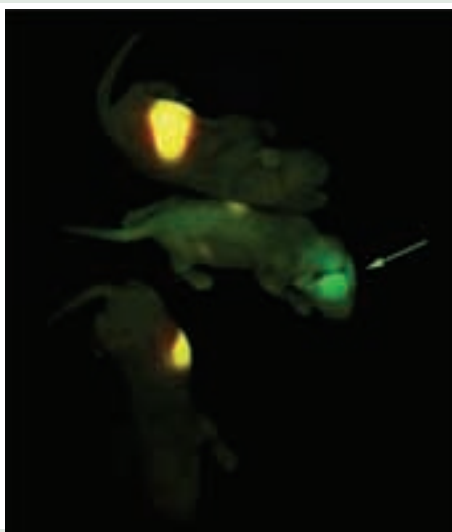
Neuerungen im Berichtsjahr

Keine.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Keine.



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.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Brosius J (2009) The fragmented gene. Ann N Y Acad Sci 1178:186-193. [IF 2,30]

Churakov G, Kriegs JO, Baertsch R, Zemmann A, Brosius J, Schmitz J (2009) Mosaic retroposon insertion patterns in placental mammals. Genome Res 19: 868-875. [IF 10,16]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

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

b) Fakultät

- › Institut für Immunologie [Lücken]
- › Institut für Molekulare Virologie, ZMBE [Wixler]
- › Institut für Zellbiologie, ZMBE [Schwammborn]

c) Externe Institute

- › Dept. of Mol. Med. & Surgery, Karolinska Univ. Hospital, Stockholm
- › Institut für Klin. Biochemie & Pathobiochemie, Universität Würzburg

Aus den Einnahmen der Core Unit TRAM wurden zusätzliches Personal (1 TA, 1 SHK), Tierhaltungskosten und zusätzliche Sachmittel finanziert.

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	6
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	3
	Externe Institute	2
	Industrie	-
IZKF Publikationen 2009		-
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		93.494 €
Workshops et al. 2009		Keine
Industriekooperationen		Keine

IZKF Förderung

Personal	2 E9
Sachmittel 2009	0 €
Förderdauer	06/1996-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulargenetik

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 dringend 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 Foundation LeDucq genutzt.

Neuerungen im Berichtsjahr

Die in-vivo Stress-Untersuchungen wurden um pharmakologische Belastungstest ergänzt. Die Möglichkeiten für körperliches Ausdauer-Training wurden um ein System zur verblindeten Applikation chronischer Pharmakotherapie ergänzt. Diese Methoden stehen auf Anfrage zur Verfügung. Das hochauflösende Mappingsystem für das Maus Herzen ist in Münster im vergangenen Jahr insbesondere auf Vorhofebene weiterentwickelt worden. In Kooperation mit ENAFRA, insbesondere dem Department of Physiology, University of Maastricht, stehen spezielle Auswertalgorithmen zur Verfügung. Techniken zur funktionellen Untersuchung des pränatalen Maus Herzens in utero wurden verfeinert. Die erste Publikation über Normalwerte am isolierten schlagenden Herzen, entstanden als Doktorarbeit in der core unit, wurde im Berichtsjahr publiziert (Waldeyer et al 2009). Für solche übergreifenden und vergleichenden Analysen steht der Arbeitsgruppe die in den vergangenen Jahren aufgebaute Datenbank der core unit ohne neue Experimente zur Verfügung. 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 2009

Waldeyer C, Fabritz L, Fortmueller L, Gerss J, Damke D, Blana A, Laakmann S, Kreienkamp N, Volkery D, Breithardt G, Kirchhof P (2009) Regional, age-dependent, and genotype-dependent differences in ventricular action potential duration and activation time in 410 Langendorff-perfused mouse hearts. *Bas Res Cardiol* 104: 523-533. [IF 5,40]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde A (2009) Giant T-U waves precede torsade de pointes in long QT syndrome: A systematic ECG analysis in patients with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol* 54:143-149. [IF 11,43]

Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, et al. (2009) Early and comprehensive management of AF: Executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference “research perspectives in AF”. *Eur Heart J* 30: 2969-2977c [IF 8,91]

Zellerhoff S, Pistulli R, Moennig G, Hinterseer M, Beckmann BM, Köbe J, Steinbeck G, Käb S, Haverkamp W, Fabritz L, Gradaus R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Böcker D, Kirchhof P (2009) Atrial Arrhythmias in Long QT Syndrome under daily life conditions – a Nested Case Control Study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 20: 401-407. [IF 3,79]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- > Prof. Müller [Mü1/004/07]
- > PD Dr. Kirchhefer [Kih1/020/07]

b) Fakultät

- > Medizinische Klinik und Poliklinik C [Fabritz]
- > Institut für Pharmakologie und Toxikologie [Boknik, Pott]

c) Externe Institute

- > Herzzentrum Göttingen
- > Institut f. Pathophysiologie; Univ. Essen
- > Klinik f. Innere Medizin, Uni-Klinikum Schleswig-Holstein
- > Institut f. Exptl. U. klinische Pharmakologie & Toxikol., Uni-Klinikum Hamburg-Eppendorf
- > Biozentrum, Universität Würzburg

d) Industrie

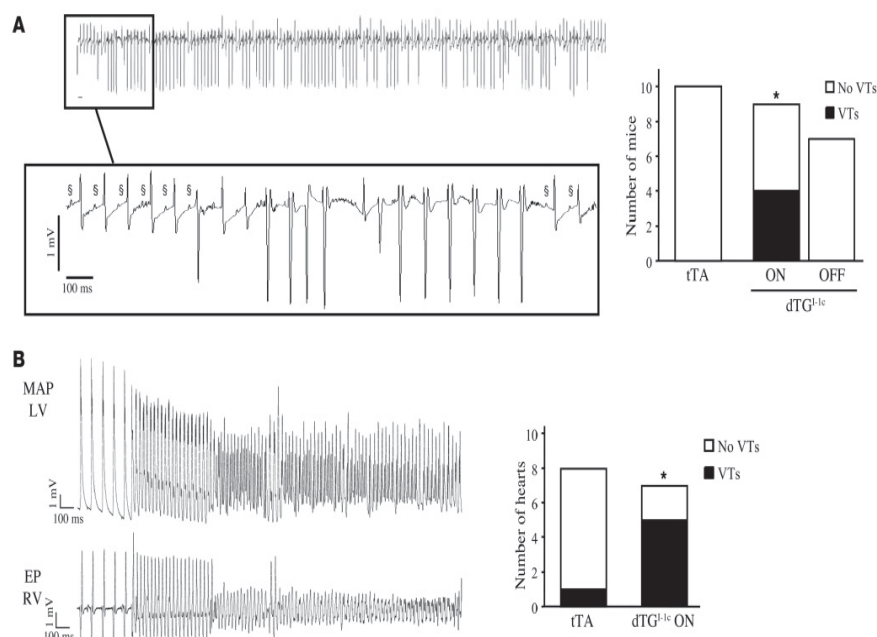
- > keine

Ein aktuelles Beispiel für die Kombination von akuter physiologischer Belastung und funktionellen Messungen im murinen Modell.

A: Akute Belastung induziert Kammer-tachykardien bei murinen Modellen, die eine induzierbare, konstitutiv aktiven Inhibitor 1 der Phosphatasen tragen. Gezeigt sind telemetrische in-vivo-EKG-Aufzeichnungen.

B: Katecholamine kombiniert mit hochfrequenter Stimulation provozieren polymorphe Kammer-tachykardien im isolierten Herzen im gleichen Modell.

Publiziert in Wittköpper et al, JCI 2010.



Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	2 3 5
IZKF Publikationen 2009		1
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		8.445 €
Workshops et. al. 2009		keine
Industriekooperationen		-

IZKF Förderung

Personal	1E13/2, 1E9
Sachmittel 2009	5.000 €
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 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. Tumorstadium) bis hin zur komplexen Phänotypisierung transgener Modelle. Die Core-Unit 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 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

Mit Beginn des zweiten Quartals 2009 hat die Core Unit Echo den Betrieb aufgenommen. Neu etabliert wurden die dreidimensionale Tumorstadiummetrie, Perfusionsuntersuchungen an Herzmuskel und parenchymatösen Organen (ml/ 100 g/ s) sowie die Darstellung von vaskulär präsentierten Epitopen (Integrine, Selektine, Tumorentigene, Angiogene). Mittels Matrixtechnologie können jetzt moderne Analyse-Verfahren (z.B. strain rate imaging, speckle tracking) oder die Plaquemorphometrie für Arteriosklerosemodelle besser vermessen werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Bunck AC, Engelen MA, Schnackenburg B, Furkert J, Bremer C, Heindel W, Stypmann J, Maintz D (2009) Feasibility of Functional Cardiac MR Imaging in Mice Using A Clinical 3 Tesla Whole Body Scanner. Investigative Radiology 44: 749-756. [IF 5,28]

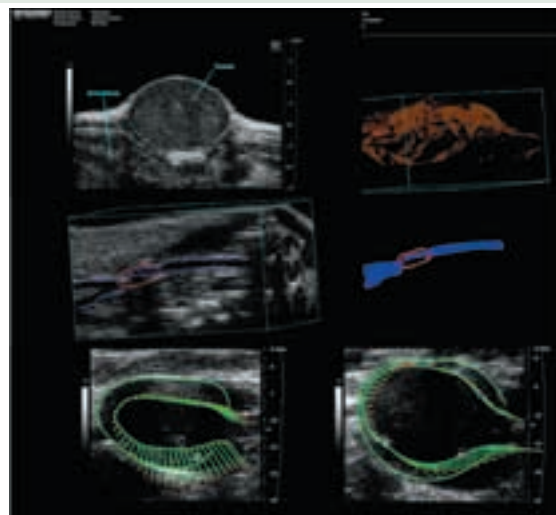
Kuhn M, Volker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Fogel U, Jacoby C, Stypmann J, van Eickels M, Gambaryan S, Hartmann M, Werner M, Wieland T, Schrader J, Baba HA (2009) The natriuretic peptide/guanylyl cyclase-A system functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in mice. Journal of Clinical Investigation 119: 2019-2030. [IF 16,55]

Stypmann J, Engelen MA, Troatz C, Rothenburger M, Eckardt L, Tiemann K (2009) Echocardiographic assessment of global left ventricular function in mice. Laboratory Animals 43: 127-137. [IF 1,07]

Nicht- IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Ghanem A, Tiemann K, Nickenig G (2009) Gone with the flow: percutaneous retrieval of a migrated wallstent trapped in the right ventricle. Eur Heart J 30:717. [IF 8,91]

Ghanem A, Steingen C, Brenig F, Funcke F, Bai ZY, Hall C, Chin CT, Nickenig G, Bloch W, Tiemann K (2009) Focused ultrasound-induced stimulation of microbubbles augments site-targeted engraftment of mesenchymal stem cells after acute myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol 47: 411-418. [IF 5,05]



Neue Möglichkeiten der 3D Echokardiographie:

Oben: hochauflösende Darstellung und Volumetrie eines Tumors (li) und die Darstellung der Makrostrombahn in 3D (re).

Mitte: 3D Darstellung der A. carotis und einer Plaque im Bereich der Bifurkation (li), Ergebnis der 3D Plaque Morphometrie (re).

Unten: Velocity-vector Darstellung der Myokardfunktion. Kontrolle (re), Infarkt (li).

