

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
in der Medizinischen Fakultät



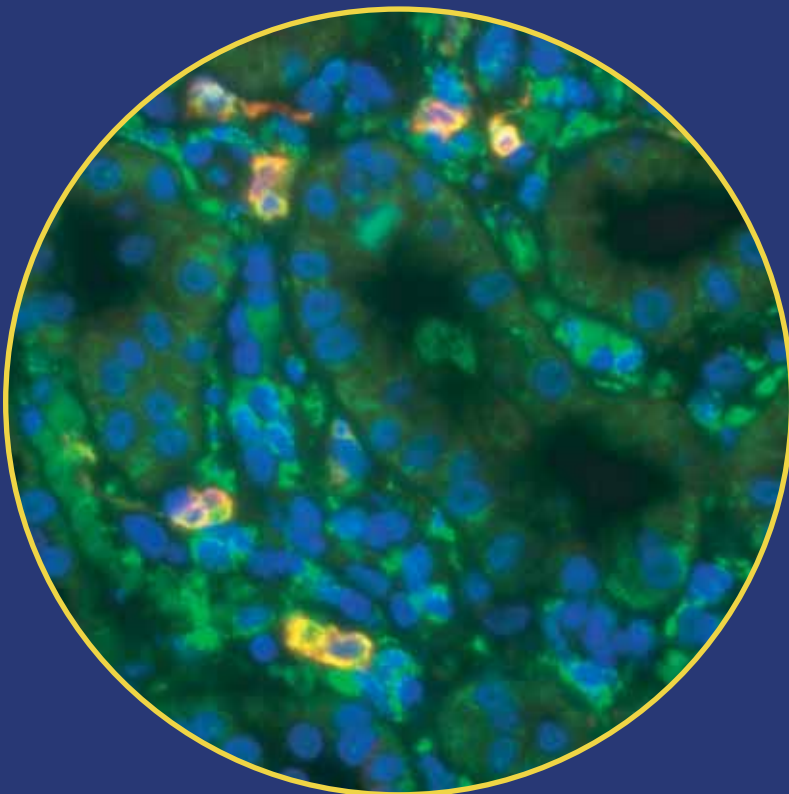
Westfälische Wilhelms-Universität
Münster



Die Chronische Krankheit

Progress Report 2004

(Berichtszeitraum 01.06. - 31.12.2004)



Progress Report 2004

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

Herstellung Zeit Druck GmbH, Münster

Auflage 200

April 2005

Inhaltsverzeichnis

A.	Aufgaben und Ziele des IZKF Münster	3
B.	Arbeit des Zentrums im Jahr 2004 – Projektübersichten	4
C.	Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung	8
1.	Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion	8
	Schu1/001/04 – E. Schulze-Bahr, D. Etzrodt Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung	8
	Mü1/021/04 – F.U. Müller, W. Schmitz Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse	9
	Ko1/031/04 – K. Kopka, M. Schäfers Molekulare Bildgebung der Apoptose in vivo durch SPECT- und PET-kompatible kleinmolekulare Caspaseinhibitoren	10
	Ku1/040/04 – M. Kuhn Mechanismen und Bedeutung der Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A, für die Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz	12
	The1/068/04 – G. Theilmeier, H. van Aken Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie – Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen	13
	Ki1/099/04 – P. Kirchhof, T. Wichter Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für Pumpfunktion und Arrhythmien bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung	15
	Bo1/101/04 – P. Boknik, U. Gergs, J. Neumann Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5	16
2.	Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung	18
	Schae2/004/04 – L. Schaefer, R. Schaefer, F. Echtermeyer Pathogenetische Bedeutung von Proteoglycanen bei Glomerulosklerose und obstruktiver Nephropathie	18
	Vest2/006/04 – D. Vestweber Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten	19
	Schl2/008/04 – E. Schlatter, G. Gabriëls Pathophysiologie und zelluläre Mechanismen tubulärer Transportstörungen nach Nierentransplantation	21
	Na2/009/04 – W. Nacken Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung	22
	Kul2/016/04 – D. Kulms, T. Schwarz Molekulare Mechanismen der UV-induzierten Apoptose	23
	Kess2/023/04 – T. Kessler, R.M. Mesters Hämatopoetische Stammzellen als Ziel für antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren	24
	Fö2/026/04 – D. Föll, J. Roth Funktionelle Charakterisierung des Granulozyten-spezifischen, Calcium-bindenden Proteins S100A12	25
	Re2/033/04 – U. Rescher, V. Gerke Aktivierung und Regulation des Formylpeptid-Rezeptors durch exogene und endogene Liganden	26
	Ser2/041/04 – H. Serve, C. Brandts Funktionelle Relevanz von Flt3-Zielgenen in der Hämatopoese	28
	Hei2/042/04 – C. Heilmann, C. von Eiff, K. Becker Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und <i>Candida</i>	29
	Si2/048/04 – B. Sinha, C. Heilmann, G. Peters Struktur-Funktions-Beziehung von <i>Staphylococcus aureus</i> -FnBPs bei der Invasion humaner Wirtszellen	31
	Ka2/061/04 – H. Karch, A.W. Friedrich Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> und intestinalen Epithelzellen	32
	Lo2/065/04 – K. Loser, S. Beissert Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten	34
	Mül2/096/04 – C. Müller-Tidow Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 - Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen	35

	Stei2/103/04 – M. Steinhoff, T.A. Luger Molekulare Mechanismen der kutanen neurogenen Entzündung	36
	Pa2/108/04 – H. Pavenstädt Die Rolle von "C/EBP-homologous protein" (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podo- zyten	38
	Ra2/109/04 – M. Raschke Neue Strategien zur Therapie implantat-assoziiertes Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsappara- tes – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte	38
3.	Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems	40
	Tha3/005/04 – S. Thanos Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und In- tegrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten	40
	Bro3/054/04 – J. Brosius, B. Skryabin Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen	42
	Küh3/064/04 - J. Kühn Analyse des reziproken Assembly / Disassembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1	43
	Kie3/071/04 - R. Kiefer Charakterisierung funktioneller Unterschiede zwischen residenten Mikrogliazellen und hämatogenen Makroph- gen in der Pathophysiologie des Hirninfarkts in vivo	44
	Kne3/074/04 - S. Knecht, C. Breitenstein Dopaminerge Lernverstärkung	46
	Ker3/086/04 - C. Kerkhoff Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose	47
D.	Nachwuchsförderung	48
1.	Forschungsgruppen des IZKF	48
	FG 2 – S. Knecht Hemisphärenspezialisierung für Sprache	48
	FG 3 – C. Bremer Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik	49
	FG 4 – A. Engelien Neurobiologie des Lernens	51
	FG 5 – K. Tenbrock Transkriptionelle Regulation von CREM α	53
2.	Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst	54
3.	Diplomarbeiten, Dissertationen, Habilitationen des Jahres	56
E.	Zentrale Projektgruppen – Service für die Forschung	61
	ZPG 1 – Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	61
	ZPG 2 – Transgene Tiermodelle	63
	ZPG 4a – Kleintierdiagnostik: EKG, Sonographie und Telemetrie bei Mäusen	64
	ZPG 4b – Kleintierdiagnostik: Kleintier-PET	65
	IZKF Gerätepool	67
F.	Geschäftsbericht des IZKF Münster – Scientific Office	70
	Finanzierung	70
	Einwerbung qualifizierter Drittmittel	70
	Forschungs-Output	74
	Technologieverwertung, Patente/Lizenzen	75
	Gremien, Mitglieder, Organisation	75
	Beteiligte Institutionen	78
G.	Publikationsverzeichnis 2004	79

Abkürzungen:	K.A. – Keine Angabe BW – Bewilligung	N.D. – Not determined TV – Teilvorhaben	* - Datenangaben in Spezialtabellen
---------------------	---	--	-------------------------------------

A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster

In den vergangenen 8 Jahren wurde das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) Münster als eines von acht Modellzentren für Klinische Forschung bundesweit im Programm „Gesundheitsforschung 2000“ der Bundesregierung gefördert. Mit einem Finanzvolumen von rund 34,5 Mio. EURO, davon 14,2 Mio. EURO Bundesmittel finanzierte das Zentrum in drei Förderperioden von 1996 bis 2004 insgesamt 107 Forschungsvorhaben (Teilprojekte, Forschungsgruppen, Rotationsprojekte und Zentrale Dienstleistungsprojekte).

Mit der Einrichtung eines IZKF stand für die gesamte Medizinische Fakultät Münster ein Innovationsschub für die klinische Forschung außer Frage. Nach Beendigung der Fördermaßnahme des BMBF und der Konsolidierung des Zentrums im Landeshaushalt für Forschung und Lehre kann festgestellt werden, dass das IZKF das wichtigste Instrument für die klinische Forschung in Münster ist. In der Abschlussevaluation des Fraunhofer Instituts für Systemtechnik und Innovationsforschung (ISI) wird dem Zentrum attestiert, dass es einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung effizienter Forschungsleistungen in Münster geleistet hat¹. Besonders aufgrund der traditionellen Orientierung als Lehruniversität hat die hohe Sichtbarkeit des Zentrums eine wichtige Vorbildfunktion auch für weniger forschungsstarke Einrichtungen. „Das IZKF Münster strahlt auf die gesamte Fakultät aus und kann sich anders als vor 10 Jahren heute in ausgewählten Gebieten zu den forschungsstarken Standorten in Deutschland zählen.“, heißt es im Bericht des ISI.



Prof. Dr. Clemens Sorg
(Vorsitzender des IZKF Münster)

Nach der Gründung des IZKF Münster wurden zum ersten Mal Forschungsmittel an der Medizinischen Fakultät im Rahmen einer Leistungs-Orientierten Mittelvergabe (LOM) vergeben. Zur Begehung der Fakultät durch den Wissenschaftsrat 1999 wurden alle Kliniken und Institute der Medizinischen Einrichtungen einer damals einmaligen ersten Leistungsevaluation durch ein vom BMBF gefördertes Modellprojekt in Zusammenarbeit mit dem *Institute for Science and Technology Studies* der Universität Leiden bewertet. Das erarbeitete Verfahren versucht, eine weitgehend gerechte Leistungsbeurteilung von klinischen und theoretischen Fächern, sowie „großen“ und „kleinen“ Disziplinen zu gewährleisten und wird bereits weitgehend akzeptiert. Der Wissenschaftsrat lobte die Entwicklung der Medizinischen Fakultät in einer exzellenten Benotung^{2,3}. In seiner Stellungnahme⁴ vom 17.11.2000 werden die Strategien und angewandten Verfahren zur LOM an der Fakultät als beispielgebend und professionell bezeichnet.

Im Hinblick auf die Entwicklung eines eigenen Forschungsprofils hat sich das IZKF Münster zunächst an den 1993 festgelegten Forschungsschwerpunkten (1) Gefäßwand und Myokard, (2) Entzündung und Transplantation, (3) Tumor- und (4) Neuromedizin orientiert. Gemäß des Entwicklungsplans der Fakultät und der Satzung des IZKF wird regelmäßig über eine neue Schwerpunktsetzung nachgedacht. Dabei konzentriert sich das IZKF mehr auf den wissenschaftlich/ technologischen Fortschritt und prüft jeweils, ob die absehbare Entwicklung bestimmter Schwerpunktsthemen in naher Zukunft Exzellenz erwarten lässt.

Unter dem gemeinsamen Leitthema des IZKF Münster **Die Chronische Krankheit** arbeiten zurzeit 30 Forschungsvorhaben, 4 Forschungsgruppen und 4 Zentrale Servicegruppen innerhalb der thematischen Schwerpunkte:

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

Wichtige Ziele des Zentrums sind eine gezielte Nachwuchsförderung, Bereitstellung optimaler struktureller Voraussetzungen für klinische Forschung, Schaffung eines forschungsfreundlichen Umfeldes an der Medizinischen Fakultät Münster sowie erfolgreicher Technologietransfer.

¹ Fraunhofer Institut für Systemtechnik und Innovationsforschung 2004: Förderung interdisziplinärer klinischer Forschungszentren: Abschlussevaluation und Ausblick, Fraunhofer IRB Verlag, Stuttgart
² <http://www.wissenschaftsrat.de/Veroffentlichungen/veroeffentlich.htm>
³ WN 271, 22.11.2000, Spitzenzeugnis für Universitätsmediziner
⁴ Wissenschaftsrat: Stellungnahme zur weiteren Entwicklung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Leipzig 2000 (Drs. 4710/00).

B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2004 – Projektübersichten

Im Januar 2004 fand eine Begutachtung des Zentrums durch den externen Wissenschaftlichen Beirat statt, um die wissenschaftliche Arbeit des IZKF insgesamt, aber insbesondere die Projektanträge für die neue Förderperiode ab Juni 2004 zu begutachten. Die beantragten Forschungsprojekte wurden fast durchweg als exzellent beurteilt und zur Förderung empfohlen. Da die im Rahmen der BMBF-Förderung geförderten Projekte bereits mit dem Schlussbericht an den Projektträger abgeschlossen worden sind, stellen in diesem Jahresbericht lediglich die neuen Forschungsprojekte ihren wissenschaftlichen Fortschritt dar.

SP1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Nachdem in den letzten drei Förderperioden überwiegend physiologische und pathophysiologische Gefäßveränderungen Gegenstand der aktuell geförderten IZKF-Projekte waren, stehen im Schwerpunkt 1 vor allem molekulare Untersuchungen häufiger menschlicher Erkrankungen des Herzens im Vordergrund. Besonders die Herzinsuffizienz, die ein gemeinsames Endstadium verschiedener myokardialer Erkrankungen ist, wird in drei Forschungsvorhaben studiert. In allen drei Projekten werden Beteiligung und Einfluss bestimmter Proteine in Krankheitsmodellen anhand transgener bzw. Gen-deletierter Mäuse untersucht.

Zwei weitere Forschungsvorhaben beschäftigen sich mit erblichen Erkrankungen des Herzens; zum einen mit der Pathogenese der idiopathischen Sinusknotenerkrankung, i.e. Herzrhythmusstörungen ausgehend vom Sinusknoten, die in einigen Familien autosomal dominant vererbt werden; zum anderen mit der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC), die zum plötzlichen Herztod, vor allem unter Belastung und bei trainierten Sportlern, führen kann. In beiden Erkrankungen werden bestimmte Gene bzw. Genprodukte auf ihre Beteiligung an der Entstehung der Krankheit überprüft.

Darüber hinaus befassen sich zwei weitere Forschungsvorhaben auf ganz unterschiedliche Weise mit den Gewebeschäden, die nach Herzinfarkt, Schlaganfall oder Transplantation auftreten. Zum einen sollen diagnostische Tools erarbeitet werden, zum anderen wird die Bedeutung eines Genproduktes für die myokardiale Wundheilung analysiert.

SP2: Molekulare Aspekte der Entzündung

Die Entzündungsforschung ist eine traditionell starke Forschungsrichtung an der Medizinischen Fakultät und bereits als Forschungsschwerpunkt weitgehend etabliert. Im Schwerpunkt 2 befassen sich 17 Forschungsvorhaben mit den Grundlagen und therapeutischen Möglichkeiten bei entzündlichen Organerkrankungen. Hier stehen vor allem Grundlagenorientierte Projekte zur Untersuchung molekularer Entzündungsmechanismen im Zentrum des Interesses, wie z.B. die molekularen Mechanismen bei der Migration von Leukozyten und der Einfluss bestimmter Proteine auf die am Entzündungsprozess beteiligten Zellen sowie die Charakterisierung des gesamten

S100-assoziierten Proteoms.

Mehrere infektiologische Forschungsvorhaben haben sich zum Ziel gesetzt, Invasionsmechanismen und Wechselwirkungen zwischen Erreger und Wirtszellen zu analysieren sowie neue Strategien zur Therapie Transplantat-assoziiierter Infektionen zu entwickeln. Weitere drei Teilvorhaben befassen sich mit den hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen und dem Einfluss neuer Proteine auf die Proliferation und die Zellzyklusprogression dieser Zellpopulationen.

Als entzündliche Organerkrankungen werden in diesem Schwerpunkt Glomerulose und interstitielle Fibrose, tubuläre Transportstörungen nach Nierentransplantationen und die Podozytenschädigung bei der membranösen Glomerulonephritis im Rahmen von Tiermodellen untersucht. Die Analysen zielen auf eine Verbesserung bereits vorhandener Therapiestrategien oder sogar die Entwicklung neuer therapeutischer Möglichkeiten, die sich über die Grundlagenorientierten Projekte ergeben könnten.

SP3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Die Forschungsprojekte des 3. Schwerpunkts befassen sich überwiegend mit weit verbreiteten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Allerdings sind hier die Projekthalte der sechs geförderten Forschungsvorhaben sehr unterschiedlich. Neben einem rein molekularbiologisch orientierten Thema aus dem Bereich der neuropsychiatrischen Erkrankungen, befassen sich drei Projekte mit der Rolle bestimmter Proteine bei zerebraler Ischämie, axonaler Regeneration und Multipler Sklerose. Ein weiterer Forschungsansatz beleuchtet die Ausbreitung von Herpesviren in einem Organmodell des peripheren Nervensystems. Aus dem Bereich der kognitiven Forschung, einer neuen Richtung der neuromedizinischen Forschung im IZKF Münster, wird versucht, die Kombination aus massiertem Training und dopaminerger Neuromodulation bei Lernprozessen zu erforschen und zur Klinikreife zu bringen.

Strategie

Vor der Beendigung der BMBF-Förderung zum Mai 2004 hat der IZKF-Vorstand ein Strategiepapier mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Münster verabschiedet, in dem eine grundsätzliche Ausrichtung des Zentrums zur Exzellenzförderung in der Fakultät beschlossen wurde. Die Voraussetzungen zur Förderung eines Forschungsvorhabens im IZKF werden dabei konsequent fortgeführt. Außerdem wurde festgelegt, dass eine regelmäßige Evaluation der Schwerpunktsthemen in Zusammenarbeit mit dem Dekanat vorgenommen werden soll. Ebenso soll es ein zentrales Anliegen des Zentrums sein, die adäquaten Instrumente zur Nachwuchsförderung stets zu überprüfen und den notwendigen Bedingungen anzupassen. Bezüglich des Finanzflusses wurde eine Anpassung der Projektförderung zugunsten der Nachwuchsförderung beschlossen.

SFB-Antrag 2017

Im Laufe des Jahres 2004 hat sich eine neue SFB-Initiative in der Medizinischen Fakultät herausgebildet, die im Wesentlichen auf den vorzeitig beendeten SFB 556 *Herzinsuffizienz und Arrhythmien – von den molekularen Grundlagen zur Klinik* gründet, da dort von den Gutachtern besonders die methodischen Potentiale der bildgebenden Projekte hervorgehoben wurden. Hierbei fanden vor allem die Arbeiten der IZKF-geförderten ZPG4a *Kleintierdiagnostik* herausragende Kritiken bei dem Gutachtergremium. Weiterhin konnte durch die intensive Zusammenarbeit der IZKF-Forschungsgruppe 3 (C. Bremer), der Klinik für Nuklearmedizin (IZKF-Projekt Ko1/031/04) und der Inneren Medizin C (IZKF-Projekt Ki1/099/04) wichtige Voraussetzungen für einen erfolgreichen SFB-Antrag geleistet werden.

Das gemeinsame Ziel des neuen SFB-Antrags 2017 „Molekulare kardiovaskuläre Bildgebung“ (MoBiL) ist das Erreichen einer Innovation der molekularen Bildgebung. Durch ein enges Zusammenspiel der einzelnen Projektbereiche und deren organisatorische und inhaltliche Vernetzung, die durch die Arbeit des IZKF auch unterstützt wird, versprechen sich die SFB-Initiatoren einen deutlichen Mehrwert. Die Plakoglobin-defiziente Maus aus dem Projekt Ki1/099/04 dient als zentrales Modell für die Etablierung neuer Techniken für das Molekulare Imaging, insbesondere im Bereich der autonomen Innervation des Herzens.

Die Begutachtung war am 16./17. März 2005. Mit einer DFG-Beurteilung wird in den nächsten Wochen zu rechnen sein.

Neuberufungen

Weiterhin konnte die Medizinische Fakultät Münster im vergangenen Jahr einige Neuberufungen abschließen. Diese Professoren werden im Jahr 2005 bevorzugt Gelegenheit erhalten, einen Antrag für eine IZKF-Förderung zu stellen.

Die im Rahmen dieses Progress Reports in den tabellarischen Übersichten dargestellten Forschungsprojekte haben ihre Arbeiten zum überwiegenden Teil erst im Juni 2004 aufgenommen. Aus dem unter Projektbeginn aufgeführten Datum wird ersichtlich, welche Teilvorhaben bereits als Fortsetzungsprojekte aus der letzten Förderperiode stammen. Diese Projekte enden alle Ende 2005. Alle Teilvorhaben stellen ihre Arbeiten des vergangenen Jahres im Teil C. Wissenschaftliche Ergebnisse vor. Neben der Kurzdarstellung der wissenschaftlichen Inhalte wird zu jedem Vorhaben eine tabellarische Übersicht angeboten, die die aktuellen Daten des Projekts enthält. Spezielle Angaben zu den einzelnen quantitativen Parametern (*) können in den entsprechenden Tabellen der anderen Kapitel nachgesehen werden.

Schwerpunkt 1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn (MM.JJ)	Projektende (MM.JJ)
Schu1/001/04	Schulze-Bahr / Etzrodt	Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung	Innere Medizin C, LfA	06.04	12.06
Mü1/021/04	Müller / Schmitz	Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse	Pharmakologie u. Toxikologie	06.04	12.06
Ko1/031/04	Kopka / Schäfers	Molekulare Bildgebung der Apoptose in vivo durch SPECT- und PET-kompatible kleinmolekulare Caspaseinhibitoren	Nuklearmedizin	06.04	12.06
Ku1/040/04	Kuhn	Mechanismen und Bedeutung der Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A, für die Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz	Pharmakologie u. Toxikologie	06.04	12.06
The1/068/04	Theilmeier / Van Aken	Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie – Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen	Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin	06.04	12.06
Ki1/099/04	Kirchhof / Wichter	Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für Pumpfunktion und Arrhythmien bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung	Innere Medizin C, Kardiologie / Angiologie	06.04	12.06
Bo1/101/04	Boknik / Gergs / Neumann	Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5	Pharmakologie u. Toxikologie	06.04	12.06

Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn (MM.JJ)	Projektende (MM.JJ)
Schae2/004/04	Schaefer / Schaefer / Echtermeyer	Pathogenetische Bedeutung von Proteoglycanen bei Glomerulosklerose und obstruktiver Nephropathie	Innere Medizin D, Physiologische Chemie	06.01	12.05
Vest2/006/04	Vestweber	Ist CD99 ein neuer potentieller Zelladhäsionsmechanismus für die Extravasation von Leukozyten in vivo?	Institut für Zellbiologie (ZMBE)	06.04	12.06
Schl2/008/04	Schlatter / Gabriëls	Pathophysiologie und zelluläre Mechanismen tubulärer Transportstörungen nach Nierentransplantation	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	06.01	12.04
Na2/009/04	Nacken	Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung	Exp. Dermatologie	06.04	12.06
Kul2/016/04	Kulms / Schwarz	Molekulare Mechanismen der UV-induzierten Apoptose	Hautklinik	06.01	12.04
Kess2/023/04	Kessler / Mesters	Bedeutung hämatopoetischer Stammzellen für die postnatale Vaskulogenese bei malignen Tumoren	Innere Medizin A	06.04	12.06
Fö2/026/04	Föll / Roth	Funktionelle Charakterisierung des granulozyten-spezifischen, Calcium-bindenden Proteins S100A12	Kinderklinik, Allg. Pädiatrie	06.01	12.05
Re2/033/04	Rescher / Gerke	Aktivierung und Regulation des Formylpeptid-Rezeptors durch exogene und endogene Liganden	Med. Biochemie (ZMBE)	06.01	12.05
Ser2/041/04	Serve / Brandts	Funktionelle Relevanz von Flt3-Zielgenen in der Hämatopoese	Innere Medizin A	06.01	12.05
Hei2/042/04	Heilmann / von Eiff / Becker	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen <i>Candida</i> und <i>Staphylococcus aureus</i>	Med. Mikrobiologie	06.04	12.06
Si2/048/04	Sinha / Heilmann / Peters	Struktur-Funktions-Beziehung von <i>Staphylococcus aureus</i> -FnBP und deren Modifikation durch Pls und ClpC bei der Invasion humaner Wirtszellen	Med. Mikrobiologie	06.01	12.05
Ka2/061/04	Karch / Friedrich	Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> und intestinalen Epithelzellen	Institut für Hygiene	06.04	12.06
Lo2/065/04	Loser / Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin (IL)-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten	Hautklinik	06.04	12.06
Mül2/096/04	Müller-Tidow	Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 – Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen	Innere Medizin A	06.04	12.06
Stei2/103/04	Steinhoff / Luger	Zelluläre und molekulare Mechanismen der kutanen neurogenen Entzündung	Hautklinik	06.01	12.05
Pa2/108/04	Pavenstädt	Die Rolle von „C/EBP-homologous protein“ (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten	Innere Medizin D	06.04	12.06
Ra2/109/04	Raschke	Neue Strategien zur Therapie Implantat-assoziiierter Infektionen in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biomechanische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte	Unfall-, Hand- und Wiederherstellungs-chirurgie	06.04	12.06

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Tha3/005/04	Thanos	Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstums-assoziiierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten	Exp. Ophthalmologie, Augenheilkunde	06.04	12.06
Bro3/054/04	Brosius / Skryabin	Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen	Institut für Exp. Pathologie (ZMBE)	06.04	12.06
Küh3/064/04	Kühn	Analyse des reziproken Assembly/Disassembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1	Med. Mikrobiologie, Klin. Virologie	06.04	12.06
Kie3/071/04	Kiefer	Charakterisierung funktioneller Unterschiede zwischen residenten Mikrogliazellen und hämatogenen Markophagen in der Pathophysiologie des Hirninfarktes in vivo	Neurologie	06.01	12.05
Kne3/074/04	Knecht / Breitenstein	Dopaminerge Lernverstärkung	Neurologie	06.04	12.06
Ker3/086/04	Kerkhoff	Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose	Exp. Dermatologie	06.04	12.06

Schwerpunkt Nachwuchsförderung: Forschungsgruppen (FG)

FG2	Knecht	Hemisphärenspezialisierung für Sprache	IZKF Münster, Neurologie	06.01	05.06
FG3	Bremer	Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik	IZKF Münster, Klin. Radiologie	07.03	06.06
FG4	Engelien	Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen	IZKF Münster, Psychiatrie u. Psychotherapie	08.03	07.05 Zwischenbegutachtung
FG5	Tenbrock	Transkriptionelle Regulation von <i>CREMα</i> und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen	IZKF Münster, Allg. Kinderheilkunde	07.03	06.05 Zwischenbegutachtung

Schwerpunkt: Zentrale Projektgruppen (ZPG)

ZPG1	Sorg	Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	IZKF Münster	06.01	12.06
ZPG2	Brosius	Transgene Tiermodelle	Exp. Pathologie (ZMBE)	06.96	12.05
ZPG4a	Kirchhof	Kleintierdiagnostik – Sonographie, Echokardiographie, Telemetrie	Innere Medizin C	06.01	12.05
ZPG4b	Schäfers	Kleintierdiagnostik - PET	Nuklearmedizin	06.04	12.06

C. Wissenschaftliche Ergebnisse

1. Schwerpunkt 1 Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Teilvorhaben Schu1/001/04

Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung

E. Schulze-Bahr / D. Etzrodt

Dieses Projekt verfolgt folgende Ziele:

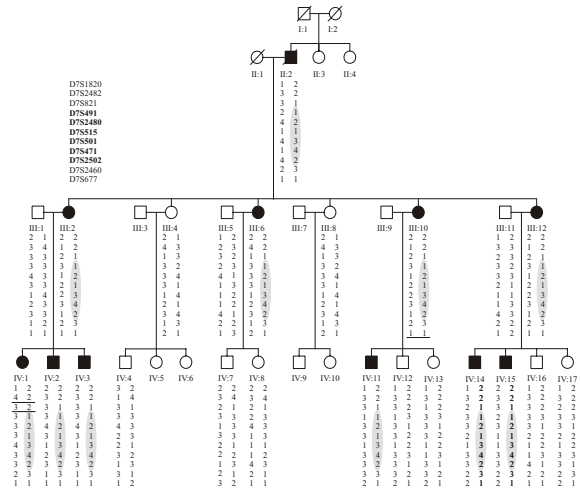
1. Untersuchung von Patienten mit sporadischer oder familiärer SND (Sinus node disease) auf Mutationen im *HCN4* Gen (pacemaker channel), welches für eine spontane Depolarisation in Schrittmacherzellen verantwortlich ist und erstellen von Genotyp-Phänotyp Beziehungen.
2. Identifizierung des verursachenden Gens für eine autosomal dominante Form der SND im Kandidatenlocus nach genomweiten Linkagemapping (Familie 1, 3 und 4).
3. Identifizierung des verursachenden Gens für eine autosomal rezessive Form der SND nach genomweiten Linkagemapping bzw. Kandidatengensuche (Familie 2).
4. Funktionelle Studien zur Charakterisierung der Gene und gefundenen Mutationen.

Derzeit werden Patienten im Rahmen der Spezialambulanz für angeborene, arrhythmogene Erkrankungen (MedC), der Herzschrittmacherambulanz und der Medizinischen Poliklinik der MedC anhand eines normierten Phänotypenbogens auf klinische Merkmale einer SND charakterisiert. Patienten aus 7 Familien mit SND wurden bisher akquiriert und auf *HCN4* sequenziert. Der Patientenscreen wird kontinuierlich fortgeführt. Desweiteren konnten zwei weitere Familien (Familie 3 und 4) aus Columbien mit autosomal dominanter SND akquiriert werden (*HCN4* negativ), deren genomweite Kopplungsanalyse in das nächste Quartal integriert wird.

Die Sequenzierung der Mehrzahl der Kandidatengene auf Chromosom7 (autosomal dominante SND) ist abgeschlossen. Die Primer wurden Intron-Exon-übergreifend entworfen und die PCR-Bedingungen wurden für alle Primerpaare etabliert und optimiert.

Bei der Familie 2 wird eine Kandidatengenanalyse mittels spezifischer Mikrosatelliten durchgeführt. In der bisherigen Arbeitsphase wurden die entsprechenden Mikrosatelliten für die potentielle Kandidatengene lokalisiert und die Mikrosatelliten-PCR etabliert. Die Analysen sind im nächsten Quartal geplant.

In den Projektablauf werden zwei weitere Kopplungsanalysen (columbianische Familie 3 und 4) integriert und damit die Arbeitsaufgaben zur Kandidatengensuche entsprechend erweitert (Sequenzierung von Kandidatengenen im Linkagebereich, Locusscreen mittels kandidatengenspezifischer Mikrosatellitenanalyse).



Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa (65%), 1 BAT Vc
Sachmittel 2004	10.000 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik C, UKM u. Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, Abt. Molekular-Kardiologie
Fachgebiet	Kardiologie, Molekularbiologie

Teilvorhaben Mü1/021/04

Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse

F.U. Müller / W. Schmitz

Es soll die kardiale Bedeutung der ATF4-vermittelten transkriptionellen Regulation an ATF4^{-/-} Mäusen untersucht werden. Dazu sollen die Hypothesen getestet werden, daß ATF4 (I) an der Regulation funktionell relevanter Zielgene im Herzen beteiligt ist, (II) von Bedeutung für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist und (III) zu Veränderungen der myokardialen Funktion und Genexpression nach chronischer β -adrenerger Stimulation bzw. Druckbelastung beiträgt. Initiale Untersuchungen sprechen dafür, dass die linksventrikuläre Funktion in ATF4-defizienten Herzen verändert ist (s. Abb. 1).