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- > Prof. Müller [Mü1/004/07]
- > Prof. Nikol [Nik1/032/08]
- > PD Dr. Vogl [Vo2/014/09]
- > Prof. Roth [Ro2/012/06]
- > Prof. Kirchhof [Core Unit CarTel]
- > Prof. Schäfers [Schä2/020/09, CU SmAP]
- > Prof. Pavenstädt [Pa1/011/08]
- > Prof. Kirchhof [CU CarTel]
- > Prof. Bremer [CU OPTI]

b) Fakultät

- > Medizinische Klinik und Poliklinik B [Berdel, Heidemann, Schwöppe, Mesters]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik C [Klocke, Pott]
- > Medizinische Klinik und Poliklinik D [Brand, Reuter]
- > Institut für Klinische Radiologie [Faber, Maintz]
- > European Institute for Molecular Imaging (EIMI)

c) Externe Institute

- > Dept. of Molecular Imaging, Technische Universiteit Eindhoven, NL
- > Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt a. M.
- > Institut für Neuropathologie und Pathologie, Uniklinik Essen
- > Institut für Pathophysiologie, Uniklinik Essen
- > Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
- > Klinische Pharmakologie, Ruhr-Universität-Bochum
- > Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MHH, Hannover
- > Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Johann-Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt a.M.
- > Medical Physics & Medical Engineering, Edinburgh, UK
- > Medizintechnik, Bochum
- > MPI für Molekulare Biomedizin, Münster
- > Sporthochschule, Köln
- > Universitätsklinikum, Bonn

d) Industrie

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	9
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	11
	Externe Institute	13
	Industrie	3
IZKF Publikationen 2009		3
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		350 €
Workshops et. al. 2009		keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1E13/2, 1E9/2
Sachmittel 2009	8.850 €
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, S. Hermann

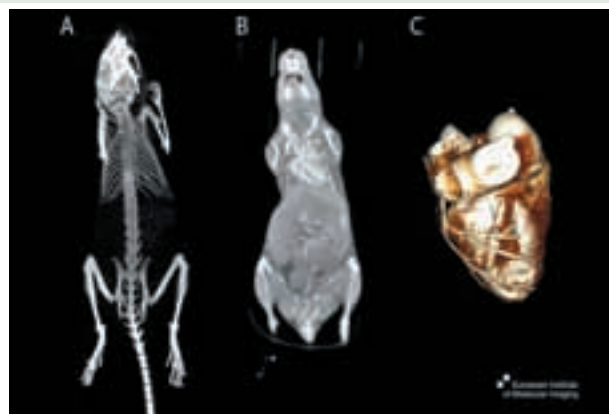
In der Core Unit SmAP werden Kleintiere (Mäuse, Ratten) mittels eines hochauflösenden (räuml. Auflösung < 1 mm) dedizierten Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) untersucht. Die Untersuchungen werden in wissenschaftlicher Kooperation mit Mitgliedern des IZKF, der Fakultät und der Universität, 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 2009 wurden mit verschiedenen IZKF-Partnern 601 Mäuse und Ratten am Kleintier-PET untersucht, hiervon 59 als PET/CT. Zusätzlich wurden 112 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 ¹⁸F-FDG quantifiziert. Andere eingesetzte Tracer waren u.a. Fluorid (¹⁸F), das zur Darstellung des Knochenstoffwechsels sowie zur quantitativen Nierenfunktionsdiagnostik eingesetzt wurde, ¹¹C-HED zur Darstellung der sympathischen Innervation sowie ¹³N-NH₃ und H₂¹⁵O zur myokardialen Perfusionsmessung. Weitere experimentelle Tracer zur Bildgebung der Entzündung werden in Zusammenarbeit mit dem SFB 656 zur Verfügung gestellt.

Neuerungen im Berichtsjahr

Im Jahr 2009 wurde die Bildgebungplattform im EIMI erneut erweitert mit der Einführung eines hochauflösenden Kleintier-CTs (15 µm Auflösung), welches in Kombination mit den vorhandenen hochauflösen-

den PET-Systemen eine PET/CT-Diagnostik mit einzigartiger Qualität ermöglicht. Auf der EIMI-Plattform sind zusätzlich Ultraschall-Devices der Core Unit ECHO vorhanden.



Hochauflösende Kleintier-PET-CT Bildgebung in vivo.

Entzündungsdiagnostik eines Colitis-Maus-Modells mittels ¹⁸F-FDG-PET. Die Koregistrierung mit der kontrastmittelverstärkten Ganzkörper-CT (Niedrigdosis-Protokoll, Auflösung 80 µm) ermöglicht eine präzise Lokalisierung und Quantifizierung des PET-Tracers (Panel A: Horizontalschnitte Maus 1; Panel B: gerenderte Projektion der fusionierten Bild-daten Maus 2).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2009

Höltke C, Law MP, Wagner S, Kopka K, Faust A, Breyholz HJ, Schober O, Bremer C, Riemann B, Schäfers M (2009) PET-compatible endothelin receptor radioligands: synthesis and first in vitro and in vivo studies. *Bioorg Med Chem* 17: 7197-7208. [IF 3,07]

Schnöckel U, Hermann S, Stegger L, Law M, Kuhlmann M, Schober O, Schäfers K, Schäfers M (2009). Small-animal PET: A promising, non-invasive tool in pre-clinical research. *Eur J Pharm Biopharm* (Epub ahead of print). [IF 3,34]

Wagner S, Breyholz HJ, Höltke C, Faust A, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2009) A new (18)F-labelled derivative of the MMP inhibitor CGS 27023A for PET: Radiosynthesis and initial small-animal PET studies. *Appl Radiat Isot* 67: 606-610. [IF 1,11]

Weberpals M, Hermes M, Hermann S, Kummer MP, Terwel D, Semmler A, Berger M, Schäfers M, Heneka MT (2009) NOS2 gene deficiency protects from sepsis-induced long-term cognitive deficits. *J Neurosci* 29: 14177-14184. [IF 7,45]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Büther F, Dawood M, Stegger L, Wübbeling F, Schäfers M, Schober O, Schäfers KP (2009) List mode-driven cardiac and respiratory gating in PET. *J Nucl Med* 50: 674-681. [IF 6,66]

Dawood M, Büther F, Stegger L, Jiang X, Schober O, Schäfers M, Schäfers KP (2009) Optimal number of respiratory gates in positron emission tomography: a cardiac patient study. *Med Phys* 36: 1775-1784. [IF 3,87]

Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Höltke C, Breyholz HJ, Wagner S, Kopka K, Schober O, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2009) Synthesis and evaluation of a novel hydroxamate based fluorescent photoprobe for imaging of matrix metalloproteinases. *Bioconjug Chem* (Epub ahead of print) [IF 4,58]

Höltke C, Waldeck J, Kopka K, Heindel W, Schober O, Schäfers M, Bremer C (2009) Biodistribution of a nonpeptidic fluorescent endothelin A receptor imaging probe. *Mol Imaging* 8: 27-34. [IF 3,32]

ROPINSKI T, Hermann S, Reich R, Schäfers M, Hinrichs K (2009) Multimodal vessel visualization of mouse aorta PET/CT scans. *IEEE Trans Vis Comput Graph* 15: 1515-1522. [IF 2,44]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- › Prof. Bremer [IZKF Core unit OPTI]
- › PD Dr. Kopka [Schä2/020/09]
- › Prof. Dr. Sorokin [Schä2/020/09]
- › Prof. Müller-Tidow [Mül2/018/07]
- › Prof. Schmidt [SchMA2/027/08]
- › Prof. Tiemann [IZKF Core unit ECHO]
- › Prof. Kirchhof [IZKF Core unit CarTel]
- › Prof. Schäbitz [Nik1/032/08]

b) Fakultät

- › Institut für Exp. und muskuloskeletale Medizin [Bertrand]
- › Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE) [Skryabin]
- › Institut für Physiologie-II [Stock]
- › Institut für Physiologische Chemie & Pathobiochemie [Seidler]
- › Medizinische Klinik und Poliklinik A [Kessler, Mesters, Schwöppe, Stelljes]
- › Medizinische Klinik und Poliklinik B [Bettenworth]
- › Medizinische Klinik und Poliklinik C [Fabritz, Klocke]
- › Medizinische Klinik und Poliklinik D [Reuter, Schlatter, Gabriels]
- › Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie [Timmen]
- › Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie/Onkologie [Hotfilder, Rössig]
- › Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin – Allgemeine Pädiatrie [Seeliger]
- › Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin [Riemann]
- › Institut für Medizinische Mikrobiologie [Peters, Kühn]
- › Klinik und Poliklinik für Neurologie [Reilmann]

c) Externe Institute

- › Institut für Pathophysiologie, Universität Duisburg-Essen
- › Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKB, Bonn
- › Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, WWU
- › Universität Bochum

c) Industrie

- › Siemens Molecular Imaging, Erlangen

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	8 22 4 -
IZKF Publikationen 2009		5
Patente/Lizenzen		-
Erlöse (netto)		9.905 €
Workshops et al. 2009		keine
Industriekooperationen		1

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9
Sachmittel 2009	17.000 €
Förderdauer	06/2004-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin
Fachgebiet	Molekulare Bildgebung, Nuklearmedizin

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

C. Bremer

Die Core Unit OPTI stellt als Teil der zentralen Technology Plattform dem IZKF und externen Kooperationspartnern Methoden der optischen Bildgebung zur Verfügung. Die Core Unit ist der AG Molekulare Bildgebung am Institut für Klinische Radiologie angegliedert, nutzt den gemeinsamen Gerätepool und baut auf den hier erworbenen Erfahrungen auf dem Gebiet der molekularen Bildgebung auf.

Eine enge Kooperation besteht zum SFB656, in dem z.T. neue optische Tracer entwickelt werden, die über die ZPG OPTI zur Verfügung gestellt werden, sowie mit dem EIMI, wo ergänzende optische Bildgebungsverfahren aufgebaut werden.

Es stehen zur nicht-invasiven Bildgebung planare und tomographische Fluoreszenzscanner sowie ein breites Spektrum von optischen Tracern zur Verfügung. Die planare Bildgebung erlaubt eine rasche Datenakquisition sowie semiquantitative Bildanalyse bei flexibler Wahl des Fluoreszenzspektrums. Die Fluoreszenz-medierte Tomographie ermöglichte eine dreidimensionale, quantitative Darstellung von Fluorochromverteilung (Cy5.5 und Cy7 Kanal). Eine Hybridbildgebung mit Komplementärverfahren (PET, CT, MRT) ist möglich.

Unter Verwendung unspezifischer Perfusionsmarker (z.B. langzirkulierende Cyaninfarbstoffe) ist eine Quantifizierung von Gewebepfusion etabliert. Membran-affine Fluorochrome können zur nicht-invasiven Durchführung von cell homing assays eingesetzt werden. Im Rahmen der Arbeiten der FG3 sowie des SFB656A4 konnten darüber hinaus eine Reihe von Fluorochrom-markierten peptidischen und nicht-peptidischen Affinitätsliganden entwickelt werden, die zur Darstellung verschiedener Targetstrukturen ($\alpha_v\beta_3$ Integrine, Aminopeptidase N, Endothelin-A-Rezeptor, Matrix-Metalloproteinase, MRP14) zur Verfügung stehen. Die Möglichkeit zur Darstellung von Fluoreszenzprotein-Expression in vivo wurde im vergangenen Jahr durch eine entsprechende Erweiterung der Filterausstattung geschaffen.

Die Core Unit hat in diversen Projekten die o.g. Technologien zur Beantwortung unterschiedlicher Fragestellung eingebracht. Neben der Darstellung von Tumor-spezifischer Proteinexpression werden derzeit Projekte zur Bildgebung von Angiogenese sowie zur Visualisierung von Zellmigration verfolgt. Des Weiteren wird die Entwicklung weiterer Target-affiner Tracer in Kooperation mit dem SFB656 weiter verfolgt.



Fusionsbild aus Röntgen- und Fluoreszenzaufnahme (Cy5.5-Kanal, max. Em. ~680 nm) bei einer Maus mit Kollagen-induzierter Arthritis nach Injektion eines fluoreszenzmarkierten MRP-Antikörpers. Das Fluoreszenzsignal spiegelt die lokale Krankheitsaktivität wieder.