Im Einzelnen sollen Veränderungen der myokardialen Genexpression und Funktion in ATF4^{-/-} Mäusen identifiziert und miteinander korreliert werden. Neben der Untersuchung der Expression von myokardialen regulatorischen Proteinen, die bekanntermaßen im insuffizienten Herzen verändert exprimiert werden, sollen bislang unbekannte Zielgene durch Microarray-Hybridisierung nachgewiesen werden. Auf diese Weise identifizierte Kandidatengene sollen durch Real-time RT-PCR und andere Methoden validiert und durch vergleichende Messung der Expression in menschlichen insuffizienten und nicht insuffizienten Herzen hinsichtlich ihrer Relevanz überprüft werden. Im Weiteren soll die Bedeutung von ATF4 für die Regulation myokardialer Expressionsveränderungen nach chronischer β -adrenerger Stimulation bzw. Druckbelastung des Herzens untersucht werden. Dazu sollen ATF4^{-/-} Mäuse mit transgenen Mäusen gekreuzt werden, die den β_1 -Adrenozeptor herzspezifisch überexprimieren und die der menschlichen Herzinsuffizienz ähnliche Veränderungen aufweisen, und es sollen ATF^{-/-} Mäuse nach operativer Verengung der Aorta (aortic banding) untersucht werden.

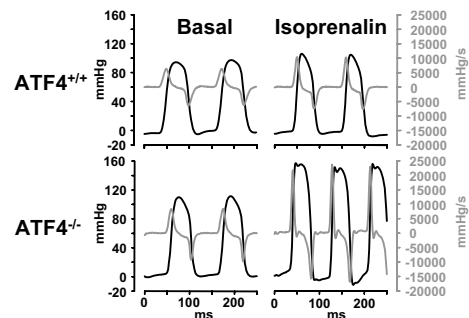


Abbildung 1: Repräsentative Originalregistrierung des linksventrikulären Druckes (LVP, schwarz) und der 1. Ableitung des LVP (dP/dt, grau) unter Basalbedingungen und nach Stimulation mit dem β -Adrenozeptor-Agonisten Isoprenalin in einer ATF4-defizienten Maus (ATF4^{-/-}) und einer Wildtyp-Kontrollmaus (ATF4^{+/+}).

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Müller FU, Lewin G, Baba HA, Boknik P, Fabritz L, Kirchhefer U, Kirchhof P, Loser K, Matus M, Neumann J, Riemann B, Schmitz W (2005) Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice. J Biol Chem 280: 6906-6914.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel 2004)

Keine Angaben.

Kooperationen

Methodische Zusammenarbeit mit Teilprojekten Ko1/031/04 (Kopka / Schäfers), Ku1/040/04 (Kuhn) sowie mit den Zentralen Projektgruppen Integrierte funktionelle Genomik und Kleintierdiagnostik des IZKF.

Kooperation mit Univ.-Prof. Dr. med. Hans H. Scheld, Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des UKM: Gewebeproben menschlicher Herzen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1 (laufend)
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, MU 1376 / 10-1 u. 10-2	128.025 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2
Sachmittel 2004	8.000 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Fachgebiet	Pharmakologie

Teilvorhaben Ko1/031/04

Molekulare Bildgebung der Apoptose in vivo durch SPECT- und PET-kompatible kleinmolekulare Caspaseinhibitoren

K. Kopka / M. Schäfers

Eine nicht-invasive *in vivo*-Detektion von Apoptose mittels szintigraphischer Verfahren ist bislang lediglich durch radioaktiv markiertes Annexin V (z.B. ^{99m}Tc -Annexin V) möglich, welches an externalisiertes Phosphatidylserin (PS) bindet. Dieses wird bei unterschiedlichem zellulären Stress exprimiert und ist daher kein spezifisches Apoptosesignal. Hingegen sind Caspasen (Cysteinyll aspartate-specific proteases) apoptotische Proteasen, die die gemeinsame Endstrecke aller apoptotischen Wege darstellen. Das Ziel dieses Projekts ist die Synthese von kleinmolekularen nicht-peptidischen Caspaseinhibitoren, die sich als Caspase bindende Radioliganden (CbR) für das *in vivo*-Imaging der Apoptose mittels SPECT und PET eignen. Durch chemische Modifikationen der Substanzklasse der 5-Pyrrolidinyll-sulfonylisatine werden CbR für variable Radiomarkierungen mit SPECT- (z.B. I-123) und PET-Nukliden (z.B. C-11, F-18) ohne Verlust ihres Caspase-bindenden Potentials zugänglich gemacht. Der Caspaseinhibitor (S)-1-Methyl-5-[1-(2-phenoxyethylpyrrolidinyl)sulfonyl]isatin ($K_{i(\text{app})}(\text{Caspase-3}) = 124 \text{ nM}$) konnte kürzlich erstmals im PET-Labor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin authentisch durch $[^{11}\text{C}]$ Methylierung radiomarkiert werden ($[1\text{-methyl-}^{11}\text{C}]\text{-CbR}$: $T_{1/2, \text{phys.}} = 20 \text{ min}$) (Faust, Kopka et al., J Labelled Compd Radiopharm, submitted).

Die Evaluierung weiterer Zielkandidaten *in vitro* erfolgt an Hand von Caspaseaktivitätsassays (*structure activity relationships*), während ihre biologische Aktivität *in vitro* in zellulären Apoptoseassays überprüft wird. Dazu werden verschiedene potentielle nicht-radioaktive CbR an Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) getestet. HUVEC werden mit verschiedenen Konzentrationen (1 μM , 10 μM , 50 μM , 100 μM) der entsprechenden CbR inkubiert und Apoptose durch Wachstumsfaktorentzug für 8 h induziert. Mittels Westernblot-Analyse wird die Aktivität von Caspase-3 überprüft. Ergänzend wird parallel die Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP)-Anwesenheit überprüft. PARP ist als Substrat für Caspase-3 ein geeigneter Indikator für die Caspase-3-Aktivität. Als Kontrolle für die Apoptose-Inhibierung wird der pseudopeptidische Pan-Caspaseinhibitor Z-VAD-fmk (50 μM) verwendet.

SPECT- sowie Kleintier-PET-Studien zur Erprobung des nicht-invasiven Bildgebungspotentials ausgewählter CbR sollen in tierexperimentellen Modellen der Apoptose (ab 2006) durchgeführt werden (Myokardischämie/Reperusionsmodell in der Maus (IZKF Projekt The1/068/04); Ewingtumor-Xenograftmodell der Maus (Dr. Könemann, Strahlentherapie, UK Münster; herz-spezifische Survivin-defiziente Maus (Prof. Dr. B. Levkau, Zentrum für Innere Medizin, UK Essen).

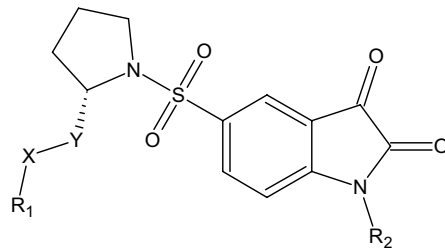


Abbildung 1: Ein 5-Pyrrolidinylsulfonylisatin als Leitstruktur zur Entwicklung eines Caspase bindenden Radioliganden (CbR).

Insgesamt soll ein neues nuklearmedizinisches Verfahren für die exklusive *in vivo*-Bildgebung von Apoptose geschaffen werden.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Keine Angaben.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Wagner S, Kopka K, Law M, Riemann B, Pike VW, Schober O, Schäfers M (2004) Synthesis and first in vivo evaluation of new selective high affinity β_1 -adrenoceptor radioligands for SPECT based in ICI 89,406. *Bioorg Med Chem* 12: 4117-4132. [IF 2.185]

Vahlhaus C, Bruns H-J, Stypmann J, Tjan T D T, Janssen F, Schäfers M, Scheld H, Schober O, Breithardt G, Wichter T (2004) Direct epicardial mapping predicts the recovery of left ventricular dysfunction in chronic ischemic myocardium. *Eur Heart J* 25: 151-157. [IF 5.997]

Schmid C, Etz C, Welp H, Rothenburger M, Reinecke H, Schäfers M, Schmidt Ch, Scheld HH (2004) Clinical situations demanding weaning from long-term ventricular assist devices. *Eur J Cardiothor Surg* 26: 730-735. [IF 1.465]

Schäfers M, Stypmann J, Wilhelm MJ, Stegger L, Kies P, Hermann S, Schmidt C, Breithardt G, Scheld HH, Schober O (2004) Functional changes after partial left ventriculectomy and mitral valve repair assessed by gated perfusion SPECT. *J Nucl Med* 45: 1605-1610. [IF 4.899]

Schäfers M, Riemann B, Kopka K, Breyholz HJ, Wagner S, Schäfers KP, Law MP, Schober O, Levkau B (2004) Scintigraphic imaging of matrix metalloproteinase activity in the arterial wall in vivo. *Circulation* 109: 2554-2559. [IF 11.164]

Schäfers KP, Larmann J, Stypmann J, Theilmeier G, Schäfers M (2004) High resolution positron emission tomography to image myocardial infarction in a mouse. *Nuklearmedizin* 43: N6-N7. [IF 1.849]

Riemann B, Könemann S, Pöpping D, Kopka K, Weckesser M, Willich N, Schober O (2004) Early effects of irradiation on $[^{123}\text{I}]\text{-IMT}$ and $[^{18}\text{F}]\text{-FDG}$ uptake in rat C6 glioma cells. *Strahlenther Onkol* 180: 431-438. [IF 2.634]

Levkau B, Hermann S, Theilmeier G, van der Giet M, Chun J, Schober O, Schäfers M (2004) HDL stimulates myocardial perfusion in vivo. *Circulation* 110: 3355-3359. [IF 11.164]

Kopka K, Breyholz HJ, Wagner S, Law MP, Riemann B, Schröder S, Trub M, Guilbert B, Levkau B, Schober O, Schäfers M (2004) Synthesis and preliminary biological evaluation of new radioiodinated MMP inhibitors for imaging MMP activity in vivo. *Nucl Med Biol* 31: 257-267. [IF 2.000]

Kies P, Wichter T, Schäfers M, Paul M, Schäfers KP, Eckardt L, Stegger L, Schulze-Bahr E, Rimoldi O, Breithardt G, Schober O, Camici PG (2004) Abnormal myocardial pre-synaptic norepinephrine recycling in patients with the Brugada syndrome. *Circulation* 110: 3017-3022. [IF 11.164]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1 (laufend)
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	2 BAT IIa/2	
Sachmittel 2004	20.250 €	
Förderdauer	6/2004 – 12/2006	
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.	
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin	
Fachgebiet	Radiopharmazeutische Chemie, Nuklearmedizin	



PET-Labor der Klinik für Nuklearmedizin

Kooperationen

ZPG4b (Michael Schäfers):

Das Teilprojekt Ko1/031/04 profitiert direkt von der Zentralen Projektgruppe 4b (Michael Schäfers), die das hochauflösende Kleintier-PET-Gerät quadHIDAC zur Untersuchung PET-kompatibler Radiotracer in murinen tierexperimentellen Modellen zur Verfügung stellt. Im Jahr 2006 sollen ausgewählte, vielversprechende C-11- oder F-18-markierte Ziel-CbR aus dem Teilprojekt Ko1/031/04 in *in vivo*-Mausmodellen, in denen Apoptose eine Rolle spielt, evaluiert werden.

The1/068/04 (Gregor Theilmeier):

Als eines der in Frage kommenden murinen tierexperimentellen Modelle bietet sich das kardiale Ischämie/Reperusionsmodell in der Maus an. Dieses wird von der Arbeitsgruppe Gregor Theilmeier (The1/068/04) dem Teilprojekt Ko1/031/04 zur Bewertung apoptotischen Gewebes im reperfundierten Myokardareal zur Verfügung gestellt werden.

FoGr3 (Christoph Bremer):

Langfristig ist eine Vernetzung des Teilprojekts Ko1/031/04 mit der Forschungsgruppe 3 (Christoph Bremer) vorgesehen. Die gewählte nichtpeptidische Leitstruktur der 5-Pyrrolidinylsulfonylisatine bietet sich nicht nur für eine Markierung mit den nuklearmedizinisch relevanten Radionukliden an (u.a. I-123, C-11, F-18) (*Radiolabeling*), sondern sollte auch eine strukturelle Modifizierung zur Markierung mit Fluorochromen gestatten (*Fluoreszenzlabeling*). Fluoreszenzmarkierte targetspezifische (d.h. in FoGr3 tumorspezifische) Verbindungen, so auch entsprechende Caspase-bindende Modelltracer (optische Kontrastmittel), sollten neben der szintigrafischen Anwendung auch in der optischen Bildgebung in Zukunft einsetzbar sein.

Teilvorhaben Ku1/040/04

Mechanismen und Bedeutung der Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A, für die Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz

M. Kuhn

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) hat nicht nur wichtige endokrine Funktionen zur Blutdruckregulation, sondern auch lokale, inhibitorische Effekte auf Zellwachstum im Herzen. Sowohl die endokrinen als auch die kardialen Effekte von ANP werden durch Aktivierung des Guanylyl Cyclase-A (GC-A) Rezeptors und nachfolgende Anstiege des intrazellulären Signalträgers cGMP mediert. In dem vorliegenden Projekt werden zum einen die molekularen Mechanismen charakterisiert, welche zu verminderter Stimulierbarkeit des GC-A – Rezeptors im menschlichen Herzen führen können (Desensibilisierung durch Dephosphorylierung) (A), und zum anderen die zellulären und molekularen Veränderungen welche bei einem Verlust der lokalen, myokardialen ANP-Effekte letztlich zu Herzhypertrophie führen können (B).

(A) In Kooperation mit der Firma nanoTools versuchen wir, spezifische monoklonale Antikörper (mAB) gegen phosphorylierte und dephosphorylierte Epitope der GC-A (für den Nachweis der homologen sowie heterologen Desensibilisierung mittels Western-Blotting und Immunhistochemie) herzustellen. Zur Testung dieser mAB haben wir den GC-A – Rezeptor in kultivierten humanen 293-Nierenepithelzellen exprimiert. Die Stimulierbarkeit der GC-A sowie ihre homologe Desensibilisierung nach Inkubation der Zellen mit 100 nM ANP wurden durch einen Guanylyl-Cyclase-Aktivitätsassay überprüft. Western-Blot-Analysen mit einem polyclonalen anti-GC-A AB (welcher nicht zwischen phosphorylierter/dephosphorylierter GC-A unterscheiden kann) zeigten, dass der durch ANP induzierte GC-A - Aktivitätsverlust nicht mit verminderter Proteinexpression einhergeht und demnach tatsächlich durch posttranslationale Modifikationen des Rezeptors verursacht wird. Leider war die Immunisierung von Mäusen mit zwei verschiedenen phospho/dephospho-Epitopen der GC-A bislang nicht erfolgreich. Die Testung der erhaltenen Seren (Western-Blot-Analysen an Proteinextrakten aus Zellmembranen von GC-A- vs Vektor-transfizierten 293 Zellen) zeigte nur unspezifische Immunreaktionen. Für 2005 sind weitere Peptidsynthesen und Immunisierungen geplant.