Kundenstamm**a) IZKF Münster**

- > PD Dr. Vogl [Vo2/014/09]
- > PD Dr. Ehrchen [Sun2/019/07]

b) Fakultät

- > Centrum für Andrologie und Reproduktionsmedizin [Ehmcke]
- > European Institute for Molecular Imaging [Schäfers]
- > Hautklinik [Weishaupt]
- > Klinik für Gynäkologie [Wülfig]
- > Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin [Riemann]

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2009**

Eisenblätter M, Ehrchen J, Varga G, Sunderkötter C, Heindel W, Roth J, Bremer C and Wall A (2009) In vivo optical imaging of cellular inflammatory response in granuloma formation using fluorescence-labeled macrophages. J Nucl Med 50: 1676-1682. [IF 6,66]

Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Hölte C, Breyholz HJ, Wagner S, Kopka K, Schober O, Heindel W, Schäfers M and Bremer C (2009) Synthesis and Evaluation of a Novel Hydroxamate Based Fluorescent Photoprobe for Imaging of Matrix Metalloproteinases. Bioconjug Chem [IF 4,58]

Hölte C, Law MP, Wagner S, Kopka K, Faust A, Breyholz HJ, Schober O, Bremer C, Riemann B and Schäfers M (2009) PET-compatible endothelin receptor radioligands: synthesis and first in vitro and in vivo studies. Bioorg Med Chem 17:7197-7208. [IF 3,07]

Hölte C, Waldeck J, Kopka K, Heindel W, Schober O, Schäfers M and Bremer C (2009) Biodistribution of a nonpeptidic fluorescent endothelin A receptor imaging probe. Mol Imaging 8:27-34. [IF 3,32]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2009 (Auswahl)

Bieker R, Kessler T, Schwoppe C, Padro T, Persigehl T, Bremer C, Dreischalück J, Kolkmeier A, Heindel W, Mesters RM and Berdel WE (2009) Infarction of tumor vessels by NGR-peptide-directed targeting of tissue factor: experimental results and first-in-man experience. Blood 113: 5019-5027. [IF 10,43]

Kunemeyer J, Terborg L, Nowak S, Telgmann L, Tokmak F, Kramer BK, Günsel A, Wiesmüller GA, Waldeck J, Bremer C and Karst U (2009) Analysis of the contrast agent Magnevist and its transmetalation products in blood plasma by capillary electrophoresis/electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry. Anal Chem 81: 3600-3607. [IF 5,71]

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm	IZKF Münster	2
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	5
	Externe Institute	-
	Industrie	-
IZKF Publikationen 2009		3
Patente/Lizenzen	WO2007/028599 A2; EP09169131.1	2
Erlöse (netto)		810 €
Workshops et al. 2009		keine
Industriekooperationen		1

IZKF Förderung

Personal	1 E13, 1 E9
Sachmittel 2009	20.000 €
Förderdauer	01/2009-12/2011
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Radiologie
Fachgebiet	Molekulare Bildgebung, Radiologie

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	Dr. 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	Dr. 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 (P.A.L.M)	Pathologie	Prof. Dr. Gabriele Koehler gabriele.koehler@ukmuenster.de	BU-007-1996
Lasermikrodissektionseinheit (P.A.L.M)	CU IFG	Dr. 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-251-2005
VEVO 770 Imaging Systems (Visual Sonics)	CU ECHO	Prof. Dr. Klaus Tiemann klaus.tiemann@ukmuenster.de	LA-254-2005
Tandem-Massenspektrometer MALDI / API Q-TOF Premiere Quadrupole Time of Flight (Waters)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-269-2007
Fluorescence Molecular Tomographic Imaging System (VisEN Medical)	CU OPTI	Prof. Dr. Christoph Bremer bremerc@uni-muenster.de	LA-272-2007
Micro Imager M40 (Decon Science Tec)	CU SmAP	Prof. Dr. Michael Schäfers schafmi@uni-muenster.de	LA-268-2007
nanoACQUITY Ultra Performance LC System® (Waters)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-276-2008

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	Dr. Jochen Seegewiß jochen.segeewiss@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	Dr. 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
Flachbett Horizontalelektrophoreses Apparatur /GelComp-nay)	CU IFG	Prof. Dr. Simone König koenigs@uni-muenster.de	LA-279-2009
Bioanalyzer-System (Agilent Tech.) für RNA-Präps	CU IFG	Dr. 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	Dr. Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-257-2006
Eppendorf Concentrator System	CU IFG	Dr. Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-262-2006
GeneChip Autoloader (Affymetrix)	CU IFG	Dr. Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-274-2007
BIO-RAD MicroPulser	Inst. für Med. Mikrobiologie	PD Dr. Christine Heilmann heilmac@uni-muenster.de	LA-275-2007
Eppendorf Zentrifuge 5424 mit Kitrotor	CU IFG	Dr. Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-264-2007
BIACORE 1000 System	Exp. u. Klinische Hämostaseologie	Dr. Martin Brodde brodde@uni-muenster.de	BU-16-1998
NanoDrop ND-2000c UV / Vis-Spektrophotometer	CU IFG	Dr. Jochen Seggewiß jochen.seggewiss@ifg.uni-muenster.de	LA-282-2010

Zellbiologie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
FACScan (Becton Dickinson)	Exp. u. Klinische Hämostaseologie	Prof. Dr. Beate Kehrel kehrel@uni-muenster.de	BU-008-1997
Zellzähleinrichtung für Blutzellen (Baker 9020)	Exp. u. Klinische Hämostaseologie	Prof. Dr. Beate Kehrel kehrel@uni-muenster.de	BU-002-1996

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Flexercell-Strain-Unit System (Zur Herstellung eines programmierten Vakuums in Zellkulturgefäßen)	Physiol. Chemie u. Pathobiochemie	Prof. Dr. 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
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	Dr. Jochen Seggawiß jochen.seggewiss@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
Durchlicht Mikroskop (Leica DM 2500)	Hautklinik	Prof. Dr. Dr. Martin Steinhoff msteinho@uni-muenster.de	LA-278-2008

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 2009 auf insgesamt 4,588 Mio €. Davon wurden 135.500 € als Aufwendungen für Patentanmeldungen und zum Unterhalt des Büros Clinic Invent (vgl. Technologietransfer) benötigt. Die Sachkosten in der Rubrik ‚Verbrauch Projektförderung‘ beinhalten einen Vorgriff auf die Sachmittel für den Clinical Research Award 01/09 in Höhe von 225.000 €, der dem Projekt erst nach dem Beginn der Förderung im nächsten Jahr berechnet wird. Die hierbei für die genomweiten Assoziationsstudien benötigten Genchips konnten so über ein günstiges Angebot in 2009 beschafft werden.

In der Nachwuchsförderung bleibt das IZKF auch im Jahr 2009 weiterhin deutlich hinter seinen Planungen zurück. Dieses hat zwei Gründe: Zum einen besteht im Bereich der Förderung von Forschungsgruppen – wie unter D.1. bereits beschrieben – eine weiterhin sehr angespann-

te Bewerberlage für die Leitungsposition. Die erste Neuauflage eines internen Förderprogramms für junge medizinische Nachwuchswissenschaftler war nicht in der erhofften Größenordnung erfolgreich, so dass entsprechende zur Verfügung stehende Mittel in das nächste Haushaltsjahr zurückgestellt wurden. Eine Überarbeitung dieses wichtigen Fördermoduls ist bereits im Gang. Der zweite Grund liegt in der zurückhaltenden Bewerbung medizinischer Wissenschaftler für Rotationsstellen. Eine Analyse des hier bestehenden Problems wurde bereits unter D.2. dargestellt.

Das Bonusprogramm für erfolgreich in DFG-Förderung überführte IZKF-Projekte zeigt weiterhin sehr gute Erfolge. Es wurden insgesamt 161.500 € an die Arbeitsgruppen Budde/Seidenbecher (Physiologie I), Föll/Viemann und Roth (Immunologie), Rescher und Gerke (Medizinische Biochemie) und Löffler/Peters (Medizinische Mikrobiologie) ausgeschüttet. Diese Mittel konnten die Arbeitsgruppen flexibel innerhalb des Haushaltsjahres 2009 verwenden für zusätzliches Personal, Investitionen oder als ergänzende Sachmittel. Sie sind in den Angaben der Summen zur Projektförderung enthalten.

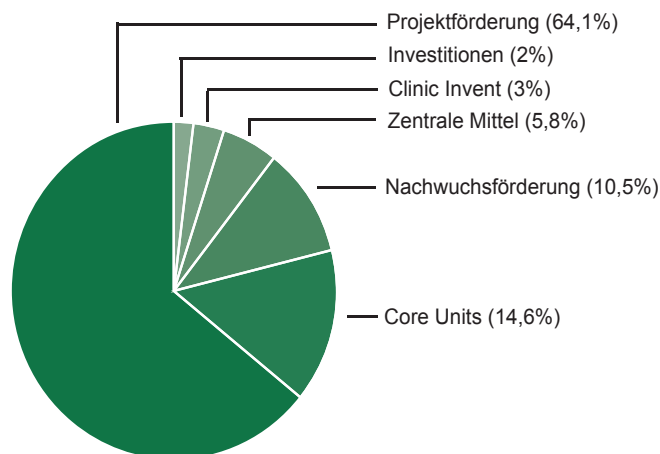
In der Position Zentrale Mittel des IZKF sind die Kosten für Reparaturen und Instandhaltung, alle Reisekosten der Wissenschaftler sowie die Kosten der Geschäftsführung enthalten. Für die Auslobung weiterer Clinical Research Awards und das neue Nachwuchsprogramm in 2010 wurde ein Übertrag in Höhe von 2,268 Mio € in das Haushaltsjahr 2010 vorgenommen.

Kosten nach Programmen (in TEUR)

Projektförderung	Personal WM	1.515,8
	Personal NWM	504,4
	Verbrauch*	922,8
Nachwuchsförderung	Forschungsgruppen	220,2
	Rotation	260,6
Core Units	Personal	627,2
	Verbrauch	40,7
Investitionen		92,2
Zentrale Mittel		268,9
Clinic Invent		135,5
Gesamt		4.588,3

* inkl. Sachkostenvorgriff für CRA01/09

Aufteilung der Ressourcen gem. Strategiepapier



Technologieverwertung, Patente/Lizenzen



Im Jahr 2009 hat sich das Patentierungsbüro Clinic Invent® erfreulich entwickelt. Über die Beteiligung von Clinic Invent® an dem BMWI-geförderten Projekt ‚Patentreiferei‘ der Arbeitsstelle Forschungstransfer (AFO) konnte eine zweite Patentmanagerin eingestellt werden, die zur Hälfte zudem von der Medizinischen Fakultät finanziert wird. So kann die Erfinderberatung vor Ort nun sehr viel effizienter durchgeführt werden, was sich direkt in den aktuellen Zahlen für das

Jahr 2009 widerspiegelt. Die Koordination des Patentierungsbüros obliegt der Transferbeauftragten des IZKF.

Die Projektarbeit fokussierte sich auf Verwertungsaktivitäten, sowie auf die Etablierung und Präsenz an den betreuten Einrichtungen. Insgesamt 70 Beratungsgespräche wurden mit den Wissenschaftlern teils vor Ort oder per Telefon durchgeführt, eine Steigerung gegenüber dem Vorjahr um knapp 40%. Weiterhin wurden zur kontinuierlichen Erschließung des Patentpotentials insgesamt 75 Projektbeschreibungen im Rahmen des Progress Reports und der Neuanträge 2009 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 2009 nutzten 29 Wissenschaftler diese Möglichkeit, so dass auch hier eine Steigerung um über 80% im Vergleich zu 2008 festzustellen ist. Vermehrt wurden auch Anfragen zum Stand der Technik in neuen Forschungsgebieten an die Patentmanager gerichtet. Diese gezielten Recherchen unterstützen die Wissenschaftler, ihre Forschungsarbeiten insgesamt so erfinderisch und aktuell wie möglich auszurichten.