(B) Fluorimetrische Messungen mittels BCECF und Indo-1 an isolierten ventrikulären Kardiomyozyten von Mäusen mit globaler (GC-A KO) oder mit konditioneller, herzspezifischer Deletion des GC-A – Rezeptors (CM GC-A KO) zeigten, daß der chronische Verlust der ANP/GC-A – Effekte im Herzen eine erhöhte Aktivität des Na^+/H^+ -Austauschers (NHE-1) und Alkalinisierung des intrazellulären pH

(pH_i) zur Folge hat. Ersteres führt, wahrscheinlich vermittelt durch den $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Austauscher (NCX), zu Anstiegen der zytosolischen freien $[\text{Ca}^{2+}]$ in Kardiomyozyten. mRNA und proteinchemische Analysen belegen weiterhin, dass diese Veränderungen, Ca^{2+} /Calmodulin – mediert, zur Aktivierung der Phosphatase Calcineurin, und der Ca^{2+} /Calmodulin-abhängigen Protein Kinase II (CaMKII) führen (Western-Blot-Analysen zur Expression und Autophosphorylierung der CaMKII, zur CaMKII-vermittelten Phosphorylierung von Phospholamban und zur Calcineurin-vermittelten Dephosphorylierung des Transkriptionsfaktors NFAT; Northern-Blot-Analysen zur Calcineurin-modulierten Expression von MCIP1.4). Beide Signalwege (Calcineurin, CaMKII) können bekannterweise das Wachstum der Kardiomyozyten aktivieren. Chronische orale Behandlung von GC-A KO Mäusen mit dem spezifischen NHE-1 Inhibitor Cariporid führte zu vollständiger Normalisierung des pH_i und der Ca^{2+} -Transienten in Kardiomyozyten sowie zu deutlicher Regression der Herzhypertrophie bei persistierender arterieller Hypertonie. Erstaunlicherweise blieb die kardiale Calcineurin-Aktivität trotz Cariporid-Behandlung gesteigert, während die Expression und Aktivität der CaMKII zurückging. Wir schliessen daraus, daß NHE-1 - getriggerte Anstiege des pH_i sowie die Ca^{2+} /Calmodulin-vermittelte Aktivierung der CaMKII (ko)kausal an der Herzhypertrophie von GC-A KO und CM GC-A KO Tieren beteiligt sind. Zwei Manuskripte zu diesen Beobachtungen wurden 2005 eingereicht und befinden sich in externer Begutachtung.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Kuhn M, Voß M, Mitko M, Stypmann J, Schmid C, Kawaguchi N, Grabelius F, Baba HA (2004) Hemodynamic unloading by left ventricular assist device reverses altered cardiac gene expression and function of atrial natriuretic peptide and receptors in end-stage heart failure. *Cardiovasc Res*, 64:308-314. [IF 5.2]

Sabrane K, Kruse MN, Fabritz L, Zetsche B, Mitko D, Skryabin BV, Zwiener M, Baba HA, Yanagisawa M, Kuhn M (2005) Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide. *J Clin Invest*, in press. [IF 14.1]

Übersichtsartikel

Kuhn M (2005) Physiology of natriuretic peptides: insights from genetically modified mice. *Peptides*, Invited review, in press. [IF 2.44]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

Kooperationen

Mit Prof. E. Schlatter und Dr. A. Velic (TP SCHL 2/008/04): Bestimmung des intrazellulären pH an isolierten adulten Kardiomyozyten (fluorimetrische Messungen).

Mit Dr. L. Fabritz (TP KI 1/099/04): Doppler-echokardiographische Charakterisierung der Herzen von Mäusen mit globaler, herzspezifischer oder endothelspezifischer Deletion der GC-A.

Mit Dr. B.V. Skryabin (TP BRO 3/054/04): Southern-Blot-Analysen zur Genotypisierung (s.o. Sabrane et al., in press).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Berufungen		1
IZKF Publikationen '04		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 StHK
Sachmittel 2004	10.500 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006 #
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Weitere 5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Fachgebiet	Kardiovaskuläre Pharmakologie, Physiologie

vermutlich vorzeitige Beendigung des Forschungsvorhabens im IZKF durch Berufung der Projektleiterin nach Würzburg im Jahr 2004.

Teilvorhaben The1/068/04

Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie – Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen

G. Theilmeier / H. van Aken

TMLeD und WT-Mäuse wurden dem CPR-Modell unterzogen. Es ergab sich eine unterschiedliche Wahrscheinlichkeit für TMLeD-Mäuse, einen spontanen Kreislauf nach Herzstillstand aufzubauen (Abb.1). 24h nach Herzstillstand war durch realtime RT-PCR eine vermehrte ICAM-Induktion nach CPR in WT und TMLeD-Mäusen zu verzeichnen. Ein Unterschied zwischen den Genotypen ergab sich entgegen unseren Erwartungen jedoch nicht. Das gilt ebenso für die Leber, Nieren und neurologische Funktion. Allerdings lässt sich, wie in unseren Vorarbeiten dargestellt, eine im Vergleich zu WT vermehrte ICAM-Expression auf Proteinebene im Westernblot nachweisen, sowohl vor als auch nach CPR. Der Ursache für ein im Rahmen dieser Untersuchungen festgestelltes unterschiedliches Molekulargewicht des Proteins im Herzen im Vergleich zu Leber und Niere wird derzeit durch differenzierte Deglykosylierungsversuche nachgegangen. Der pro-inflammatorische Phänotyp der TMLeD-Maus könnte demnach auch auf ein unterschiedliches post-translationales Processing von ICAM zurückzuführen sein.

Zur Phänotypisierung der TMLeD-Maus im Myokardischämie/Reperusionsmodell wurde die Technik der hydrodynamischen Transfektion in unserem Labor etabliert. Dazu wurde die TM-Lektindomäne oder ihre reverse Sequenz in einen Expressionsvektor unter der Kontrolle des SV40-Promotors kloniert. 100 µg DNA werden in 2 ml Wasser über einen Schwanzve-

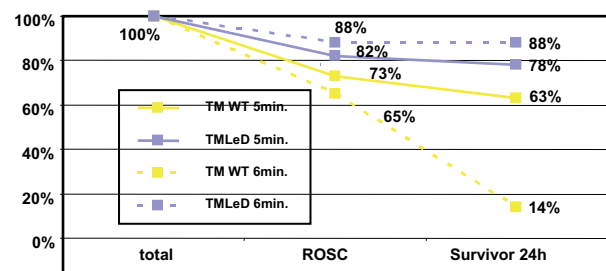


Abbildung 1: Thrombomodulin Lektindomänen-defiziente (TMLeD) oder Wildtypmäuse (WT) wurden einem 5 (n= 60; p=NS vs WT) oder 6 Minuten (n=36, p<0.05) dauernden Herzstillstand (CA) unterzogen und anschließend reanimiert. Die TMLeD-Mäuse zeigten nach der längeren Hypoxämie eine signifikant grössere Wahrscheinlichkeit, nach dem CA wieder einen spontanen Kreislauf (ROSC) zu erlangen. Und die ersten 24h zu überleben. Diese Beobachtung liess sich mit einer veränderten Sensitivität gegenüber einer Hypoxämie des kardiovaskulären Systems vereinbaren.

nenkatheter innerhalb von 5 Sekunden intravenös injiziert.

Diese Technik führt innerhalb von 24 Stunden zu einer Überexpression von TMLeD in der Leber und der Lunge der Tiere. Die erhobenen Daten müssen noch ausgewertet werden. Wir haben eine umfangreiche Serie von Mäusen dem MI/R-Protokoll unterzogen und die Herzen nach 72h für die Gewinnung von RNA entnommen. An dieser RNA soll die Expression von ICAM-1, SMAD6, Prolylhydroxylase und Kollagen I mittels rtPCR quantifiziert werden. Diese Untersuchungen sind im Gange. Um die vermehrte Kollagen-deposition in TMLeD-Mäusen 7d nach MI/R, die wir in Siriusrot-Färbungen beobachtet hatten, zu erhärten, wurde darüberhinaus in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Frau Dr. D. Seidler in der Physiologischen Chemie an Herzen von TMLeD und WT-Mäusen ein limitierter Pepsin-Verdau mit anschlies-

sender SDS-PAGE durchgeführt. In der Densitometrie findet sich in den TML_{ED}-Mäusen eine vermehrte Kollagen I-Deposition. In Zusammenarbeit mit der ZPG Mikro-PET wurden TML_{ED} und WT-Mäuse vor und 24 und 96h nach MI/R einer 18F-DG-PET-Untersuchung zugeführt, in der aber aufgrund der relativ kleinen Infarkte kein signifikanter Unterschied festzustellen war. Nach der VALIDierung von AnnexinV als Apoptose-Marker und der Etablierung des NH₄-Targets zur Quantifizierung des myokardialen Blutflusses sollen diese Untersuchungen fortgesetzt werden. Für die GENexpressionsanalytik sind heterozygote Brutpaare etabliert worden und die homozygoten Nachkommen sind dem MI/R-Protokoll unterzogen worden. Die Mäuse sind ebenfalls vor und nach OP einem FDG-PET unterzogen worden, um den Perfusionsdefekt zu verifizieren. Die Mikro-Array und Subtraktionshybridisierungs-Untersuchungen werden sich in den nächsten Monaten anschliessen. Das Hefe-2-Hybrid-System zur Identifikation von TML_{ED}-Liganden ist bislang nicht zum IENSatz gekommen, da das in vitro-read-out_System (cytosolische Calcium-Transiente) noch nicht die ausreichende Reife für Screening-Untersuchungen von Kandidaten-Molekülen hat. Dieser Projektteil soll im laufenden Förderungsjahr mit Priorität entwickelt werden.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Levkau B, Hermann S., Theilmeier G, van der Giet M, Chun J, Schober O, Schäfers M. HDL stimulates myocardial perfusion *in vivo*. Circulation, 2004; 110: 3355-9.

Schäfers K, Larmann J, Stypmann J, Theilmeier G, Schober O, Schäfers M. High Resolution positron emission tomography to image myocardial infarction in a mouse. Nuklearmedizin, 2004; 1: N6.

Kooperationen

Projekt Echtermeyer - Rolle von Syndecan für die myokardiale Wundheilung.

ZPG 4b: M. Schäfers - Mikro-PET zur Phänotypisierung der TML_{ED}-Maus. Für die Entwicklung von neuen PET-Targets werden laufend operative Tiermodelle zur Verfügung gestellt.

Schäfers K, Larmann J, Stypmann J, Theilmeier G, Schober O, Schäfers M. High Resolution positron emission tomography to image myocardial infarction in a mouse. Nuklearmedizin, 2004; 1: N6.

FoGr3 C. Bremer -Nachwuchsgruppe optisches Imaging - Entwicklung optischer Imaging-Strategien zur Detektion des Traffickings von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in infarziertes Myokard.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vb
Sachmittel 2004	14.500 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	K. A.
Beteiligte Institutionen	Exp-ANIT Entzündung, Klinik u. Poliklinik für Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin
Fachgebiet	Kardiovaskuläre Medizin, Anästhesiologie

Teilvorhaben Ki1/099/04

Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für Pumpfunktion und Arrhythmien bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung

P. Kirchhof / T. Wichter

Hypothese: Eine genetisch determinierte Dysfunktion der Zell-Zell-Kontakte durch veränderte oder veränderte exprimierte Zytoskelett-Proteine kann über eine maladaptive Antwort auf myokardiale Dehnungsreize oder catecholaminerge Provokation zum Verlust von Zellkontakten mit nachfolgender Apoptose und Arrhythmie neigung führen. Die Hypothese wird durch die klinische Beobachtung einer häufigen ARVC-Manifestation bei Leistungssportlern sowie durch Befunde zur adrenergen Dysfunktion bei ARVC unterstützt und erklärt auch die vorwiegend rechtsventrikuläre Manifestation der ARVC, da die freie rechtsventrikuläre Wand besonders starken Dehnungsreizen ausgesetzt ist.

Ziele: Physiologische und funktionelle kardiale Phänotypisierung von heterozygot Plakoglobin-defizienten Mäusen, Identifikation von Arrhythmiemechanismen, strukturellen Veränderungen sowie biochemischer Korrelate.

Bisherige Ergebnisse: 1. Heterozygot Plakoglobin-defiziente Mäuse entwickeln im Alter (>40 Wochen) einen Phänotyp der ARVC mit Vergrößerung der rechten Herzkammer (Echo, PET) und rechtsventrikulärer Funktionsstörung (Doppler-Echokardiographie). Zusätzlich besteht im Alter eine Neigung zu spontanen Kammer tachykardien im isolierten Herzen nach AV-Block.

2. Jüngere Tiere (12 Wochen und 24 Wochen alt) weisen noch keine Veränderungen auf (kein Unterschied in der rechtsventrikulären Größe und Funktion, keine Neigung zu Arrhythmien).

3. Ausdauertraining scheint die Ausbildung des Phänotyps zu beschleunigen: Nach 8 Wochen täglichem Gruppenschwimmen findet sich im Alter von 6 Monaten eine vergleichbare Vergrößerung der rechten Herzkammer und eine Neigung zu Kammer tachykardien in Plakoglobin +/- Tieren wie sie im Spontanverlauf erst im Alter von > 40 Wochen auftritt.

Weiteres Vorgehen:

1. Histomorphologische Untersuchungen inklusive Apoptose assays und Expressionsanalysen/Proteomics. Eine In-vivo-Untersuchung der autonomen Innervation bei Plakoglobin +/- Tieren ist im Rahmen der SFB-Initiative 656 (MoBil) geplant.

2. Auswertung der Aktionspotentialdaten und der Aktivierungszeitmessungen sowie Analysen des Ursprungs der Kammer tachykardien in alten und trainierten Plakoglobin-defizienten Tieren.

3. Elektrophysiologische Daten von 12 Patienten mit ARVC (incl. Aktionspotentialsmessungen) liegen vor und werden ausgewertet.



Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hypothese, die diesem Projekt zugrunde liegt. Das Zusammenwirken von genetischer Prädisposition mit Schwächung der mechanischen Verbindungen zwischen den Myozyten (in unserem Modell: heterozygote Plakoglobin-Defizienz), chronischer Dehnung insbesondere der rechten Herzkammer und autonomer modulierender Faktoren führt zur Ausbildung einer ARVC, die sich als Neigung zu Kammer tachykardien und als rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung äußert. Details der Daten, auf denen diese Hypothese beruht, finden sich im Anhang.

4. Korrelation der Beobachtungen im experimentellen Modell (EKG-Veränderungen etc) mit klinischen Daten aus dem Münsteraner Patientenkollektiv.

5. Ein Anschlussantrag (DFG-Einzelantrag, in Vorbereitung) soll erlauben, die Auswirkungen von therapeutischen Interventionen auf die Ausbildung einer ARVC in diesem Modell zu untersuchen. Dies könnte ein neues therapeutisches Paradigma für Patienten mit der Erkrankung begründen.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bisher keine.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Fabritz L, Kirchhof P, Fortmüller L, Auchampach J, Baba H, Schmitz W, Breithardt G, Neumann J, Boknik P (2004) Gene dose-dependent atrial arrhythmias, heart block and atrial brady-cardiomyopathy in mice overexpressing the A3-adenosine receptor. *Cardiovasc Res* 62: 500-508. [IF²⁰⁰³ 5,164]

Kirchhof P, Fabritz CL, Begrow F, Kilic A, Breithardt G, Kuhn M (2004) Ventricular arrhythmias, increased cardiac calmodulin kinase II expression, and altered repolarization kinetics in ANP-receptor deficient mice. *J Mol Cell Cardiol* 36: 691-700. [IF²⁰⁰³ 4,954]

Kirchhof P, Zellerhoff S, Mönig G, Schulze-Bahr E (2004) Pauses after burst pacing provoke afterdepolarizations and torsades de pointes in a patient with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 1: 720-723. [noch kein IF]

Kirchhof P, Engelen M, Franz M, Wasmer K, Ribbing M, Breithardt G, Haverkamp W, Eckardt L (2005) Electrophysiological effects of flecainide and sotalol in the human atrium during persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 100: 112-120. [IF²⁰⁰³ 2,993]

Kooperationen

Enge Kooperation mit ZPG4a und ZPG4b. Kooperationen innerhalb der SFB-Initiative 656 (MoBiI).

Kooperation mit Prof. Bodo Levkau, Institut für Pathophysiologie, Universität Essen bei der Darstellung von Apoptose ex vivo und histo-morphologischen Befunden.

Kooperation mit Prof. Patricia Ruiz, Center for Cardiovascular Research, Charié, Universitätsmedizin Berlin und Mitarbeitern bei der Zucht der Plakoglobin-defizienten Tiere und bei Expressionsanalysen.

Beteiligung an der Beantragung der SFB-Initiative

656 „MoBiI“: Die Leiter des IZKF-Projekts sind Teilprojektleiter in dieser SFB-Initiative (Teilprojekte A5 (PK) und C3 (TW)). Zusätzlich arbeitet PK im „writing committee“ der SFB-Initiative mit. Die Plakoglobin-defiziente Maus aus diesem IZKF-Projekt dient als Modell für die Etablierung neuer Techniken des molecular imaging, insbesondere im Bereich der autonomen Innervation des Herzens. Die SFB-Initiative 656 steht am 15. und 16. März 2005 zur Begutachtung an.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	BMBF (NGFN-2, Cardiovasc. Net)	30.000 €
Preise		N.D.

Teilvorhaben Bo1/101/04

Charakterisierung eines transgenen Tiemo- dells mit Überexpression der Protein- phosphatase 5

P. Boknik / U. Gergs / J. Neumann

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

1. PP5 kann *in vitro* regulatorische Phosphoproteine des Herzens dephosphorylieren.
2. Die Überexpression der PP5 verändert den Phosphorylierungszustand myokardialer regulatorischer Phosphoproteine *in vivo*.

Kirchhof P, Mönnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, Böcker D (2005) A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). Eur Heart J, in press. [IF²⁰⁰³ 5,997]

Wichter T, Paul M, Wollmann C, Acil T, Gerdas P, Ashraf O, Tjan TD, Soeparwata R, Block M, Borggreffe M, Scheld HH, Breithardt G, Bocker D (2004) Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. Circulation 109: 1503-1508. [IF²⁰⁰³ 11,164]

Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, Macrae CA, Peters S, Grossmann KS, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L (2004) Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Nat Genet 36: 1162-1164. [IF²⁰⁰³ 26,494]

Basso C, Wichter T, Danieli GA, Corrado D, Czarnowska E, Fontaine G, McKenna WJ, Nava A, Protonotarios N, Antoniadis L, Wlodarska K, D'Alessi F, Thiene G (2004) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Clinical registry and database, evaluation of therapies, pathology registry, DNA banking. Eur Heart J 25: 531-534. [IF²⁰⁰³ 5,997]

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 IVb
Sachmittel 2004	9.700 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Mind. 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie und Angiologie
Fachgebiet	Kardiologie

3. Die Überexpression der PP5 beeinflusst die Kontraktilität und/oder den Herzrhythmus.
4. Das Ausmaß und/oder die zeitliche Entwicklung einer Herzhypertrophie und Herzrhythmusstörungen unter Belastung sind bei PP5-überexprimierenden Tieren verändert.
5. Die Gen-Transkription/Expression ist bei PP5-überexprimierenden Tieren unter Basalbedingungen und/oder unter Belastung verändert.
6. Die Expression und/oder die Aktivität der PP5 sind in Proben aus insuffizienten menschlichen Herzen verändert.

Die Untersuchungen sollen an transgenen PP5-überexprimierenden Mäusen und an explantierten menschlichen Herzen durchgeführt werden. Die methodischen Ansätze umfassen die physiologische und elektrophysiologische Charakterisierung der transgenen Tierlinien.

Im Einzelnen handelt es sich um Experimente am Ganztier *in vivo*, bzw. *in situ*, an isolierten Organen, bzw. Präparaten sowie an isolierten Kardiomyozyten. Einen weiteren Schwerpunkt stellt die Untersuchung der Expression myokardialer regulatorischer Proteine dar. Darüber hinaus wird die Proteinphosphorylierung untersucht, um Aufschlüsse über die funktionellen Auswirkungen einer veränderten PP5-Expression auf subzellulärer Ebene zu erhalten. Ergänzend werden *in vitro* Studien zur Identifizierung möglicher myokardialer Substrate mittels bakteriell exprimierter rekombinanter PP5 durchgeführt. Die Experimente an explantierten menschlichen Herzen konzentrieren sich vor allem auf eine vergleichende Untersuchung der Expression (Western und Northern Blotting) und Aktivität der PP5 in Proben aus insuffizienten und nicht-insuffizienten Herzen.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Christ T, Boknik P, Wöhrl S, Wettwer E, Graf EM, Bosch RF, Knaut M, Schmitz W, Ravens U, Dobrev D (2004). L-type Ca^{2+} current downregulation in chronic human atrial fibrillation is associated with increased activity of protein phosphatases. *Circulation* 110: 2651-2657. [IF²⁰⁰³ 11.164]

Fabritz L, Kirchhof P, Fortmüller L, Auchampach JA, Baba HA, Breithardt G, Neumann J, Boknik P, Schmitz W (2004). Gene dose-dependent atrial arrhythmias, heart block, and brady-cardiomyopathy in mice overexpressing A_3 adenosine receptors. *Cardiovasc Res* 62: 500-508. [IF²⁰⁰³ 5.164]

Gergs U, Boknik P, Buchwalow I, Fabritz L, Matus M, Justus I, Hanske G, Schmitz W, Neumann J (2004). Overexpression of the catalytic subunit of protein phosphatase 2A impairs cardiac function. *J Biol Chem* 279: 40827-40834. [IF²⁰⁰³ 6.482]

Kirchhefer U, Baba HA, Hanske G, Jones LR, Kirchhof P, Schmitz W, Neumann J (2004). Age-dependent biochemical and contractile properties in atrium of transgenic mice overexpressing junctin. *Am J Physiol* 287: H2216-H2225. [IF²⁰⁰³ 3.658]

Müller FU, Lewin G, Baba HA, Boknik P, Fabritz L, Kirchhefer U, Kirchhof P, Loser K, Matus M, Neumann J, Riemann B, Schmitz W (2005). Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice. *J Biol Chem* 280: 6906-6914. [IF²⁰⁰³ 6.482]

Kooperationen

Methodische und inhaltliche Zusammenarbeit mit dem Teilprojekt Ku1/040/04 (Kuhn):

- Signaltransduktion des ANP-Rezeptors und
- Belastungs-induzierte Hypertrophie.

Zentrale Projektgruppe 1 „Integrierte funktionelle Genomik“ (IFG):

- Gene-Chip-Analysen

Zentrale Projektgruppe 4a „Kleintierdiagnostik“:

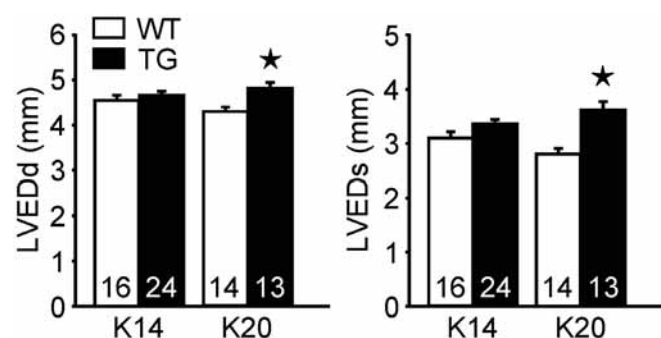
- nicht-invasive Erfassung der kardialen Morphologie und Pumpfunktion
- elektrophysiologische Phänotypisierung

Abbildung 1:

Linksventrikulärer enddiastolischer (LVEDd) und endsystolischer Durchmesser (LVEDs) bei Proteinphosphatase 5 (PP5)-überexprimierenden Tieren (TG) und bei entsprechenden Kontroll-Tieren (WT).

K14, K20: TG-Tierlinien mit schwachen, bzw. starken PP5-Überexpression

H p < 0.05 vs. WT



Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

IZKF-Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vc
Sachmittel 2004	10.000 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Fachgebiet	Pharmakologie

2. Schwerpunkt 2 Molekulare Aspekte der Entzündung

Teilvorhaben Schae2/004/04

Pathogenetische Bedeutung von Proteoglycanen bei Glomerulosklerose und obstruktiver Nephropathie

L. Schaefer / R. Schaefer / F. Echtermeyer

Glomerulosklerose und interstitielle Fibrose stellen das gemeinsame Endstadium vieler Nierenerkrankungen dar. Hierbei gelten die verschiedenen TGF- β -Isoformen als wichtige profibrotische Mediatoren. Kleine, leucinreiche Proteoglycane der extrazellulären Matrix (Biglycan, Decorin) sowie Zellmembran-assoziierte Heparansulfat-Proteoglycane (Syndecane) sind zur Bindung aller TGF- β -Isoformen befähigt und können dadurch die Zytokin-Aktivität beeinflussen. Unsere in der letzten IZKF-Förderperiode gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass Decorin neben der Modulation der TGF- β -Aktivität auch Signalvermittlungsfunktionen besitzt und dabei Apoptose, Inflammation und Matrix-Turnover in der Niere beeinflusst. Ferner fanden wir, dass BGN in Mesangialzellen durch NO reguliert wird und antiapoptotische, antiproliferative und antiadhäsive Wirkungen in diesen Zellen entfaltet. Syndecan-4-spezifische Effekte betreffen die TGF- β -1-abhängige Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten. Aufgrund dieser Ergebnisse postulieren wir, dass: 1. BGN zu zellulärem Signalling befähigt ist; 2. BGN durch eine mögliche Interaktion mit Fibrillin-1 an der Assemblierung von elastischen Fibrillen beteiligt ist; 3. BGN aufgrund seiner antiproliferativen und antiapoptotischen Wirkungen sowie Syndecane aufgrund ihrer Fähigkeit zur Bindung von TGF- β bei Nierenfibrose therapeutische Relevanz haben könnten. Folgende Teilprojekte sollen bearbeitet werden: 1. Identifizierung von BGN-spezifischen Rezeptoren auf Mesangial- und tubulären Epithelzellen; 2. Überprüfung der Konsequenzen eines ausgeschalteten *BGN*-Gens bei obstruktiver Nephropathie auf Proliferation und Apoptose renaler Zellen und auf den zellulären Signaltransfer; 3. Untersuchung der Folgen eines ausgeschalteten *BGN*-Genes auf die Expression von Fibrillin-1 und -2 an der normalen Niere sowie bei obstruktiver Nephropathie; 4. Charakterisierung des Signaltransduktionsweges von TGF- β 1 über SDC4 bei Nierenfibrose; 5. Endziel ist der Vergleich einer Therapie mit TGF- β -neutralisierenden Antikörpern vs. rekombinantem BGN bzw. DCN in der Erwartung, dass BGN und DCN über eine Reduktion der TGF- β -Aktivität hinaus zusätzliche antiinflammatorische und antifibrotische Wirkungen entfalten können.

Kooperationen

Mit den Forschungsvorhaben Pavenstädt (Pa2/108/04), Schlatter / Gabriëls (Schl2/008/04), Sinha / Heilmann / Peters (Si2/048/04), Steinhoff / Luger (Ste2/103/04), Theilmeier / Van Aken (The1/068/04) und Thanos (Tha3/005/04) gab es inhaltliche/methodische Zusammenarbeit [s. Publikation Schönherr et al., J Vasc Res 41:499-508 (2004)].

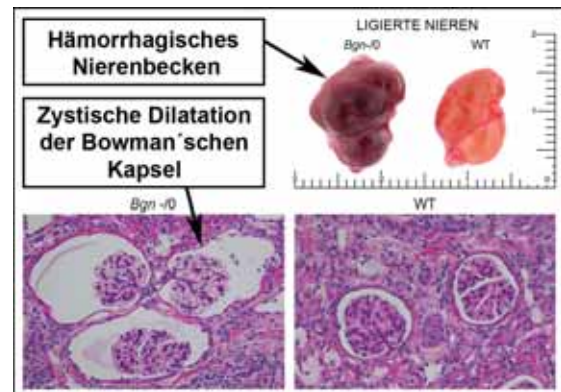


Abbildung 1: Ureterligatur bei *Biglycan*^{-/-} Mäusen (35 Tage nach UUO): Verlust der Elastizität des Nierengewebes.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Schaefer L, Mihalik D, Babelova A, Krzyzankova M, Gröne H-J, Iozzo RV, Young MF, Seidler DG, Lin G, Reinhardt DP, Schaefer RM (2004) Regulation of fibrillin-1 by biglycan and decorin is important for tissue preservation in the kidney during pressure-induced injury. *Am J Pathol* 165: 383-396. [IF 6.8]

Jiang X, Mulhaupt H, Schaefer L, Schaefer RM, Couchman JR (2004) Dual perlecan sources in tumor vascular basement membranes and the contribution of tumor-derived perlecan to tumor growth and angiogenesis. *J Histochem Cytochem* 52: 1575-1590. [IF 2.3]

Schaefer L, Ren S, Schaefer RM, Mihalik D, Babelova A, Huwiler A, Pfeilschifter J (2004) Increased nephrin expression during the course of anti-Thy1.1-induced glomerulonephritis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 324: 247-254. [IF 2.8]

Schönherr E, Sunderkötter C, Schaefer L, Thanos S, Grässel S, Robenek H, Oldberg A, Iozzo RV, Young MF, Kresse H (2004) Decorin Deficiency Leads to Impaired Angiogenesis in Injured Mouse Cornea. *J Vasc Res* 41: 499-508. [IF 2.6]

Schönherr E, Sunderkötter C, Iozzo RV, Schaefer L (2005) Decorin, a novel player in the Insulin-like growth factor system. *J Biol Chem*; Epub ahead of print, M500451200. [IF 6.5]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Herzog C, Has C, Franzke CW, Echtermeyer FG, Schlotzer-Schrehardt U, Kroger S, Gustafsson E, Fassler R, Bruckner-Tuderman L (2004) Dystroglycan in skin and cutaneous cells: beta-subunit is shed from the cell surface. *J Invest Dermatol* 122: 1372-1380. [IF 4.2]

Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, Rasmussen AK, Schaefer RM (2004) Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int* 66: 1279-1282. [IF 5.3]

Yung S, Hausser H, Thomas G, Schaefer L, Kresse H, Davies M (2004) Catabolism of newly synthesized decorin *in vitro* by human peritoneal mesothelial cells. *Perit Dial Int* 24: 147-155. [IF 1.9]

Heeg MHJ, Koziol MJ, Vasko R, Schaefer L, Sharma K, Müller GA, Strutz F (2005) The anti-fibrotic effects of relaxin in human renal fibroblasts are mediated in part by inhibition of the Smad2 pathway. *Kidney Int*, in press. [IF 5.3]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		5
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SFB 492, Projekt B10	2 BAT IIa/2 13.500 €
	DFG, SFB 492, Projekt B12	1 BAT IIa/2 12.500 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	2 BAT IIa/2, 1 StHK
Sachmittel 2004	12.250 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Weitere 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik D, Institut für Physiologische Chemie u. Pathobiochemie
Fachgebiet	Innere Medizin, Physiologische Chemie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV D18.

Teilvorhaben Vest2/006/04

Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten

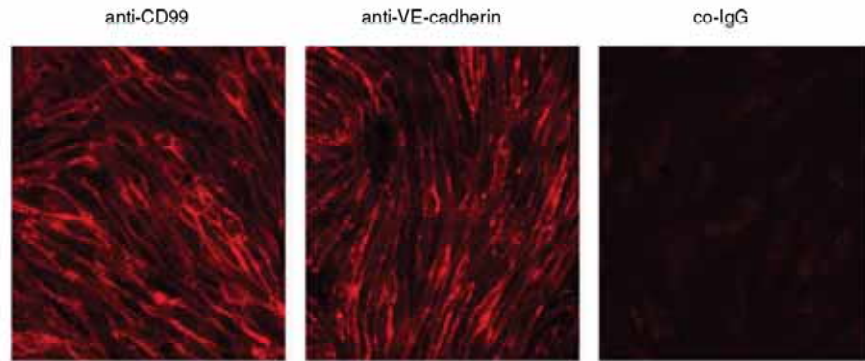
D. Vestweber

Die molekularen Mechanismen, die zur Kontaktaufnahme zwischen Leukozyten und Endothel und zur Aktivierung des Migrationsverhaltens der Leukozyten führen, sind bereits in ihren Prinzipien recht gut verstanden. Sehr wenig ist bisher über den letzten Schritt der Extravasation, den der transendothelialen Migration der Leukozyten, bekannt. Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, die molekularen Mechanismen dieses letzten Schritts der Leukozyten-Extravasation zu untersuchen. Die vor zwei Jahren erstmals beschriebene und sehr überraschende neue Funktion des früher als Leukozytenantigen beschriebenen CD99 als endotheliales Adhäsionsmolekül wird in diesem Projekt erstmals in vivo untersucht. CD99 war bisher in der Maus noch nicht beschrieben worden. Wir haben es erstmals kloniert und konnten zeigen, dass Antikörper gegen Maus CD99 die Migration von Lymphozyten durch Endothelzellschichten in vitro und die Einwanderung in entzündete Haut in vivo inhibieren. Dies bestätigt erstmals die in vitro Befunde für humanes CD99 in der Maus und etabliert erstmals die physiologische Bedeutung dieses Moleküls für die Leukozyten-Extravasation in vivo. Wir wollen nun einerseits gendefiziente Mäuse für CD99 herstellen und auf Defizite in der Leukozyten-Extravasation untersuchen und andererseits den molekularen Wirkmechanismus dieses Proteins mit zellbiologischen Methoden in vitro untersuchen.