Auch die Beratung der Wissenschaftler und der Juristen des UKM in Fragen des IP-Rechts (F&E-Verträge, Kooperationsverträge, Geheimhaltungsvereinbarungen, Materialüberlassungsverträge) wurde im Jahr 2009 konstant in Anspruch genommen. Hier wurde nicht nur bei bestehenden Verträgen um Rat angefragt, sondern sollte insbeson-

dere bei neu abzuschließenden Verträgen die rechtliche Position des UKM / des IZKF gegenüber den Industriepartnern gestärkt werden. Weiterhin wurde die Marke „Clinic Invent“ beim Deutschen Patent- und Markenamt angemeldet und am 18.02.2010 unter der Registernummer 30 2009 053 581, Anmeldetag 07.09.2009, Leitklasse 42 in das Markenregister eingetragen. Inhaberin der Marke ist die WWU Münster.

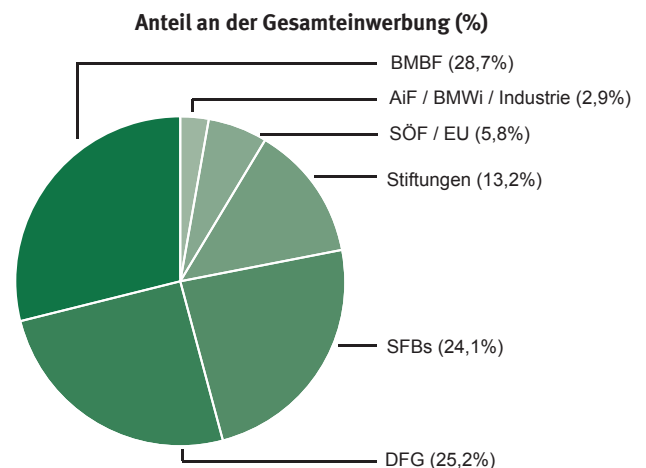
Die Verwertung von TechTools ist im Jahr 2009 nicht wesentlich angestiegen. Bisher befinden sich insgesamt 8 Arbeitsergebnisse in der Verwertung durch Clinic Invent®. Ein Portal für die Meldung der Arbeitsergebnisse über die Homepage von Clinic Invent® wurde aufgebaut. Die Anzahl der Verwertungsprojekte aus Erfindungsmeldungen ist in 2009 auf insgesamt 33 Fälle angestiegen. Die Verwertungsaktivitäten sind in einigen Fällen bereits weit fortgeschritten, so dass im Jahr 2010 mit einigen Lizenzverträgen gerechnet werden kann.

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

Gewährleistung der Finanzierbarkeit von biomedizinischer Forschung an der Fakultät erwartet das IZKF die Umsetzung innovativer Forschungsideen in externe Förderung. Die Ergebnisse aus den einzelnen Forschungsvorhaben sind hier als Gesamtergebnis für das Zentrum dargestellt. Für die vollständigen Angaben zu den einzelnen Projekten sind die Projektleiter verantwortlich.

Einwerbung qualifizierter Drittmittel 2009 (in T EUR)	
DFG	1.761,7
SFBs	1.684,5
BMBF	2.000,1
SÖF / EU	404,0
Stiftungen	923,3
AiF / BMWi / Industrie	206,2
Gesamt	6.979,8



Einwerbung qualifizierter Drittmittel durch IZKF-Projektleiter

Aufgelistet sind hier die ausgebuchten Mittel im Jahr 2009. Preisgelder, einmalige Förderungen und Heisenberg-Stipendien wurden nicht berücksichtigt.