Im Einzelnen wollen wir monoklonale Antikörper gegen Maus CD99 herstellen, die unsere bisherigen Arbeiten mit polyklonalen Antikörpern ergänzen sollen. Mit Hilfe dieser und der polyklonalen Antikörper sollen neben den in vivo Experimenten zur Lymphozyten-Rekrutierung in Hautgewebe (DTH-Modell) auch die Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in entzündetes Peritoneum untersucht werden. Durch Expression von rekombinanten Formen von CD99 sollen die Bereiche in CD99 identifiziert werden, die für die inhibitorische Funktion der anti-CD99 Antikörper zuständig sind. Dabei soll geklärt werden, ob CD99 als Adhäsionsmolekül oder als Signale vermittelnder Rezeptor beteiligt ist. Durch siRNA Experimente soll gezeigt werden, ob CD99 tatsächlich für die Diapedese von Leukozyten notwendig ist. Ausserdem soll durch Herstellung von gendefizienten Mäusen die in vivo Funktion von CD99 unabhängig von Antikörpern untersucht werden.

Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, dass sich die genomische Sequenz für CD99 nicht in öffentlich zugänglichen Gendatenbanken finden lässt, obwohl das Mausgenom weitgehend vollständig aufgeklärt ist. Offensichtlich gibt es also noch Lücken bei der vollständigen Charakterisierung des Mausgenoms. Trotz intensiver Suche ist es auch uns bisher noch nicht gelungen, die genomische DNA für CD99 zu identifizieren und zu isolieren. Wir werden dies weiterhin versuchen, müssen aber wahrscheinlich neue Wege gehen, eine genomische Bibliothek der Maus herzustellen, um sicherzustellen, dass diese Bibliothek die CD99 DNA enthält. Auf Grund dieser Schwierigkeiten kompliziert und verzögert sich die Herstellung einer gendefizienten Maus.

Abbildung 1: Immunfluoreszenzfärbung von kultivierten bEnd.5 Maus Endotheliumzellen mit Antikörpern gegen VE-cadherin und CD99 und mit Kontrollantikörpern.



Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

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

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Combes V, Rosenkranz AR, Redard M, Pizzolato G, Lepidi H, Vestweber D, Mayadas TN, Grau GE (2004) Pathogenic role of P-selectin in experimental cerebral malaria: importance of the endothelial compartment. *Am J Pathol* 164: 781-786. [IF 6,9]

Rijcken EM, Laukoetter MG, Anthoni C, Meier S, Mennigen R, Spiegel HU, Bruwer M, Senninger N, Vestweber D, Kriegelstein CF (2004) Immunoblockade of PSGL-1 attenuates established experimental murine colitis by reduction of leukocyte rolling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287: G115-124. [IF 3,4]

Wegmann F, Ebnet K, Du Pasquier L, Vestweber D, Butz S. Endothelial adhesion molecule ESAM binds directly to the multidomain adaptor MAGI-1 and recruits it to cell contacts. *Exp Cell Res* 300: 121-133. [IF 3,9]

Weissenbach M, Clahsen T, Weber C, Spitzer D, Wirth D, Vestweber D, Heinrich PC, Schaper F. Interleukin-6 is a direct mediator of T-cell migration. *Eur J Immunol* 34: 2895-906. [IF 4,5]

Zanardo RC, Bonder CS, Hwang JM, Andonegui G, Liu L, Vestweber D, Zbytnik L, Kubers P. A down regulatable E-selectin ligand is functionally important for PSGL-1 independent leukocyte-endothelial cell interactions. *Blood* 104: 3766-3773. [IF 10,12]

Lühn K, Laskowska A, Pielage J, Klämbt C, Ipe U, Vestweber D, Wild MK. Identification and molecular cloning of a functional GDP-fucose transporter in *Drosophila melanogaster*. *Exp Cell Res* 30: 242-250. [IF 3,9]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1 (laufend)
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB293/TPA1	73.800 €
	SFB629/TPB1	84.000 €
	SFB492/TPA10	86.400 €
Preise		N.D.

Kooperationen

Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Schwarz (2-016) auf dem Gebiet der Regulation der Gewebewanderung von regulatorischen T Zellen (Treg):

Schwarz A, Maeda A, Wild MK, Kernebeck K, Gross N, Aragane Y, Beissert S, Vestweber D, Schwarz T (2004) UV-induced regulatory T cells do not only inhibit the induction but can also suppress the effector phase of contact hypersensitivity. *J Immunol* 172: 1036-1043. [IF²⁰⁰³ 6,7]

Interaktion mit der Gruppe Steinhoff (2-103) auf dem Gebiet der Induktion von Zelladhäsionsmolekülen durch Proteinase aktivierbare Rezeptoren (PAR):

Buddenkotte J, Stroh C, Engels IH, Moormann C, Shpacovitch VM, Seeliger S, Vergnolle N, Vestweber D, Luger TA, Schulze-Osthoff K, Steinhoff M (2005) Agonists of Proteinase-Activated Receptor-2 Stimulate Upregulation of Intercellular Cell Adhesion Molecule-1 in Primary Human Keratinocytes via Activation of NF-kappa B. *J Invest Dermatol* 124: 38-45. [IF²⁰⁰³ 4,2]

Bemerkung zur Laufzeit des Projektes:

Die Untersuchung des Wirkmechanismus von CD99 in vivo und in vitro wird insgesamt mindestens 6 Jahre benötigen und wahrscheinlich auch dann noch nicht abgeschlossen sein. Zum Vergleich: das bisher in diesem Bereich am besten untersuchte Protein PECAM-1 wurde etwa 1990 gefunden und ist in seinem Wirkmechanismus auch heute nach 15 Jahren noch nicht verstanden.

IZKF Förderung

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

Teilvorhaben Schl2/008/04

Pathophysiologie und zelluläre Mechanismen tubulärer Transportstörungen nach Nierentransplantation

E. Schlatter / G. Gabriëls

Patienten nach Nierentransplantation (NTX) leiden auf Grund von verändertem tubulärem Transport häufig unter Störungen des Salz-Wasser-Haushalts. Ursachen hierfür sind u.a. Denervierung, Ischämie und Reperfusion oder Abstoßung des Organs, Aktivierung des Sympathikus, Änderungen im Renin-Angiotensin-System, Nephrotoxizität durch Immunsuppressiva. Unsere bisherigen Ergebnisse, die ersten derartigen Untersuchungen nach NTX überhaupt, unterstreichen die herausragende Bedeutung des Na^+/H^+ -Austauschers Typ 3 im proximalen Tubulus nach NTX mit akuter und chronischer Transplantatabstoßung. Hinzu kommen im Modell der akuten Abstoßung veränderte Expressionsraten des Na^+ -Kanals und des Aquaporin 2 im Sammelrohr (SR). Vor allem die verminderte Expression und Funktion dieser drei Transporter könnte ein Schutzmechanismus des transplantierten Organs sein. Am Modell der akuten Transplantatabstoßung sollen analoge Untersuchungen unter Immunsuppression mit den Immunsuppressiva Cyclosporin A und Rapamycin vorgenommen werden. Die Expressionsmuster und Funktionsanalysen der Transporter des proximalen Tubulus erlauben dann im Vergleich zu den in der ersten Förderphase erhobenen Daten eine Abschätzung des Einflusses der Rejektion zu anderen Faktoren wie Denervierung, Ischämie/Reperfusion und Sympathikusaktivierung. Der Vergleich mit der syngenesischen Nierentransplantation ohne Rejektion (Lewis-Niere in Lewis-Ratte) erlaubt eine weitere Differenzierung. Die klinisch höchst relevante Frage der Protektion des Nierentransplantats durch Hemmung des Na^+/H^+ bereits vor und wenige Tage nach der NTX soll mittels spezifischer Hemmstoffe des NHE-3 untersucht werden. Dazu ist die Analyse molekularer und zellulärer Effekte an isolierten Tubulussegmenten geplant:

1. Quantifizierung der mRNA-Expression der Rezeptoren und Transporter,
2. Quantifizierung der Protein-Expression der Rezeptoren und Transporter,
3. immunhistochemische Darstellung von Rezeptor- und Transporterproteinen,
4. funktionelle Untersuchungen der Transporteraktivität und ihrer Regulation.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vb
Sachmittel 2004	12.300 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2004 (Auslaufprojekt)
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	K. A.
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik D, Exp. Nephrologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Pathophysiologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV D19.

Folgende Versuchstiergruppen sollen untersucht werden (Stoffwechseluntersuchungen, Nierengewebe und isolierte proximale Tubuli und Sammelrohre):

- a) LBN-Nieren in Lewis-Ratten unter Cyclosporin A (CyA) (täglich 5 mg/kg i.p.) für 2 bzw. 4 Tage
- b) LBN-Nieren ohne Transplantation unter CyA (täglich 5 mg/kg i.p.) für 2 bzw. 4 Tage
- c) LBN-Nieren in Lewis-Ratten unter Rapamycin (inkl. Dosisfindung) für 2 bzw. 4 Tage
- d) LBN-Nieren ohne Transplantation unter Rapamycin für 2 bzw. 4 Tage
- e) LBN-Transplantat in Lewis-Ratten unter NHE-3-Inhibition für 2 bzw. 4 Tage.

Diese Befunde werden mit den Daten folgender Nieren verglichen:

- 1) vor der Transplantation entnommene Eigennieren der Lewis-Ratten
- 2) nicht-transplantierte Eigennieren der LBN-Ratten
- 3) LBN-Nieren 2 und 4 Tage unter akuter Abstoßung (1. Förderphase)
- 4) LBN-Nieren in LBN-Ratten (1. Förderphase)

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Velic A, Hirsch JR, Bartel J, Thomas R, Schröter R, Stegemann H, August C, Schlatter E, Gabriëls G (2004) Renal transplantation modulates expression and function of receptors and transporters of rat proximal tubules. J Am Soc Nephrol 15: 967–977. [IF 7,499]

Velic A, Gabriëls G, Hirsch JR, Schröter R, Edemir B, Paasche S, Schlatter E (2005) Acute rejection after rat renal transplantation leads to downregulation of Na^+ and water channels in the collecting duct. Am J Transplant, in press. [IF 5,678]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Ciarimboli G, Struwe K, Arndt P, Gorboulev V, Koepsell H, Schlatter E and Hirsch JR (2004) Regulation of the human organic cation transporter hOCT1. J Cell Physiol, in press. [IF 4,845]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Schl277/8-1 u. 8-3	96.000 €
	DFG, Schl277/11-1 u. 11-2	75.000 €
Preise		N.D.

Teilvorhaben Na2/009/04

Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung

W. Nacken

Die Funktion der myeloid exprimierten S100 Proteine ist trotz intensiver Forschungsarbeiten nicht klar. Dabei sind das S100A8, A9 und A12 Protein massiv in Granulozyten präsent und gelten als inflammatorische Markerproteine. Aber auch epitheliale Zellen exprimieren unter bestimmten Bedingungen die S100 Proteine. Die Kalzium-bindende Eigenschaft und das massive Auftreten der S100A8/A9 Proteine in myeloiden Zellen spricht für eine Funktion im Kalzium Stoffwechsel der myeloiden Zelle. Insbesondere ist nicht geklärt, mit welchen Proteinen die S100 Proteine intrazellulär interagieren. Man weiß, dass nach Kalziumbindung der S100A8/A9 Komplex wie das S100A12 Homodimer seine Konformation ändert und sich intrazellulär umlagert. Die Identifikation von intrazellulären Targetproteinen ist Ziel des Projektes. Dafür soll unter anderem die innovative TAP (tandem affinity purification)-tag Strategie eingesetzt werden. Diese ermöglicht es, mit Hilfe einer kombinierten in vivo/ in vitro Technologie, interagierende Proteinkomplexe so aufzureinigen, dass die Proteinkomponenten mit Hilfe der MALDI-TOFF Analyse identifiziert werden können. Die Identifizierung der mit den S100 Proteinen assoziierten Proteinspezies unter verschiedenen Bedingungen wird weitreichende Erkenntnisse über die Funktion der S100 Proteine liefern. Dies ist insbesondere interessant unter dem Aspekt, dass diese Proteine vermutlich an Signalwegen der myeloiden Zelle beteiligt sind.

Im ersten halben Jahr konnten die notwendigen Expressionsvektoren konstruiert werden. Dabei mussten wir jedoch feststellen, dass Konstrukte mit dem MSV Promotoren eine sehr schwache Expression in HEK Zellen zeigten. Es erwies sich als notwendig den starken CMV Promoter für die Expression zu nutzen. Außerdem konnten wir die Carcinomzelllinie MCF-7 als eine S100A8/A9 exprimierende Zelllinie identifizieren, die für unsere Experimente gut geeignet ist. In Vorexperimenten konnte außerdem ausgeschlossen werden, dass die S100A8/A9 Proteine eine Rolle bei dem Calcium vermittelten Signalweg in myeloiden Zellen spielt. Weiterhin konnten wir eine Assoziation der S100A8/A9 nicht jedoch des S100A12 Proteins an sogenannte lipid rafts zeigen. Ob und mit welchen Partnern die beiden S100 Proteine in diesen Membranstrukturen interagieren, soll mit Hilfe von chemischen Crosslinkern untersucht werden.

Bemerkung zur Laufzeit des Projektes:

Eine genaue, über das jetzige Projekt hinauslaufende Planung hängt entscheidend von den Ergebnissen dieser ersten Projektphase ab und ist daher schwierig.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) The myeloid expressed EF-hand proteins display a diverse pattern of lipid raft association. FEBS Lett 572: 289-293. [IF 3,6]

Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R, Foell D, Gerke V, Manitz MP, Nacken W, Werner S, Sorg C, Roth J (2004) MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. Blood 104(13): 4260-4268. [IF 10,1]

Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2005) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67^{phox} and Rac-2. FASEB J 19(3): 467-469. Jan 10 ahead of print [IF 7,1]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

Kooperationen

Föll / Roth (Fö2/026/04): Vogl Tet al. (2004) Blood 104(13): 4260-4268.

Kerkhoff (Ker3/086/04): Kerkhoff C et al. (2005) FASEB J. 19(3): 467-469.