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2009
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	50.714 €
Kih1/020/07	Fabritz	Molekulare Mechanismen der Entstehung von Vorhoffrhythmusstörungen	DFG, FA 413/3-1	07.08-06.11	77.895 €
Kih1/020/07	Kirchhefer	Calcium-regulierende Proteine des sarkoplasmatischen Retikulums	Dt. Stiftung für Herzforschung F/25/07	09.08-03.10	13.701 €
Kih1/020/07	Fabritz, Kirchhof, Haufe	Molecular imaging of sodium channels in the heart-from models to patients	SFB 656-A8	07.09-06.13	6.720 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr, Kies	Inherited cardiomyopathies and cardiac autonomous innervation	SFB 656-C1	07.09-06.13	100.144 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr	K2P-Kanäle und kardiale Erregungsleitungsstörungen	DFG, SCHU 1082/4-1 SCHU 1082/4-2	01.08-07.11	66.789 €
Schu1/031/07	Schulze-Bahr	„Preventing Sudden Cardiac Death“, Transatlantic Network of Excellence	Foundation Leducq, Paris	01.07-12.10	22.390 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2009
Keh1/037/07	Kehrel	MediSurf - Verfahrens- und Anlagenentwicklung für die Laseroberflächenmodifikation in der Serienfertigung blutführender Implantate	Bundesministerium 16INO717	01.09-12.11	94.563 €
Keh1/037/07	Heilmann, Peters, Kehrel	Interaktion zwischen S. aureus, Thrombozyten und EndothelStaphylococcus aureus	SFB 293-A6	01.06-12.08	8.999 €
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	35.165 €
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	177.008 €
Bra1/001/08	Brand	6th 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	74.582 €
Bra1/001/08 Pa1/011/08	Brand, Pavenstädt	Arteriosklerose und Angiogenese bei Niereninsuffizienz	Claussen-Simon-Stiftung, H140 5409 9999 15626	09.07-08.13	74.454 €
Pa1/011/08	Pavenstädt	Funktionelle Analyse des Proteins KIBRA in Podozyten	DFG, PA 483/14-1	01.07-12.10	52.104 €
Ru1/022/08	Rutsch	ENPP1 als Modulator vaskulärer Mineralisierungsprozesse	SFB 492-A12	01.06-12.09	13.343 €
Nik1/032/08	Nikol	Derivation of endothelial (progenitor) cells from pluripotent germline stem cells	MIWFT - Kompetenznetzwerk Stammzellforschung NRW		821 €
Nik1/032/08	Nikol	Zelluläre Mechanismen der regenerativen Effekte des granulozytenkolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF) im Hinterlauf-Ischämie Modell	DFG, NI 331/9-1	04.07-03.09	17.743 €
Nik1/032/08	Schäbitz	Multimodaler Ansatz für eine regenerative Schlaganfalltherapie (MARS)	BMBF, 01GN0980	01.09-12.11	45.201 €
Nik1/032/08	Schäbitz	Pharmakologisches Enhancement Trainings-induzierter regenerativer Prozesse nach zerebraler Ischämie	DFG, SCHA 787/5-1	07.09-07.12	8.615 €
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	117.320 €
Fö2/005/06	Föll	Coordination unit of the consortium for research on auto-inflammatory syndromes (AID-NET)	BMBF Netzwerk AID-NET, Subprojekt 7	01.09-12.11	48.633 €
Fö2/005/06	Viemann	S100A8/S100A9-induzierte Entzündungsreaktion in Endothelzellen	DFG, VI 538/1-1	07.09-06.12	581 €
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	69.807 €
Ro2/012/06	Roth	Die funktionelle Charakterisierung des Scavengerrezeptors CD163	DFG, RO 1190/9-1	07.09-06.12	56 €
Ro2/012/06	Roth	The role of S100 proteins in autoinflammatory diseases	BMBF-Netzwerk AID-Net	04.09-03.12	40.519 €
Ro2/012/06	Roth	The Skin barrier - a target to S. aureus	BMBF Forschungsnetzwerk GFKIO1113506	10.07-10.10	83.439 €
Ge2/017/06 Re2/039/07	Rescher, Gerke	Regulation of chemoattractant receptors of the formyl peptide family	DFG, RE 2611/1-11	06.06-05.09	31.621 €
Ge2/017/06	Gerke	Mechanisms governing regulated secretion in human endothelial cells	DFG, GE 514/6-1	08.09-07.12	0 €
Ge2/017/06	Gerke	Molekulare Mechanismen der Genexpression im Endothel	SFB 293-A17	01.06-12.08	248 €
Ge2/017/06	Gerke	Funktionelle Analyse von Vertebraten- und Drosophila Annexinen	SFB 629-A1	07.07-06.11	113.493 €
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	25.891 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2009
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	48.646 €
Lud2/032/06	Ludwig	FLURESEARCHNET; Molecular signatures determining pathogenicity and species transmission of influenza A viruses	BMBF 01KI07130	10.07-10.13	177.319 €
Lud2/032/06	Ludwig	Influenza A virus induced cellular and viral microRNAs in viral replication and host defence	DFG, LU 477/12-1	05.08-04.11	30.668 €
Lud2/032/06	Ludwig	Analysis of novel functions and interaction partners of the influenza A virus PB1-F2 protein	DFG, LU 477/13-1	01.09-12.11	34.292 €
Si2/039/06	Löffler, Peters, Bruckner	Adhäsive Interaktionen zwischen Staphylococcus aureus und Matrix-Suprastruktur als Determinanten invasiver Infektionen	SFB 492-B9	01.06-12.11	76.008 €
Si2/039/06	Löffler, Peters	Mechanisms of cell death induction by Staphylococcus aureus in leucocytes and endothelial cells	DFG, HA 3177/2-1	07.09-07.12	13.231 €
Si2/039/06	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	45.782 €
Pap2/003/07	Korb, Pap	Regulation of fibroblast attachment and invasion through interaction with cartilage-specific type IX collagen during TNFalpha-mediated cartilage destruction in vitro and in vivo	Dt. Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	11.09-04.11	4.476 €
Pap2/003/07	Pap, Echtermeyer	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	21.731 €
Pap2/003/07	Pap, Aicher	Expression von IL-16 in synovialen Fibroblasten	DFG, PA 689/8-1	11.07-10.10	31.298 €
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	24.503 €
Pap2/003/07	Pap, Dankbar, van Valen	Maligne Knochentumore: Modulation von Apoptose und Invasion durch den Gewebehinhibitor von Metalloproteinasen-3 (TIMP-3)	DFG, DA 1143/1-1	06.08-06.11	42.118 €
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	87.333 €
Pap2/003/07	Pap	Regulation of Fibroblast Attachment and Invasiveness by PI3-KGamma Mediated Signalling Pathways in Rheumatoid Arthritis	SFB 492-B19	01.09-01.11	50.355 €
Pap2/003/07	Pap, Wixler	Das Llm-Domänen Protein FHL2 als neuer Regulator des aggressiv-invasiven Verhaltens synovialer Fibroblasten bei rheumatoider Arthritis	DFG, PA 689/10-1	07.08-07.11	40.767 €
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	80.408 €
Lo2/017/07	Loser, Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung des kutanen RANK-RANKL vermittelten Signalwegs für die UV-induzierte Hautkarzinogenese und die Metastasierung von Hauttumoren	Dt. Krebshilfe (Fördernummer: 107891)	11.07-10.10	100.803 €
Lo2/017/07	Loser, Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung des kutanen RANK-RANKL vermittelten Signalwegs bei antimikrobiellen kutanen Immunreaktionen	DFG, LO 817/1-1	10.08-09.11	65.379 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Identifizierung und Charakterisierung epigenetisch inaktiver Tumorsuppressorgene beim NSCLC	Dt. Krebshilfe 107888	02.08-01.11	108.416 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Die Rolle von INCA1 im Zellzyklus als Zellzyklusregulator und Tumorsuppressorgene	DFG, MU 1328/6-1	04.08-03.11	121.009 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow	Verbundprojekt - Onkogene Netzwerke in der Pathogenese der AML; TP8: Epigenetische Mechanismen der Chemoresistenz bei der AML und deren Behandlung	Dt. Krebshilfe 108401	09.08-08.11	161.261 €
Mül2/018/07	Müller-Tidow, Büchner	Die Bedeutung altersabhängiger genomweiter DNA-Methylierungsmuster bei der Akuten Myeloischen Leukämie	DFG, MU 1328/8-1	10.09-09.11	16.817 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2009
Mül2/018/07	Müller-Tidow , Tickenbrock	Identifizierung und Hemmung von Stammzeleigenschaften-induzierenden Genen bei der AML	R08/30v, DJCLC	10.09-09.10	137.543 €
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	78.903 €
Sun2/019/07	Sunderkötter	Einfluss der Leukozytenantworten auf die Kontrolle der Infektionen mit S. aureus	BMBF 01KI07100	08.07-03.10	194.773 €
Wi2/023/07	Gromoll	Epimutations and male infertility	DFG, GR 1547/8-1	01.06-12.09	4.257 €
Wi2/023/07	Gromoll	Germ cell potential (DFG FOR 1041)	DFG, GR 1547/11-1	2008-2011	32.892 €
Wi2/023/07	Gromoll	Germ cell potential (DFG FOR 1041)	DFG, GR 1547/12-1	2009-2011	39.264 €
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	44.209 €
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	80.615 €
Re2/039/07	Rescher, Gerke	Role of host cell membrane organisation in pathogen infections	DFG, GRK1409/1	11.06-11.09	33.262 €
Me2/023/08	Karch	Mechanismen der Entzündung: Interaktionen von Endothel, Epithel und Leukozyten: Die Bedeutung der Serinproteasen von enterohämorrhagischen Escherichia coli für die Entwicklung einer hämorrhagischen Kolitis	SFB 293-A18	01.06-12.08	1.452 €
Me2/023/08	Karch	Identifizierung und Charakterisierung endothelschädigender Shiga Toxin-unabhängiger Virulenzfaktoren von enterohämorrhagischen Escherichia coli	DFG, SPP 1130 KA717/4-3	09.06-02.09	35.514 €
Me2/023/08	Karch	Network of Excellence EuroPathoGenomics	EU, LSHB-CT-2005-512061	05.05-04.09	0 €
Me2/023/08	Karch	ERA Net PathoGenoMics: Entschlüsselung der Schnittflächen zwischen kommensalen und extraintestinalen E. coli – Projektteil Münster	BMBF, 0313937C	03.07-01.10	66.412 €
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	59.731 €
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	51.586 €
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	141.841 €
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	46.997 €
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	38.888 €
Me2/023/08	Mellmann	Identification of hot spots of divergence and rapidly changing genes within Shiga toxin-producing Escherichia coli	BMBF, 0315443	02.09-01.12	116.656 €
SchMA2/027/08	Schmidt	Entschlüsselung der Schnittflächen zwischen kommensalen und extraintestinalen E. coli	BMBF, ERA Net PathoGenoMics 0313937C	02.07-01.10	62.719 €
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	91.797 €
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	40.768 €
Schw2/030/08	Schwab	Dynamik einzelner Kaliumkanäle in migrierenden Zellen	DFG, SCHW 407/9-3	09.06-08.09	85.509 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2009
Vo2/014/09	Vogl, Roth	S100A8 und S100A9 in der Tubulin-vermittelten Zellmotilität in Phagozyten	DFG, VO 882/2-1	09.07-31.10	18.600 €
Schä2/020/09	Sorokin	Structural and functional characterization of the ECM of the spleen	SFB 492-A14	01.09-12.11	111.109 €
Schä2/020/09 SmAP	Wagner, Kopka, Bremer	Inhibitors of matrix metalloproteinases (MMP) for imaging MMP activity in vivo	SFB 656-A2	07.09-06.13	91.569 €
Schä2/020/09 SmAP	Kopka, Schäfers, Levkau	Specific imaging of activated caspases in apoptosis	SFB 656-A3	07.09-06.13	48.356 €
Schä2/020/09 SmAP	Wagner, Kopka, Riemann	Radiopharmaceutical chemistry and in vitro screening	SFB 656-Z5	07.09-06.13	133.536 €
Schä2/020/09	Sorokin	Marie Curie Initial Training Network on Small Artery Remodelling (SmART)	EU ITN SmART Partner 2	07.09-06.13	60 €
Schä2/020/09	Schäfers, Levkau, Schober	Multiparametric imaging of vascular pathologies	SFB 656-C6	07.09-06.13	29.300 €
Schä2/020/09	Levkau, Haufe, Schäfers	Sphingolipid receptor imaging in cardiovascular disease	SFB 656-A6	07.09-06.13	12.718 €
Hei2/022/09	Heilmann	Charakterisierung der Bedeutung der Autolysin/Adhäsine Aa und Atl bei der S. aureus Kolonisation von eukaryonten Gewebe	DFG, HE 3546/2-1	01.06-01.09	6.527 €
Hei2/022/09	Heilmann, Peters	Molecular mechanisms of Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus aureus biofilm detachment	DFG, GRK 1409/1	10.06-03.11	33.340 €
Hei2/022/09	Heilmann, Becker	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylococcus sp. und Candida sp.	DFG, HE 3546/3-1	07.07-07.10	31.424 €
Kah2/024/09	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	116.431 €
Kah2/024/09	Kahl	Populationsdynamik von Staphylococcus aureus: Besteht ein Zusammenhang zwischen genomischer Flexibilität und epidemiologischer Fitness?	DFG, KA 2249/1-3	01.07-09.10	41.436 €
Eb2/028/09	Ebnet	The role of Junctional Adhesion Molecules-A (JAM-A) in cell polarity and mitosis	DFG, EB 160/4-1	08.08-07.11	74.784 €
Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems					
Pan3/008/07	Junghöfer, Pantev, Zwanzer	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	65.994 €
Pan3/008/07	Pantev	Development of a new strategy for treatment of tinnitus based on lateral inhibition and plasticity of the human auditory cortex	DFG, PA 392/10-3	11.08-10.10	68.257 €
Pan3/008/07	Pantev	Excitatory and inhibitory attentional effects and inter-hemispheric differences of the human auditory cortex	DFG, PA 391/13-1	10.08-09.11	62.729 €
Pan3/008/07	Domschke	Anxiety and emotional perception - Modulation by the adenosine, dopamine and endocannabinoid system	SFB TR 58, TP C02	07.08-06.12	34.012 €
Floe3/004/08	Flöel	Neuroregeneration enhanced by tDCS in stroke (Multi-center trial)	BMBF 01GW0520	03.09-12.12	26.604 €
Floe3/004/08	Flöel	Verbesserung der Gehirneistung im Alter durch Ernährungsumstellung	DFG, FL 379/8	11.09-10.12	18.687 €
Mi3/025/08	Missler	Intracellular trafficking and signaling of the synaptic organizer molecules neuroligins	SFB 629-B11	07.07-06.11	117.164 €
Mi3/025/08	Missler	LG/LNS domains as mediators of interactions between synaptic cell-surface proteins and a-dystroglycan/ECM in the brain	SFB 429-A16	01.09.12.11	49.138 €
Tha3/002/09	Thanos	Kristallinmedierte Regeneration des Sehnervs in vivo	DFG, TH 386/18-1	01.08-01.10	33.921 €
Tha3/002/09	Thanos	Glaskörperersatz	AiF 246 ZN/3	01.07-01.10	47.416 €
Ste3/034/09	Steinhoff	Interaction of proteinase-activated receptors with the ECM in malignant melanoma	SFB 492-B13	01.09-12.11	79.335 €
Ste3/034/09	Steinhoff	Role of intracellular endothelin-converting enzyme-1 (ECE-1) as a regulator of neuropeptide function and signalling in the skin	DFG, STE 1014/2-2	01.08-12.10	73.830 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ)	Ausgaben 2009
Forschungsgruppen					
FG4	Danlowski, Konrad, Suslow	Neurobiologische Korrelate automatischer emotionaler Prozesse bei depressiven Patienten	Rolf-Dierichs-Stiftung	01.08-12.09	3.566 €
FG4	Konrad, Pfleiderer	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	9.413 €
FG6	Lohr	Rolle der olfaktorischen Hüllgliazellen bei der Axonregeneration im Riechnerv der Maus	DFG, LO 779/3-1	07.07-09.10	31.991 €
Core Units					
IFG	König	Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von allergenen Proteinen in Umweltproben mittels zweidimensionaler Musteranalyse	BMW, KF0439701MD6	04.07-03.10	29.784 €
CarTel	Law, Riemann, Kirchhof	Autonome Innervation des Herzens	SFB 656-A05	07.05-06.09	35.376 €
CarTel	Fabritz, Kirchhof, Haufe	Molecular imaging of sodium channels in the heart – from models to patients	SFB 656-A08	07.09-06.13	6.720 €
CarTel	Kirchhof	European North-Atlantic Atrial Fibrillation Research Alliance (ENAFRA)	Fondation LeDucq	10.08-09.13	10.809 €
CarTel	Kirchhof	Entstehung und Behandlung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung des Herzens – Untersuchung am Modell der heterozygot Plakoglobin-defizienten Maus	DFG, KI 731/1-1	01.07-09.09	67.983 €
ECHO	Tiemann	SonoDrugs	EU FP7	11.08-10.13	99.927 €
ECHO	Tiemann, Stypmann	Ultrasound based molecular imaging	SFB 656-C03	07.09-06.13	122.339 €
ECHO	Tiemann	3D-Echokardiographie – Matrixtransducer-TechnologieKardiovaskuläre Bildgebung	Lancier Stiftung	06.08-05.13	125.973 €
ECHO	Tiemann, Kuhlmann, Faber	Small animal phenotyping	SFB 656-Z2	07.09-06.13	105.111 €
TRAM	Brosius, Schmitz	Using retroposed elements to reconstruct the mammalian phylogenetic tree	DFG, SCHM 1469-3	06.08-05.10	91.913 €
TRAM	Brosius	RNomics of infectious diseases, TP4 eukaryotic parasites	NGFN; O1GS0808 Nationales Genomforschungsnetz	10.08-09.11	129.632 €
SmAP	Kopka, Levkau, Schäfers	Molecular imaging of apoptosis in vivo: SPECT- and PET-compatible caspase inhibitors	SFB 656 - A3	07.09-06.13	48.356 €
SmAP	Bremer, Schäfers	Target-spezifische optische Kontrastmittel	SFB 656 - A4	07.09-06.13	95.909 €
SmAP	Schäfers, Levkau	Molecular-functional imaging of endothelial dysfunction in vivo	SFB 656 - A1	07.09-06.13	29.403 €
SmAP	Schäfers	Multimodal imaging of atherosclerosis	EU DiMI, WP 11.1	04.05-03.10	17.906 €
OPTI	Bremer	DiMi	EU DiMi	04.05-03.10	9.252 €
OPTI	Bremer	MolDiagPaCa	EU	08.06-09.09	58.254 €
OPTI	Bremer, Schäfers, Hölthke	Target-specific optical contrast agents for imaging endothelial markers of angiogenesis	SFB 656-A4	07.09-06.13	95.909 €
OPTI	Mesters, Persigehl, Bremer	Functional imaging of anti-vascular treatment strategies with soluble tissue factor	SFB 656-C8	07.09-06.13	54.883 €
OPTI	Bremer	LUNA	BMBF	08.06-07.09	56.100 €
OPTI	Bremer	OTHENA - Onkologisches Therapiemonitoring mit nanopartikulären superparamagnetischen Sonden	BMBF	06.09-06.12	60.056 €

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	2009
Veröffentlichungen	Originalartikel in ISI-registrierten Journalen ^b	350	110	69	80	67	50
	Mittlerer Impact Factor	5,436	5,501	5,506	6,016	5,24	6,13
	Publikationen mit Impact Factor > 3,0	72 %	74 %	76 %	84%	84%	95%
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	36	5	4	4	2	7
	Dissertationen	299	26	18	12	14	15
	Medizinische Fakultät	167	16	10	7	8	3
	Math.-Nat. Fakultät	98	4	5	4	6	10
	Zahnmedizin	3	4	2	-	-	1
	Externe Fakultäten / Universitäten	27	2	1	1	-	1
	Habilitationen	55	10	7	11	1	1
Externe Rufe an PL	W2/C3-Rufe an externe Universitäten	22	2	3	1	2	2
	W3/C4-Rufe an externe Universitäten	20	2	3	5	2	0

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, die seit Inkrafttreten des Hochschulfreiheitsgesetzes im Jahr 2007 durch das Rektorat der WWU Münster 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. Georg Peters	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. Thomas A. Luger	Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. Volker Gerke	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
	Prof. Dr. Frank Ulrich Müller	Institut für Pharmakologie und Toxikologie
	Prof. Dr. Hans-Christian Pape	Institut für Physiologie I - Neurophysiologie
Beratend im Vorstand	Prof. Dr. Wilhelm Schmitz	Dekan der Medizinischen Fakultät
	Prof. Dr. Stephan Ludwig	Prorektor für Forschung, Personal und Internationales, WWU Münster
	Prof. Dr. Norbert Roeder	Ärztlicher Direktor des UKM
	Dr. Christoph Hoppenheit	Kaufmännischer Direktor des UKM

Wissenschaftlicher Beirat des IZKF Münster (seit Februar 2005)

Vorsitzender	Prof. Dr. Manfred Dierich	Direktor des Instituts für Hygiene, Medizinische Universität Innsbruck, AUS
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt	Direktor der Abteilung Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. Michael Böhm	Direktor der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie/Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
	Prof. Dr. Dr. Thomas Braun	MPI für Physiologische und Klinische Forschung Bad Nauheim, W.G. Kerckhoff - Institut, Abt. für Experimentelle Kardiologie
	Prof. Dr. Ulrich Dirnagl	Abteilung für Experimentelle Neurologie, Klinik für Neurologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin
	Prof. Dr. Arnold Ganser	Medizinische Klinik, Abteilung VIII Hämatologiem, Hämostaseologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover
	Prof. Dr. Martin Paul	Dean of the Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, NL
	Prof. Dr. Dr. Hans Michael Piper	Physiologisches Institut, Justus-Liebig-Universität Gießen
	Prof. Dr. Andreas Radbruch	Direktor des Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin
	Prof. Dr. Dirk Ruiter	Radboud University Medical Centre, Institute of Pathology, Nijmegen, NL

Wissenschaftlicher Beirat des IZKF Münster (seit September 2009; Konstituierende Sitzung im Mai 2010)

Prof. Dr. Michael Böhm	Direktor der Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie/Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes I (bis 12/2009)
Prof. Dr. Dr. Thomas Braun	MPI für Physiologische und Klinische Forschung 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. Alexander Enk	Ärztlicher Direktor der Universitäts-Hautklinik, Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg
Prof. Dr. Friedrich Götz	Direktor des Instituts für Mikrobielle Genetik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Prof. Dr. Heyo K. Kroemer	Dekan der Medizinischen Fakultät, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Prof. Dr. Peter Lipp	Institut für Molekulare Zellbiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes
Prof. Dr. Martin Paul	Dean of the Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, NL
Prof. Dr. Andreas Radbruch	Direktor des Deutschen Rheuma Forschungszentrums Berlin
Prof. Dr. André Reis	Direktor des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Erlangen
Prof. Dr. Reinhold E. Schmidt	Direktor der Abteilung Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. Jürgen Wehland	Abteilung Zellbiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung GmbH, Braunschweig

Forschungsrat des IZKF Münster (seit November 2006)**Vom Vorstand bestellt**

Prof. Dr. Georg Peters
Prof. Dr. Thomas A. Luger
Prof. Dr. Frank U. Müller

Institut für Medizinische Mikrobiologie (Vorsitzender des Forschungsrates)
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Institut für Pharmakologie und Toxikologie

Von der Med. Fakultät bestellt

Prof. Dr. Andreas Bräuninger
Prof. Dr. Günter Breithardt
Prof. Dr. Volker Gerke
Prof. Dr. Joachim Kienast
Prof. Dr. Hans-Christian Pape
Prof. Dr. Erich B. Ringelstein
Prof. Dr. Michael Schäfers
Prof. Dr. Albert Schwab
Prof. Dr. Peter Wieacker

Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie - Molekularpathologie
Medizinische Klinik und Poliklinik C
Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Medizinische Klinik und Poliklinik A, KMT-Zentrum
Institut für Physiologie I - Neurophysiologie
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Institut für Physiologie II - Vegetative Physiologie
Institut für Humangenetik

Stellvertreter

Prof. Dr. Ludwig Kiesel
Prof. Dr. Walter L. Heindel
Prof. Dr. M. Alexander Schmidt
Prof. Dr. Dietmar Vestweber

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Institut für Klinische Radiologie – Röntgendiagnostik
Institut für Infektiologie (ZMBE)
Max-Planck Institut für Molekulare Biomedizin - Vaskuläre Zellbiologie

Forschungsrat des IZKF Münster (seit Oktober 2009)**Vom Vorstand bestellt**

Prof. Dr. Georg Peters
Prof. Dr. Hans-Christian Pape
Prof. Dr. Volker Gerke

Institut für Medizinische Mikrobiologie (Vorsitzender des Forschungsrates)
Institut für Physiologie I - Neurophysiologie
Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)

Von der Med. Fakultät bestellt

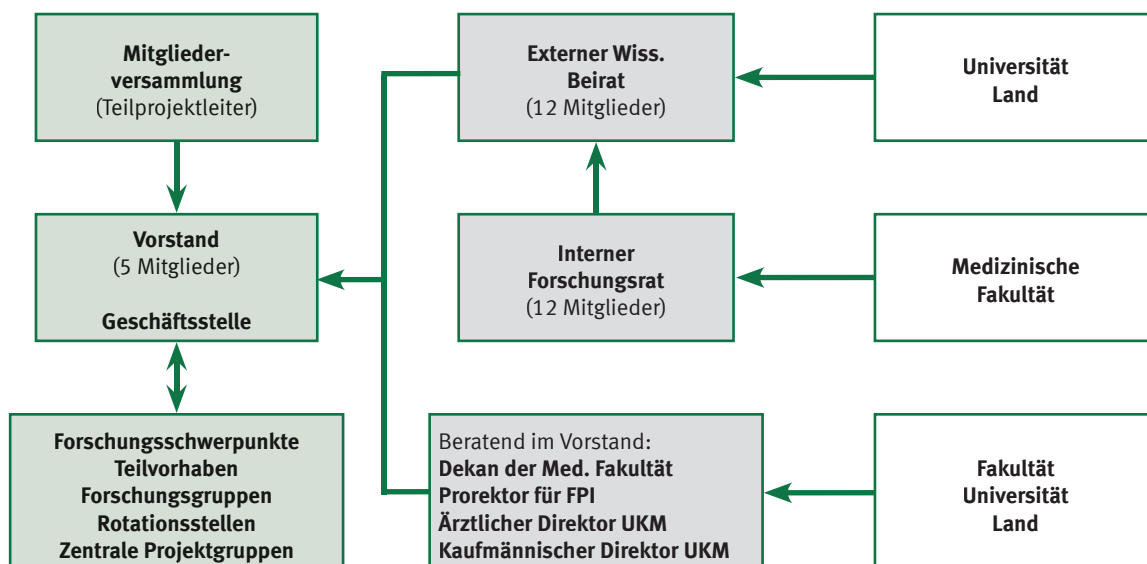
Prof. Dr. Helmut Baumgartner
Prof. Dr. Andreas Bräuninger
Prof. Dr. Thomas A. Luger
Prof. Dr. Frank U. Müller
Prof. Dr. Johannes Roth
Prof. Dr. Michael Schäfers
Prof. Dr. Albert Schwab
Prof. Dr. Peter Wieacker

EMAH-Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik C
Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie - Molekularpathologie
Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Institut für Immunologie
European Institute for Molecular Imaging (EIMI)
Institut für Physiologie II - Vegetative Physiologie
Institut für Humangenetik

Stellvertreter

Prof. Dr. Walter L. Heindel
Prof. Dr. Michael Meistererst
Prof. Dr. Carsten Müller-Tidow
Prof. Dr. Stefan Schlatt

Institut für Klinische Radiologie – Röntgendiagnostik
Institut für Molekulare Tumorbologie
Medizinische Klinik und Poliklinik A, Molekulare Hämatologie und Onkologie
Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie

Organigramm des IZKF Münster

Mitglieder des IZKF (Januar - Dezember 2009)

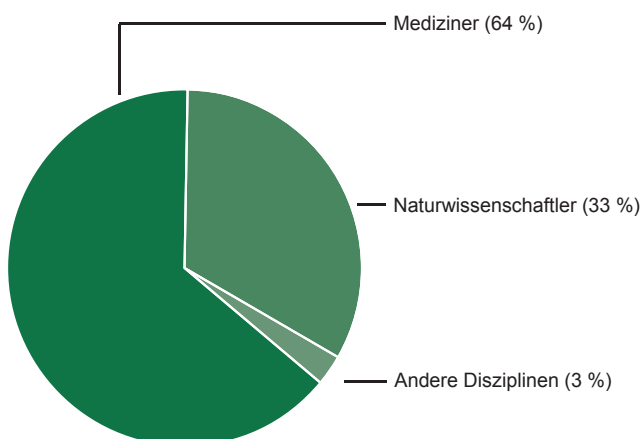
Aldick, Thomas
 Anhlan, Dr. biol. hom. Darisuren
 Austermann, Judith
 Bauwens, Andreas
 Beissert, Prof. Dr. med. Stefan
 Bertling, Anne
 Bletz, Stefan
 Brand, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Eva
 Bremer, Prof. Dr. med. Christoph
 Breuer, Dorothee
 Brinkhaus, Laura
 Broicher, Tilman
 Brosius, Prof. Dr. rer. phil. Jürgen
 Bruckner, Prof. Dr. phil. Peter
 Budde, Prof. Dr. rer. nat. Thomas
 Charalambous, Dr. rer. medic. Petar
 Chiwitt, Carolyn
 Däbritz, Dr. med. Jan
 Diederich, Dr. rer. nat. Kai
 Domschke, Dr. med. Katharina
 du Moulin, Dr. med. Marcel
 Ebnet, Prof. Dr. rer. nat. Klaus
 Egbert, Mi-Ran
 Ehrchen, Dr. med. Dr. rer. nat. Jan
 Eisenblätter, Michel
 Enriquez-Geppert, Stefanie
 Fabritz, Dr. med. Larissa
 Flöel, PD Dr. med. Agnes
 Föll, Prof. Dr. med. Dirk
 Fortmüller, Dr. med. vet. Lisa
 Gaikwad, Shweta
 Gerke, Prof. Dr. rer. nat. Volker
 Ghavampour, Dr. Sharang
 Gromoll, Prof. Dr. rer. nat. Jörg
 Grundmeier, Dr. rer. nat. Matthias
 Guske, Katrin
 Hafezi, Dr. rer. nat. Wali
 Hascher, Dr. rer. nat. Antje
 Hasenkamp, Sandra
 Hauke, Sascha
 Heilmann, PD Dr. rer. nat. Christine
 Hermann, Dr. med. Sven
 Herrmann, Mareike
 Hirnet, Dr. rer. nat. Daniela
 Hirschhausen, Nina
 Hummel, Stefanie