Losser / Beissert (Lo2/065/04): Zusammenarbeit bei der Rolle des S100A8/A9 bei der kutanen Immunantwort.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

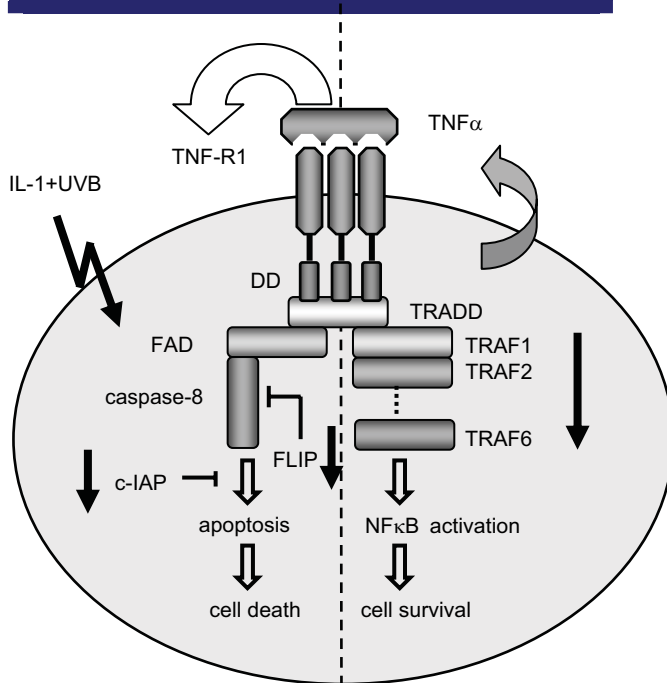
IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2004	9.600 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	K.A.
Beteiligte Institutionen	Institut f. Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Molekulare Medizin

Teilvorhaben Kul2/016/04

Molekulare Mechanismen der UV-induzierten Apoptose

D. Kulms / T. Schwarz



Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	11.000 € (gekürzt zugunsten einer ganzen Vb-Stelle)
Förderdauer	6/2001 – 12/2004
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	ausgelaufen
Beteiligte Institutionen	Labor für Zellbiologie, Hautklinik
Fachgebiet	Zellbiologie, Dermatologie

Durch ultraviolette Strahlung (UV) induzierter programmierter Zelltod (Apoptose) stellt einen Schutzmechanismus dar, durch den geschädigte Keratinozyten zugunsten des umliegenden Gewebes eliminiert werden. Apoptose kann sowohl durch Ligand-abhängige Aktivierung von Todesrezeptoren (CD95, TNF-R1, TRAIL-R) als auch durch Bestrahlung der Zellen mit UV induziert werden. Die UV-induzierte Apoptose ist ein sehr komplexer Vorgang, bei dem nicht nur eine direkte Ligand-unabhängige Aktivierung von Todesrezeptoren, sondern zusätzlich die Induktion spezifischer DNA-Schäden und die Generierung reaktiver Sauerstoffspezies in voneinander unabhängiger Weise beteiligt sind. Ziel dieses Projektes ist es, die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der UV-induzierten Apoptose weiter aufzuklären, wobei die gezielte Inhibition bzw. Verstärkung im Vordergrund stehen. Eine Stimulation von Keratinozyten mit dem proinflammatorischen Zytokin Interleukin (IL)-1 vermittelt Resistenz gegenüber Rezeptor-vermittelter Apoptose, während es die UV-induzierte Apoptose massiv verstärkt. Dieser IL-1 Effekt wird durch eine Aktivierung des ubiquitären Transkriptionsfaktor NFκB vermittelt, der unter verschiedenen Bedingungen unterschiedliche Gene differentiell regulieren kann. Grundsätzlich gilt NFκB als ausschließlich antiapoptotisch wirkender Faktor. Tatsächlich inhibiert NFκB die Todesrezeptor-vermittelte Apoptose durch die Aufregulierung von Genen verschiedener antiapoptotischer Proteine (c-IAP, FLIP, etc.). Hingegen führt NFκB Aktivierung in Kombination mit UV zur Reprimierung dieser antiapoptotischen Gene und gleichzeitig zu einer Aufregulierung des proapoptotischen Todesliganden TNFα. NFκB kann also in Abhängigkeit vom apoptotischen Kostimulus sowohl anti- als auch proapoptotisch wirken.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Zeise E, Weichenthal M, Schwarz T, Kulms D (2004) Resistance of human melanoma cells against the death ligand TRAIL is reversed by ultraviolet-B radiation. J Invest Dermatol 123: 746-754. [IF 3,5]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Pöppelmann B, Klimmek K, Strozyk E, Voss R, Schwarz T, Kulms D (2005) NFκB dependent downregulation of TRAF proteins contributes to IL-1 mediated enhancement of UVB-induced apoptosis, J Biol Chem, in press. [IF 6,3]

Kooperationen

Keine Angaben.

Teilvorhaben wurde aufgrund des Weggangs beider Projektleiter vorzeitig zum Jahresende 2004 beendet.

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV E10.

Teilvorhaben Kess2/023/04

Hämatopoetische Stammzellen als Ziel für antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren

T. Kessler / R.M. Mesters

Zirkulierende hämatopoetische Stammzellen (HSC) und endotheliale Progenitorzellen (EPC) leisten einen substantiellen Beitrag zur postnatalen Vaskulogenese im adulten Organismus. Im Gegensatz zu der gut untersuchten Gefäßneubildung in ischämischen Geweben ist über Tumor induzierte Gefäßneubildung sehr wenig bekannt. In diesem Forschungsvorhaben soll die Rolle der HSC/EPC bei der Neovaskularisation verschiedener Tumore charakterisiert werden. Dazu sollen zunächst HSC/EPC der Maus isoliert und allogent transplantiert sowie deren Beitrag zur Gefäßneubildung anhand verschiedener Modelle charakterisiert werden. Die zu transplantierenden HSC/EPC werden entweder aus transgenen Tieren gewonnen, die konstitutiv ein Reportergen unter der Kontrolle eines endothelspezifischen Promotors exprimieren oder mit Eisenoxid markiert um mittels Magnet Resonanz Tomographie (MRT) in vivo nachgewiesen zu werden. Alternativ kann die Markierung in vitro durch Einbringen eines Transgens wie z. B. Luciferase oder GFP durch retrovirale Transduktion erfolgen. Zusätzlich sollen antivaskuläre, zytotoxische und immunmodulatorische Gene in retrovirale Vektoren zur Herstellung ecotroper Retroviren kloniert werden. Mit den Retroviren sollen HSC/EPC transduziert werden um die therapeutischen Gene stabil zu exprimieren. Nach allogener Transplantation der transduzierten HSC/EPC in tumortragende, zuvor bestrahlte Mäuse soll die Expression dieser Gene an Stellen erhöhter Gefäßneubildung in vivo Tumorstadium inhibieren. Die Ergebnisse dieser Grundlagenarbeit sollen im weiteren Verlauf dazu dienen, neue Therapiestrategien zur Behandlung maligner Neoplasien zu entwickeln.

Als ein erster Schritt erfolgte die Isolierung und Kultivierung von EPC aus Stammzellapherisaten. Wie in Abb.1 gezeigt lassen sich im Ausgangsmaterial 2-3% CD133/CD34 doppelt positive Zellen nachweisen. Insbesondere CD133 ließ sich als Marker für EPC in zahlreichen Studien validieren. Durch Sorting mit Magnetic Beads ließ sich diese Zellfraktion auf die hier gezeigten 69% anreichern und in weiteren Präparationen auch schon auf über 90%. Studien, die den endothelialen Phänotyp dieser Zellen untersuchen, und erste Transplantationsexperimente sind begonnen.

Kooperationen

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

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bisher keine.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Steins MB, Padró T, Schwaenen C, Ruiz S, Mesters RM, Berdel WE, Kienast J (2004) Overexpression of urokinase receptor and cell surface urokinase-type plasminogen activator in the human vessel wall with different types of atherosclerotic lesions. *Blood Coagul Fibrinolysis* 15: 383-391.

Yegneswaran S, Mesters RM, Fernandez JA, Griffin JH (2004) Prothrombin residues 473-487 contribute to factor Va binding in the prothrombinase complex. *J Biol Chem* 279: 49019-49025.

Oelmann E, Haghighi S, Kulimova E, Mesters RM, Kienast J, Herbst H, Schmittmann C, Kolkmeyer A, Serve H, Berdel WE (2004) Influence of keratinocyte growth factor on clonal growth of epithelial tumor cells, lymphoma and leukemia cells and on sensitivity of tumor cells towards 5-fluorouracil in vitro. *Int J Oncol* 25: 1001-1012.

Kreuter M, Bieker R, Bielack SS, Auras T, Buerger H, Gosheger G, Juergens H, Berdel WE, Mesters RM (2004) Prognostic relevance of increased angiogenesis in osteosarcoma. *Clin Cancer Res* 10: 8531-8537.

Kreuter M, Retzlaff S, Enser-Weis U, Berdel WE, Mesters RM (2005) Acquired hemophilia in a patient with rectal and papillary bladder cancer after gram-negative urosepsis. *Haemophilia*, in press.

Gockel H, Heidemann J, Lügering A, Mesters RM, Domschke W, Lügering N (2005) Stable remission after administration of rituximab in a patient with primary hepatic marginal zone B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*, in press.

Daten des Forschungsvorhabens *

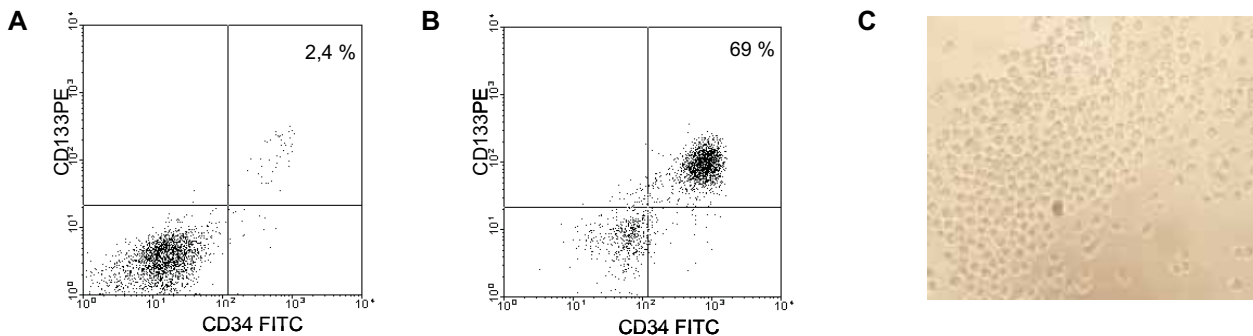
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, ME950/3-2	130.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	10.100 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Hämatologie, Onkologie

Abbildung 1: Isolierung von CD133+ humanen endothelialen Progenitorzellen aus Stammzellapherisaten als ein erster Schritt im Arbeitsprogramm:

- (A) FACS-Analyse der mononukleären Zellen vor Selektion zeigt lediglich 2,4% CD133/CD34 doppelt positive Zellen im Ausgangsmaterial.
 (B) Mittels magnetischer CD133-Beads lässt sich die Fraktion der CD133+/CD34+ Zellen auf 69% anreichern.
 (C) Lichtmikroskopische Aufnahme der CD133+ Zellfraktion in Kultur.



Teilvorhaben Fö2/026/04

Funktionelle Charakterisierung des Granulozyten-spezifischen, Calcium-bindenden Proteins S100A12

D. Föll / J. Roth

In Vorarbeiten haben wir S100A12 in entzündetem Gewebe, in Exsudaten sowie im Serum von Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen nachgewiesen. Wir konnten zeigen, dass S100A12 sehr gut mit der lokalen Krankheitsaktivität individueller Patienten korreliert. Es ist beschrieben worden, dass S100A12 spezifisch an den auf Monozyten und Endothelzellen exprimierten Multiligand-Rezeptor RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) bindet. Für S100A12 wurden eindeutige pro-inflammatorische Effekte auf Endothelzellen und eine deutliche chemotaktische Wirkung auf Leukozyten beschrieben. Die genauen Mechanismen dieser S100A12-Wirkungen sind bis heute unbekannt. Zweck des vorliegenden Projektes ist einerseits die weitere Aufklärung der direkten pro-inflammatorischen Effekte von S100A12. Zum anderen sollen die klinischen Studien zur Eignung von S100A12 als Serummarker für chronisch entzündliche Erkrankungen, insbesondere der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA), fortgesetzt werden. Hier ist besonders die Aussagekraft hinsichtlich der Früherkennung von Rezidiven und der Aufspürung von latenter Restaktivität von Bedeutung.

Der Arbeitsplan des experimentellen Teiles umfasst die zellbiologische Charakterisierung der S100A12-induzierten pro-inflammatorischen Effekte unter besonderer Berücksichtigung der Interaktion mit RAGE auf Endothelzellen, Leukozyten und Chon-

drozyten. Wir haben in Voruntersuchungen gezeigt, dass stimulierte Neutrophile S100A12 sezernieren. Wir wollen durch spezifische Blockade einzelner Schlüsselfaktoren mittels spezifischer Inhibitoren die genauen Signalwege aufklären, die bei dieser induzierbaren Sezernierung eine Rolle spielen. Der Einfluss auf die Integrität der endothelialen Barriere wird durch Änderung des trans-endothelialen Widerstandes bestimmt. Der direkte Einfluss auf die transendotheliale Migration von Leukozyten soll mit Hilfe von Transwell-Filtern und einem Zweikammer-Modell analysiert werden. In Versuchen mit Monozyten in Chemotaxekammern soll untersucht werden, wie die Stimulation dieser Zellen von einer Punktquelle aus sich auf deren Migration auswirkt. Außerdem soll die durch S100A12 stimulierte Sekretion verschiedener Zytokine/Chemokine durch Leukozyten und Endothelzellen untersucht werden. In einem weiteren Ansatz zur Aufklärung der pathophysiologischen Effekte von S100A12 in Arthritiden sollen Effekte (Apoptose, Nekrose, Differenzierung, Proliferation) in Kulturmodellen mit Chondrozyten untersucht werden. Schließlich soll die differentielle Genexpression für einzelne Chemokine/Cytokine, Adhäsionsmoleküle, oder Zellkontaktproteine im S100A12-stimulierten Endothel, in mononukleären Leukozyten bzw. in Chondrozyten mittels RT-PCR bestätigt werden. Die spezifischen Signalwege sollen ebenso erfasst werden wie die Effekte durch S100A12- bzw. RAGE-Inhibitoren. In einem klinisch orientierten Teil sollen die vorläufigen Ergebnisse zur Verlaufbeurteilung der JRA bestätigt werden. Im Besonderen soll geklärt werden, ob erhöhte S100A12-Serumkonzentrationen lokale, synoviale Entzündungen anzeigen können, die keine sonstigen erkennbaren Krankheitszeichen verursachen.

Unser übergeordnetes Ziel ist es, durch die Aufklärung der S100A12-induzierten Aktivierungsmechanismen Einblicke in die Pathogenese rheumatoider Arthritiden zu gewinnen. Dies ist verknüpft mit der Evaluierung eines Markers für die zuverlässigere Verlaufskontrolle der Entzündungsprozesse bei Patienten mit JIA.

Kooperationen

Institut für Experimentelle Dermatologie, Leiter Prof. Dr. Sorg: Signaltransduktion in Monozyten und Granulozyten.

Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE, Leiter Prof. Dr. Gerke: Calcium-abhängige Signaltransduktion in Granulozyten.

Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie, Leiter Prof. Dr. Bruckner: Kulturen von Chondrozyten.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	BMRP USA IBD-0076	100.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	10.000 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Bis 2008
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Allg. Kinderheilkunde
Fachgebiet	Pädiatrie, Rheumatologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV C16.

Teilvorhaben Re2/033/04

Aktivierung und Regulation des Formylpeptid-Rezeptors durch exogene und endogene Liganden

U. Rescher / V. Gerke

Formylpeptid-Rezeptoren (FPRs) auf Granulozyten und Monozyten spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der Leukozyten-Extravasation. Sie wurden

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J (2004) Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 50: 1286-1295. [IF 7,19]

Foell D, Hernandez-Rodriguez J, Sanchez M, Vogl T, Cid MC, Roth J (2004) Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis. *J Pathol* 204: 311-316. [IF 4,933]

Übersichtsartikel

Foell D, Frosch M, Sorg C, Roth J (2004) Phagocyte-specific S100 proteins as clinical laboratory markers of inflammation. *Clin Chim Acta* 344: 37-51.

Foell D, Roth J (2004) Pro-inflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 50: 3762-3771.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Frosch M, Foell D (2004) Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 163: 425-434.

Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, Hirono K, Ichida F, Foell D, Kehrel B, Gerke V, Sorg C, Roth J (2005) Myeloid-related protein 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 105(7): 2955-2962, Epub ahead of print 2004 Dec 14.

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

Ye F, Foell D, Hirono K, Vogl T, Chen R, Yu X, Watanabe S, Watanabe K, Uese K, Hashimoto I, Roth J, Ichida F, Miyawaki T (2004) Neutrophil derived S100A12 is profoundly upregulated in early stage of acute Kawasaki disease. *Am J Cardiology* 94: 840-844.

Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, Vogl T, Sorg C, Roth J (2004) Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: When is the right time to stop? *Ann Rheum Dis* 63: 206-208.

Schulze zur Wiesch A, Foell D, Frosch M, Vogl T, Sorg C, Roth J (2004) Myeloid related proteins MRP8/MRP14 may predict disease flares in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatology* 22: 368-373.

ursprünglich als Rezeptoren für chemotaktisch wirkende Peptide des Prototyps fMLF identifiziert, die in bakteriellen Entzündungsherden freigesetzt werden. Wir konnten mit dem Glucocortikoid-regulierten Protein Annexin 1 erstmals einen endogenen Liganden der FPRs beschreiben, der über Desensitivierung des Rezeptors die Leukozytenmigration im fMLF-Gradienten blockieren kann und so anti-entzündlich wirkt.