Huster, Dr. rer. nat. René
 Jansen, Stefanie
 Kahl, PD Dr. med. Barbara C.
 Karch, Prof. Dr. rer. nat. Helge
 Kehrel, Prof. Dr. rer. nat. Beate E.
 Kempkes, Cordula
 Kirchhefer, PD Dr. med. Uwe
 Kirchhof, Prof. Dr. med. Paulus
 Konietzko, Vera
 König, Prof. Dr. rer. nat. Simone
 Konrad, Dr. med. Carsten
 Kopka, PD Dr. rer. nat. Klaus
 Korb-Pap, Dr. med. Adelheid
 Korpos Pintye-Gyuri, Dr. rer. nat. Eva
 Koschmieder, PD Dr. rer. nat. Steffen
 Kuhlen, Jennifer
 Laakmann, Sandra
 Lachmann, Nicole
 Law, Dr. rer. nat. Marilyn
 Lindemann, Lars Otto
 Liu, Ting
 Löffler, PD Dr. med. Bettina
 Lohr, PD Dr. rer. nat. Christian
 Loser, PD Dr. rer. nat. Karin
 Ludwig, Prof. Dr. rer. nat. Stephan
 Luger, Prof. Dr. med. Thomas A.
 Markov, Dr. rer. nat. Arseni
 Mellmann, Dr. med. Alexander
 Missler, Prof. Dr. med. Markus
 Müller, Prof. Dr. med. Frank U.
 Müller-Tidow, Prof. Dr. med. Carsten
 Münck, Niels-Arne
 Neumann, Dr. rer. nat. Claudia
 Nikol, Prof. Dr. med. Sigrid
 Nitschke, Yvonne
 Oji, Dr. med. Vinzenz
 Pantev, Prof. Dr. rer. nat. Christo
 Pap, Prof. Dr. med. Thomas
 Pape, Prof. Dr. rer. nat. Hans-Christian
 Patsinakis, Nikolaos
 Pavenstädt, Prof. Dr. med. Hermann
 Peters, Prof. Dr. med. Georg
 Peters, Dr. rer. nat. Marvin
 Quiskamp, Nina
 Redmann, Dr. rer. medic. Klaus
 Reißner, Carsten

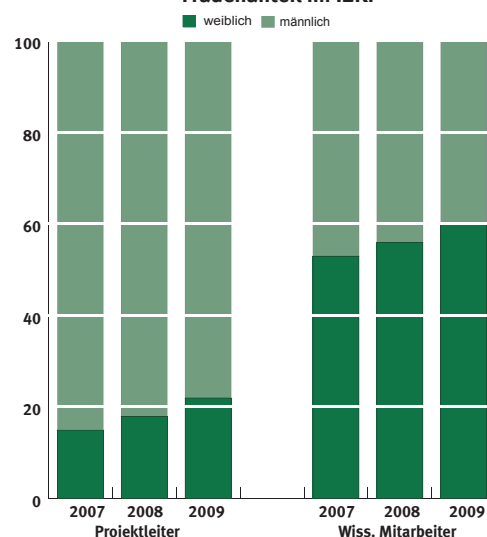
Rescher, PD Dr. rer. nat. Ursula
 Roebrock, Dr. med. vet. Kirsten
 Roth, Prof. Dr. med. Johannes
 Rutsch, PD Dr. med. Frank
 Schäbitz, Prof. Dr. med. Wolf Rüdiger
 Schäfers, Prof. Dr. med. Michael
 Schmidt, Prof. Dr. rer. nat. M. Alexander
 Schmidt, Dr. med. Lars H.
 Schmitz, Prof. Dr. med. Wilhelm
 Schober, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Otmar
 Schöning, Dipl.-Psych. Sonja
 Schrigten, Daniela
 Schulze-Bahr, Prof. Dr. med. Eric
 Schwab, Prof. Dr. med. Albrecht
 Scobioala, Dr. med. Sergiu
 Seggewiß, Dr. rer. nat. Jochen
 Seidenbecher, Dr. rer. nat. Thomas
 Sevimli, Sevgi
 Siepman, Dorothee
 Singh, Dr. rer. nat. Shuchi
 Sirin, Dr. med. Yasemin
 Sorokin, Prof. Dr. phil. Lydia
 Spitzer, Michael
 Stallmeyer, Birgit
 Steingräber, Annika
 Steinhoff, Prof. Dr. med. Dr. rer. physiol. Martin
 Stratmann, Evelina
 Stypmann, Dr. med. Jörg
 Sunderkötter, Prof. Dr. med. Cord
 Sur, Thi Mong Huyen
 Teichert, Björn
 Thanos, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Solon
 Tiemann, Prof. Dr. med. Klaus
 Tschanter, Dr. med. Petra
 Tsianakas, Dr. med. Athanasios
 Uekötter, Dr. med. Andreas
 Veltmann, Katharina
 Viemann, PD Dr. med. Dorothee
 Vogl, PD Dr. rer. nat. Thomas
 Waldeck, Dr. rer. nat. Jens
 Weber, Ramona
 Wendling, Michael
 Willscher, Edith
 Wistuba, Dr. rer. nat. Joachim
 Wittkamp, Dr. rer. nat. Tanja

Insgesamt waren 137 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mitglieder des IZKF Münster im Jahr 2009. Davon 55 Projektleiter/innen und 77 wissenschaftliche Mitarbeiter/innen.

Fachrichtung der IZKF-Projektleiter (2009)



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 2009

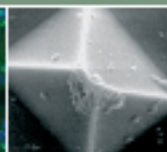
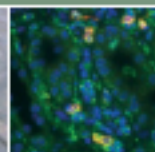
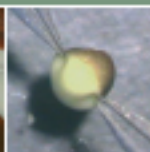
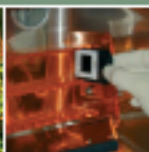
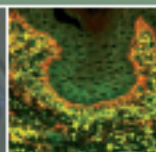
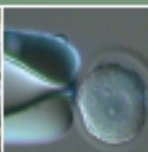
(Originalartikel in ISI-registrierten Journalen; IF 2008)

1. 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) The cyclic AMP response element modulator {alpha} suppresses CD86 expression and APC function. *J Immunol* 182: 4167-4174. [IF 6,00]
2. Babelova A, Moreth K, Tsalastra-Greul W, Zeng-Brouwers J, Eickelberg O, Young MF, Bruckner P, Pfeilschifter J, Schaefer RM, Gröne HJ, Schaefer L (2009) Biglycan, a danger signal that activates the NLRP3 inflammasome via toll-like and P2X receptors. *J Biol Chem* 284: 24035-24048. [IF 5,52]
3. Balkow S, Loser K, Krummen M, Higuchi T, Rothoeft T, Apelt J, Tuettenberg A, Weishaupt C, Beissert S, Grabbe S (2009) Dendritic cell activation by combined exposure to anti-CD40 plus interleukin (IL)-12 and IL-18 efficiently stimulates anti-tumor immunity. *Exp Dermatol* 18: 78-87. [IF 3,25]
4. Bandi SR, Brandts C, Rensinghoff M, Grundler R, Tickenbrock L, Koehler G, Duyster J, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H and Sargin B (2009) E3 ligase-defective Cbl mutants lead to a generalized mastocytosis and a myeloproliferative disease. *Blood* 114: 4197-4208. [IF 10,43]
5. Beste C, Konrad C, Saft C, Ukas T, Andrich J, Pfeleiderer B, Hausmann M, Falkenstein M (2009) Alterations in voluntary movement execution in Huntington's disease are related to the dominant motor system - evidence from event-related potentials. *Exp Neurol* 216: 148-157. [IF 3,97]
6. Bunck AC, Engelen MA, Schnackenburg B, Furkert J, Bremer C, Heindel W, Stypmann J, Maintz D (2009) Feasibility of Functional Cardiac MR Imaging in Mice Using A Clinical 3 Tesla Whole Body Scanner. *Investigative Radiology* 44: 749-756 [IF 5,28]
7. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G, Pfeleiderer B (2009) Decreased gray Matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 71: 566-573. [IF 3,46]
8. Choudhary C, Olsen JV, Brandts C, Cox J, Reddy PN, Böhmer FD, Gerke V, Schmidt-Arras DE, Berdel WE, Müller-Tidow C, Mann M, Serve H (2009) Mislocalized activation of oncogenic RTKs switches downstream signaling outcomes. *Mol Cell* 36: 326-339. [IF 12,90]
9. de Vries MH, Barth AC, Maiworm S, Knecht S, Zwitterlood P, Flöel A (2009) Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of artificial grammar. *J Cogn Neurosci*. Nov 19. [Epub ahead of print]. [IF 4,86]
10. Diederich K, Sevimli S, Dörr H, Kösters E, Hoppen M, Lewejohann L, Klocke R, Minnerup J, Knecht S, Nikol S, Sachser N, Schneider A, Gorji A, Sommer C, Schäbitz W-R (2009) The role of Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF) in the healthy brain: A characterization of G-CSF-deficient mice. *J Neurosci* 29: 11572-11581. [IF 7,45]
11. Diederich K, Schäbitz W-R, Kuhnert K, Hellström N, Sachser N, Schneider A, Kuhn HG, Knecht S (2009) Synergetic effects of granulocyte-colony stimulating factor and cognitive training on spatial learning and survival of newborn hippocampal neurons. *PLoS One* 4:e5303. [Kein IF]
12. Disse J, Vitale N, Bader MF, Gerke V (2009) Phospholipase D1 is specifically required for regulated secretion of von Willebrand factor from endothelial cells. *Blood* 113: 973-980. [IF 10,43]
13. Doengi M, Hirnet D, Coulon P, Pape HC, Deitmer JW & Lohr C (2009) GABA uptake-dependent Ca²⁺ signaling in olfactory bulb astrocytes: A new mechanism of GABAergic signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 17570-17575. [IF 9,38]
14. Eisenblätter M, Ehrchen J, Varga G, Heindel W, Sunderkötter C, Roth J, Bremer C, Wall A (2009) In vivo optical imaging of cellular inflammatory response in granuloma formation using fluorescence labeled macrophages. *J Nuc Med* 50: 1676-1682. [IF 6,66]
15. Faust A, Waschkau B, Waldeck J, Hölte C, Breyholz HJ, Wagner S, Kopka K, Schober O, Heindel W, Schäfers M, Bremer C (2009) Synthesis and evaluation of a novel hydroxamate based fluorescent photoprobe for imaging of matrix metalloproteinases. *Bioconjug Chem* (Epub ahead of print). [IF 4,58]
16. Flöel A, de Vries MH, Scholz J, Breitenstein C, Johansen-Berg H (2009) White matter integrity in the vicinity of Broca's area predicts grammar learning success. *Neuroimage* 47: 1974-1981. [IF 5,69]
17. Freitag CM, Luders E, Hulst HE, Narr KL, Thompson PM, Toga AW, Krick C, Konrad C (2009) Total brain volume and corpus callosum size in medication naïve adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Biol Psych* 66: 316-319. [IF 8,67]
18. Gess B, Lohmann C, Halfter H, Young P (2009) Sodium-dependent Vitamin C Transporter 2 (SVCT2) is necessary for the uptake of L-ascorbic acid into Schwann cells. *Glia* 58 (In press). [IF 5,59]
19. Hasche A, Ferenz KB, Rose K, König S, Humpf H-U, Klumpp S, Kriegelstein J (2009) Binding of ATP to nerve growth factor: Characterization and relevance for bioactivity. *Neurochem Intern* (Epub ahead of print). [IF 3,22]
20. Hasselblatt M, Mertsch S, Koos B, Riesmeier B, Stegemann H, Jeibmann A, Tomm M, Schmitz N, Wrede B, Wolff JE, Zheng W, Paulus W (2009) TWIST-1 is overexpressed in neoplastic choroid plexus epithelial cells and promotes proliferation and invasion. *Cancer Res* 69: 2219-2223. [IF 7,51]
21. Hölte C, Law MP, Wagner S, Kopka K, Faust A, Breyholz HJ, Schober O, Bremer C, Riemann B, Schäfers M (2009) PET-compatible endothelin receptor radioligands: Synthesis and first in vitro and in vivo studies. *Bioorg Med Chem* 17: 7197-7208. [IF 3,07]
22. Hölte C, Waldeck J, Kopka K, Heindel W, Schober O, Schäfers M and Bremer C (2009) Biodistribution of a nonpeptidic fluorescent endothelin A receptor imaging probe. *Mol Imaging* 8: 27-34 [IF 3,32]
23. Huster RJ, Wolters C, Wollbrink A, Schweiger E, Wittling W, Pantev C, Junghofer M (2009) Effects of anterior cingulate fissurization on cognitive control during stroop interference. *Hum Brain Mapp* 30: 1279-1289. [IF 5,39]
24. Kruse M, Schulze-Bahr E, Corfield V, Beckmann A, Stallmeyer B, Kurtbay G, Ohmert I, Schulze-Bahr E, Brink P, Pongs O (2009) Impaired endocytosis of TRPM4 channel associated with progressive familial heart block type I. *J Clin Invest* 119: 2737-2744. [IF 16,55]
25. Kuhn M, Volker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Fogel U, Jacoby C, Stypmann J, van Eickels M, Gambaryan S, Hartmann M, Werner M, Wieland T, Schrader J, Baba HA (2009) The natriuretic peptide/guanylyl cyclase-A system functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 119: 2019-2030. [IF 16,55]
26. Leopold SR, Magrini V, Holt NJ, Shaikh N, Mardis ER, Cagno J, Ogura Y, Iguchi A, Hayashi T, Mellmann A, Karch H, Besser TE, Sawyer SA, Whittam TS, Tarr PI (2009) A precise reconstruction of the emergence and constrained radiations of *Escherichia coli* O157 portrayed by backbone concatenomic analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 8713-8718. [IF 9,38]
27. Lewin G, Matus M, Basu A, Frebel K, Rohsbach SP, Safronenko A, Seidl MD, Stümpel F, Buchwalow I, König S, Engelhardt S, Lohse MJ, Schmitz W, Müller FU (2009) Critical role of transcription factor cyclic AMP response element modulator in beta1-adrenoceptor-mediated cardiac dysfunction. *Circulation* 119: 79-88. [IF 14,59]
28. Loser K, Brzoska T, Oji V, Auriemma M, Voskort M, Kupas V, Klenner K, Mensing C, Hauschild A, Beissert S, Luger TA (2009) The neuropeptide alpha-melanocyte-stimulating hormone is critically involved in the development of cytotoxic CD8+ T cells in mice

- and humans. *PLoS One* 5(2):e8958 [kein IF]
29. Loser K, Sturm A, Voskort M, Kupas V, Balkow S, Auriemma M, Sternemann C, Dignass AU, Luger TA, Beissert S (2009) Galectin-2 suppresses contact allergy by inducing apoptosis in activated CD8+ T cells. *J Immunol* 182: 5419-5429. [IF 6,00]
 30. Mees ST, Mardin WA, Sielker S, Willscher E, Senninger N, Schleicher C, Colombo-Benkmann M, Haier J (2009) Involvement of CD40 targeting miR-224 and miR-486 on the progression of pancreatic ductal adenocarcinomas. *Ann Surg Oncol* 16: 2339-2350. [IF 3,89]
 31. Menke R, Meinzer M, Kugel H, Deppe M, Baumgärtner A, Schiffbauer H, Thomas M, Kramer K, Lohmann H, Flöel A, Knecht S, Breitenstein C (2009) Imaging short- and long-term training success in chronic aphasia. *BMC Neurosci*. 10: 118. [IF 2,85]
 32. Nattkämper H, Halfter H, Khazaei MR, Lohmann T, Gess B, Eisenacher M, Willscher E, Young P (2009) Varying survival of motoneurons and activation of distinct molecular mechanism in response to altered peripheral myelin protein 22 gene dosage. *J Neurochem* 110: 935-946. [IF 4,50]
 33. Pauli EK, Schmolke M, Hofmann H, Ehrhardt C, Flory E, Münk C, Ludwig S (2009) High level expression of the anti-retroviral protein APOBEC3G is induced by influenza A virus but does not confer antiviral activity. *Retrovirology* 6: 38. [IF 4,04]
 34. PirkI A, Dreisewerd K, Yew J, König S (2009) Field-based ion generation from microscale emitters on natural and artificial objects for atmospheric pressure mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* "Paper in Forefront", DOI: 10.1007/s00216-009-3184-z. [IF 3,32]
 35. Pundt N, Peters MA, Wunrau C, Strietholt S, Fehrmann C, Neugebauer K, Seyfert C, van Valen F, Pap T, Meinecke I (2009) Susceptibility of RASf to FasL- and TRAIL- induced apoptosis is cell cycle dependent. *Arthritis Res Ther* 11(1):R16. (Epub ahead of print) [IF 4,05]
 36. Pyka M, Beckmann C, Schöning S, Hauke S, Heider D, Kugel H, Arolt V, Konrad C (2009) Impact of Working Memory Load on fMRI Resting State Pattern in subsequent Resting Phases. *PLoS One* 4(9):e7198. [kein IF]
 37. Ren S, Babelova A, Moreth K, Xin C, Eberhardt W, Doller A, Pavenstädt H, Schaefer L, Pfeilschifter J, Huwiler A (2009) Transforming growth factor-beta2 upregulates sphingosine kinase-1 activity, which in turn attenuates the fibrotic response to TGF-beta2 by impeding CTGF expression. *Kidney Int* 76: 857-867. [IF 6,41]
 38. Ruscheweyh R, Willemer C, Krüger K, Duning T, Warnecke T, Sommer J, Völker K, Ho HV, Mooren F, Knecht S, Flöel A (2009) Physical activity and memory functions: An interventional study. *Neurobiol Aging* (Epub ahead of print). [IF 5,95]
 39. Schmolke M, Viemann D, Roth J, Ludwig S. (2009) Essential impact of NF-kappaB signaling on the H5N1 influenza A virus-induced transcriptome. *J Immunol* 183: 5180-5189. [IF 6,00]
 40. Schneider L, Stock CM, Dieterich P, Satir P, Schwab A, Christensen ST, Pedersen SF (2009) The Na⁺/H⁺ exchanger NHE1 is required for directional migration stimulated via PDGFR α in the primary cilium. *J Cell Biol* 185: 163-176. [IF 9,20]
 41. Schnöckel U, Hermann S, Stegger L, Law M, Kuhlmann M, Schober O, Schäfers K, Schäfers M (2009) Small-animal PET: A promising, non-invasive tool in pre-clinical research. *Eur J Pharm Biopharm* (Epub ahead of print) [IF 3,34]
 42. Schöning S, Zwitserlood P, Engelen A, Behnken A, Kugel H, Dannlowski U, Schiffbauer H, Lipina K, Pachur C, Kersting A, Baune BT, Zwanzger P, Reker T, Heindel W, Arolt V, Konrad C (2009) Working-memory fMRI reveals cingulate hyperactivation in euthymic major depression. *Hum Brain Mapp* 30: 2746-2756. [IF 5,39]
 43. Schroeder K, Jularic M, Horsburgh SM, Hirschhausen N, Neumann C, Bertling A, Schulte A, Foster SJ, Kehrel BE, Peters G, and Heilmann C (2009) Molecular characterization of a novel *Staphylococcus Aureus* Surface Protein (SasC) involved in cell aggregation and biofilm accumulation. *PLoS One* 4: e7567. [kein IF]
 44. Sevimli S, Diederich K, Strecker J-K, Schilling M, Klocke R, Nikol S, Kirsch F, Schneider A, Schäbitz W-R (2009) Endogenous brain protection by granulocyte-colony stimulating factor after ischemic stroke. *Exp Neurol* 217: 328-335. [IF 3,97]
 45. Stypmann J, Engelen MA, Troatz C, Rothenburger M, Eckardt L, Tiemann K (2009) Echocardiographic assessment of global left ventricular function in mice. *Laboratory Animals* 43: 127-137. [IF 1,07]
 46. Suslow T, Kugel H, Rauch AV, Dannlowski U, Bauer J, Konrad C, Arolt V, Heindel W, Ohrmann P (2009) Attachment avoidance modulates neural response to masked facial emotion. *Hum Brain Mapp* 30: 3553-3562. [IF 5,39]
 47. Wagner S, Breyholz HJ, Hölte C, Faust A, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2009) A new (18)F-labelled derivative of the MMP inhibitor CGS 27023A for PET: Radiosynthesis and initial small-animal PET studies. *Appl Radiat Isot*. 67: 606-610. [IF 1,11]
 48. Waldeyer C, Fabritz L, Fortmueller L, Gerst J, Damke D, Blana A, Laakmann S, Kreienkamp N, Volkery D, Breithardt G, Kirchhof P (2009) Regional, age-dependent, and genotype-dependent differences in ventricular action potential duration and activation time in 410 Langendorff-perfused mouse hearts. *Bas Res Cardiol* 104: 523-533. [IF 5,40]
 49. Weberpals M, Hermes M, Hermann S, Kummer MP, Terwel D, Semmler A, Berger M, Schäfers M, Heneka MT (2009) NOS2 gene deficiency protects from sepsis-induced long-term cognitive deficits. *J Neurosci* 29: 14177-14184. [IF 7,45]
 50. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A (2009) Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:1255-1260. (Epub ahead of print). [IF 9,38]

Übersichtsartikel

1. Ehrchen JM, Sunderkötter C, Foell D, Vogl T, Roth J (2009) The endogenous Toll-like receptor 4 agonist S100A8/S100A9 (calprotectin) as innate amplifier of infection, autoimmunity, and cancer. *J Leukoc Biol* 86: 557-566. [IF 4,61]
2. Flöel A, Cohen LG (2009) Recovery of function in humans: Cortical stimulation and pharmacological treatments after stroke. *Neurobiol Dis* (Epub ahead of print). [IF 4,85]
3. Hölte C, Faust A, Breyholz HJ, Kopka K, Schober O, Riemann B, Bremer C, Schäfers M, Wagner S (2009) Non-invasive approaches to visualize the endothelin axis in vivo using state-of-the-art molecular imaging modalities. *Mini Rev Med Chem* 9: 1580-1595. [IF 3,13]
4. Loser K, Beissert S (2009) Regulation of cutaneous immunity by the environment: An important role for UV irradiation and vitamin D. *Int Immunopharmacol* 9: 587-589. [IF 2,15]
5. Paul M, Zumhagen S, Stallmeyer B, Koopmann M, Spieker T, Schulze-Bahr E (2009) Genes causing inherited forms of cardiomyopathies. A current compendium. *Herz* 34: 98-109 [IF 0,51]
6. Stock C, Schwab A (2009) Protons make tumor cells move like clockwork. *Pflügers Arch* 458: 981-992. [IF 3,52]
7. Stukenborg JB, Schlatt S, Simoni M, Yeung CH, Elhija MA, Luetjens CM, Huleihel M and Wistuba J (2009) New horizons for in vitro spermatogenesis? An update on novel three-dimensional culture systems as tools for meiotic and postmeiotic differentiation of testicular germ cells. *Mol Hum Rep* 15: 521-529. [IF 2,53]
8. Sunderkötter C (2009) Vasculitis of small blood vessels--some riddles about IgA and about the complexity of transmigration. *Exp Dermatol* 18: 91-96. [IF 3,25]



Medizinische Fakultät
der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Deutscher
Darmgastrologie 3
48149 Münster

Aufnahme des ZKF
Darmgastrologie 3
48149 Münster