Im laufenden Projekt sollen folgenden Untersuchungen vorgenommen werden:

- Abschluss der bereits begonnen Studien zur Internalisierung und dem Recycling der Formylpeptid-Rezeptoren.
- Aufreinigung des FPR und Kartierung der Bindungsstellen für Annexin 1, parallel Beginn dieser Kartierungsstudien für die Rezeptoren FPRL1 und FPRL2.
- Weiterführung der Analysen hinsichtlich der Funktion der Formylpeptid-Rezeptoren in nicht-hämatopoetischen Zellen durch Vergleich der Genexpressionsprofile nach fMLF- bzw. Annexin 1-Stimulierung, Verifizierung der aus den Genchip-Analysen gewonnen Daten auf RNA- und Protein-Ebene.
- Untersuchung der Signallöschung nach Annexin 1-Bindung.
- Physiologische Untersuchungen zur Analyse der Akut-Phase-Reaktionen in FPR-bzw. Annexin 1 knock out-Mäusen in Kooperation mit der Gruppe von R. Flower, London, UK.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Ge514/5-1	40.000 €
	SFB 629, TP A1	112.400 €
	SFB 492, TP A7	40.100 €
	Grad.-kolleg	28.000 €
	SFB 293, TP A3	76.800 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	2 BAT IIa/2
Sachmittel 2004	16.770 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	K.A.
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Biochemie, Zellbiologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV C22.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Radke S, Austermann J, Russo-Marie F, Gerke V, Rescher U (2004) Specific association of annexin 1 with plasma membrane-resident and internalized EGF receptors mediated through the protein core domain. FEBS Lett 578: 95-98. [IF 3,609]

Ernst S, Zobiack N, Boecker K, Gerke V, Rescher U (2004) Agonist-induced trafficking of the low-affinity formyl peptide receptor FPRL1. Cell Mol Life Sci 61: 1684-1692. [IF 4,995]

Ernst S, Lange C, Wilbers A, Goebeler V, Gerke V, Rescher U (2004) An annexin 1 N-terminal peptide activates leukocytes by triggering different members of the formyl peptide receptor family. J Immunol 172: 7669-7676. [IF 6,702]

Übersichtsartikel

Rescher U, Gerke V (2004) Annexins - unique membrane binding proteins with diverse functions. J Cell Sci 117: 2631-2639.

Hayes MJ, Rescher U, Gerke V, Moss SE (2004) Annexin-actin interactions. Traffic 5: 571-576.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Rüffer C, Strey A, Janning A, Kim KS, Gerke V (2004) Cell-cell junctions of dermal microvascular endothelial cells contain tight and adherens junction proteins in close spatial proximity. Biochemistry 43: 5360-5369.

Rüffer C, Gerke V (2004) The C-terminal cytoplasmic tail of claudins 1 and 5 but not its PDZ-binding motif is required for apical localization at epithelial and endothelial tight junctions. Eur J Cell Biol 83: 135-144.

Rescher U, Ruhe D, Ludwig C, Zobiack N, Gerke V (2004) Annexin 2 is a phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate binding protein recruited to actin assembly sites at cellular membranes. J Cell Sci 117: 3473-3480.

Knop M, Aareskjold E, Bode G, Gerke V (2004) Rab3D and annexin A2 play a role in regulated secretion of vWF, but not tPA, from endothelial cells. EMBO J 23: 2982-2992.

Imanishi Y, Gerke V, Palczewski K (2004) Retinosomes: New insights into intracellular managing of hydrophobic substances in lipid bodies. J Cell Biol 166: 447-453.

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

Chlystun M, Markoff A, Gerke V (2004) Structural and functional characterization of the mouse annexin A9 promoter. Biochim Biophys Acta 1742: 141-149.

Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, Hirono K, Ichida F, Foell D, Kehrel B, Gerke V, Sorg C, Roth J (2005) Myeloid-related protein 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. Blood 105(7): 2955-2962, Epub ahead of print 2004 Dec 14.

Kooperationen

Dr. C. Kerkhoff/Prof. C. Sorg, Institut für Experimentelle Dermatologie, Aspekte der intrazellulären Signaltransduktion in Granulozyten;

Dr. D. Föll/Prof. J. Roth, Universitäts-Kinderklinik/Institut für Experimentelle Dermatologie, Regulation der transendothelialen Migration von Monozyten und Granulozyten;

PD. Dr. M. Steinhoff/Prof. T. A. Luger, Universitäts-Hautklinik, Korrelation zur Aktivierung/Deaktivierung des PAR-2, eines dem FPR verwandten GPCRs;

Teilvorhaben Ser2/041/04

Funktionelle Relevanz von Flt3-Zielgenen in der Hämatopoese

H. Serve / C. Brandts

In dieser Förderperiode, die am 1.6.2004 begann, sollten identifizierte Flt3-Zielgene in ihrer Auswirkung auf die primäre Hämatopoese der Maus charakterisiert werden. Dies sollte mit Hilfe von Knochenmarktransplantationsexperimenten erfolgen. Die Auswirkungen von Flt3-Mutationen auf die Stammzellfunktion *in vivo* sollten mit molekular- und zellbiologischen Methoden untersucht werden. Zudem sollte die Verbindung zwischen Flt3-ITD-Zielgenen und Rb-Proteinen detailliert charakterisiert werden.

Die spezifischen Ziele des Projektes sind:**1. Funktionelle Charakterisierung von Flt3-ITD-Zielgenen in primärem Knochenmark**

In den ersten Monaten des Jahres untersuchten wir:

a. welche identifizierten Zielgene in primärem Knochenmark bestätigt werden können; dies wurde durch retrovirale Transfektion von Maus-Knochenmark und anschließende Untersuchung der Expression in positiven vs. negativen Knochenmarkzellen mittels Realtime RT-PCR begonnen. Dabei zeigte sich, dass für solche Untersuchungen die mit den gängigen retroviralen Transduktionsmethoden erreichbaren Transfektionseffizienzen zu gering waren. Diese Experimente werden daher mit den unten beschriebenen, über die vergangenen Monate etablierten Verfahren der optimierten retroviralen Transduktion von Maus-Knochenmark wiederholt.

b. wie wir die retrovirale Transduktion von Maus-Knochenmark optimieren können. Ein zentrales Anliegen dieses Projektes ist die definitive Beantwortung der Frage nach der funktionellen Relevanz von Flt3-ITD-Zielgenen in primärem Knochenmark. Hierfür ist es unabdingbar, eine Methode zu etablieren, die zuverlässig die retrovirale Transduktion von Knochenmark erlaubt. Flt3-ITD scheint ein schwierig zu transduzierendes Protein zu sein, da mehrere Gruppen auch mit außerordentlich großer Erfahrung auf diesem Gebiet Schwierigkeiten haben, hohe Virustiter zur Transduktion zu erreichen (Stocking, persönliche Mitteilung). Daher wurden in Kooperation mit einer japanischen Arbeitsgruppe neue Transfektionstechniken etabliert. Mit dieser veränderten Technik (modifizierte retrovirale Vektoren, andere Verpackungszelllinien) konnten retrovirale Titer erreicht werden, die bisher in dieser Höhe für Flt3-ITD nicht berichtet wurden ($>10^6$ / ml). Die ersten Tiere sind transplantiert, so dass wir uns in den nächsten Monaten der Charakterisierung der Zielgene in primärem Knochenmark zuwenden können.

2. Funktionelle Charakterisierung der molekularen Interaktion von Pim-2 und Rb-2.

Dieser Projektteil wird erfolgreich weiter verfolgt. Wir konnten in der Zwischenzeit zeigen, dass ektop exprimiertes Pim-2 Veränderungen im Zellzyklusverhalten von hämatopoetischen Zellen bewirkt. Der biochemische Nachweis einer funktionellen Interaktion zwischen Rb-2 und Pim-2 gestaltet sich derzeit noch schwierig, insbesondere, da Assays zur Messung der repressiven Funktion von Rb-2 in unseren Händen noch nicht optimal funktionieren. Geplant ist, die Auswirkungen von Pim-2 auf die repressive Funktion von Rb-2 zu charakterisieren und die transformierenden Eigenschaften von ektop exprimiertem Pim-2 in Maus-Knochenmark zu untersuchen.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Choudhary C, Schwäble J, Brandts C, Tickenbrock L, Sargin B, Kindler T, Fischer T, Berdel WE, Müller-Tidow C and Serve H (2005) AML-associated Flt3 kinase domain mutations show signal transduction differences in comparison to Flt3 ITD mutations. *Blood*, in press [IF 10,120]

Schwäble J, Choudhary C, Thiede C, Tickenbrock L, Sargin B, Steur C, Rehage M, Rudat A, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C and Serve H (2004) RGS2 is an important target gene of Flt3-ITD mutations in AML and functions in myeloid differentiation and leukemic transformation. *Blood* 105(5): 2107-2114. [IF 10,120]

Worch J, Tickenbrock L, Schwäble J, Steffen B, Cauvet T, Mlody B, Buerger H, Koeffler HP, Berdel WE, Serve H and Müller-Tidow C (2004) The serine-threonine kinase MNK1 is post-translationally stabilized by PML-RAR α and regulates differentiation of hematopoietic cells. *Oncogene* 23(57): 9162-9172 [IF 6,495]

Tickenbrock L, Schwäble J, Wiedehage M, Steffen B, Choudhary C, Berdel WE, Müller-Tidow C and Serve H (2005) Flt3 tandem duplication mutations cooperate with Wnt signaling in leukemic signal transduction Wnt signaling in Flt3-mediated transformation. *Blood*, in press. Epub ahead of print. [IF 10,120]

Tiesmeier J, Muller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J, Heil G, Ganzer A, Serve H, Verbeek W (2004) Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res* 28(10): 1069-1074 [IF 2,333] (IZKF Nennung versäumt, Zugehörigkeit zu IZKF-Projekt thematisch eindeutig.)

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Potratz JC, Mlody B, Berdel WE, Serve H, Muller-Tidow C (2005) In vivo analyses of UV-irradiation-induced p53 promoter binding using a novel quantitative real-time PCR assay. *Int J Oncol* 26(2): 493-498. [IF 2,536]

Muller-Tidow C, Diederichs S, Thomas M, Serve H (2004) Genome-wide screening for prognosis-predicting genes in early-stage non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 45 Suppl 2: S145-50. [IF 1,798]

Fiedler W, Serve H, Dohner H, Schwittay M, Ottmann OG, O'Farrell AM, Bello CL, Allred R, Manning WC, Cherrington JM, Louie SG, Hong W, Brega NM, Massimini G, Scigalla P, Berdel WE, Hossfeld DK (2005) A phase 1 study of SU11248 in the treatment of patients with refractory or resistant acute myeloid leukemia (AML) or not amenable to conventional therapy for the disease. *Blood* 105(3): 986-93. Epub 2004 Sep 30. [IF 10,120]

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		5
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	10-2258-Schw-1	108.800 €
	WP3-SP3 NGFN2 Cancer-Net	124.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	12.600 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	K.A.
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik A
Fachgebiet	Innere Medizin, Onkologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV H4.

Kindler T, Breitenbuecher F, Kasper S, Estey E, Giles F, Feldman E, Ehninger G, Schiller G, Klimek V, Nimer SD, Gratwohl A, Choudhary CR, Mueller-Tidow C, Serve H, Gschaidmeier H, Cohen PS, Huber C, Fischer T (2005) Identification of a novel activating mutation (Y842C) within the activation loop of FLT3 in patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood 105(1): 335-40. Epub 2004 Sep 02. [IF 10,120]

Diederichs S, Bulk E, Steffen B, Ji P, Tickenbrock L, Lang K, Zanker KS, Metzger R, Schneider PM, Gerke V, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Muller-Tidow C (2004) S100 family members and trypsinogens are predictors of distant metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. Cancer Res 64(16): 5564-5569. [IF 8,649]

Diederichs S, Baumer N, Ji P, Metzelder SK, Idos GE, Cauvet T, Wang W, Moller M, Pierschalski S, Gromoll J, Schrader MG, Koeffler HP, Berdel WE, Serve H, Muller-Tidow C (2004) Identification of interaction partners and substrates of the cyclin A1-CDK2 complex. J Biol Chem 279(32): 33727-33741. Epub 2004 May 24. [IF 6,482]

Kooperationen

PD Dr. H. Bürger, Pathologie: Immunhistochemie von Flt3-Zielgenen am Knochenmark von AML-Patienten (Tissue Array).

Prof. Dr. V. Gerke, Institut f. Med. Biochemie (ZMBE): Beeinflussung der transendothelialen Migration von Monozyten und AML-Blasten durch Flt3-Zielgene.

Dr. B. Skryabin, ZPG2: Herstellung von transgenen Mäusen als Leukämie Modelle.

Dr. J.R. Sindermann, Med. Klinik u. Poliklinik, Kardiologie/Angiologie: Analyse von Pim-2-Interaktionspartnern.

Teilvorhaben Hei2/042/04

Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida*

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

Die opportunistischen Pathogene aus den Gattungen *Staphylococcus* und *Candida* werden sowohl kokolonisierend als auch koinfizierend beobachtet und stellen als Verursacher von Haut- und Weichteilinfektionen bis hin zu schwersten Organinfektionen ein besonderes medizinisches Problem dar. Dabei werden die komplexen Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida* vermutlich über extrazelluläre Matrix- und Plasmaproteine, wie Fibrinogen und Fibronectin, sowie durch direkte Interaktion zwischen Staphylokokken-Oberflächenproteinen und *Candida*-Rezeptoren vermittelt. Das Ziel unseres Projektes ist, die adhäsiven Interaktionen, die zur Kokolonisierung bzw. Koinfektion von Staphylokokken und *Candida* führen, auf molekularer Ebene aufzuklären. Mit Hilfe der „phage display“ Technik sollen spezifisch an *Candida* adhärierende Oberflächenproteine von *S. aureus* bzw. *S. epidermidis* identifiziert und die entsprechenden Gene kloniert werden. Die Genprodukte sollen dann aufgereinigt werden, um die adhäsiven

Interaktionen mittels Western-Liganden Assays in vitro bzw. unter Verwendung der biomolekularen Interaktionsanalytik (BIA) in „real-time“ studieren zu können. Nach Konstruktion von „knockout“ Mutanten, in denen die jeweiligen, identifizierten Staphylokokken-Gene inaktiviert sind, soll die Beteiligung der entsprechenden Genprodukte an der Adhäsion an *Candida* funktionell im Zellsystem analysiert werden. Im weiteren Verlauf des Projektes sollen die Regulationsmechanismen der an der Interaktion mit *Candida* beteiligten Staphylokokken-Gene aufgeklärt werden sowie die beteiligten *Candida*-Rezeptoren identifiziert werden. Durch die Identifizierung und Charakterisierung der adhäsiven Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida* erhoffen wir uns, neue Möglichkeiten zur Therapie und Prophylaxe dieser Koinfektionen aufzeigen zu können.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bisher keine.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Heilmann C, Niemann S, Sinha B, Herrmann M, Kehrel BE, Peters G (2004) *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding proteins (FnBPs) mediate adherence to platelets and FnBPA, but not FnBPB induces platelet aggregation. J Infect Dis 190: 321-329.

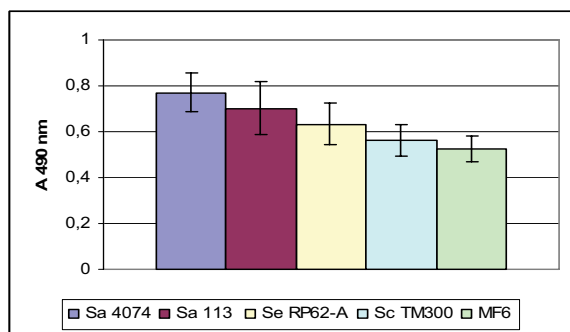


Abbildung 1: Interaktion von Staphylokokken (*S. aureus*, SA; *S. epidermidis*, Se; und als Negativkontrolle *S. carnosus*, Sc) mit *Candida albicans* (MF6) in der Mikrotiterplatte. *S. aureus* und *S. epidermidis* sind in der Lage, einen Biofilm auf *Candida* zu produzieren, während *S. carnosus* nicht dazu in der Lage ist. Die daran beteiligten Mechanismen sollen identifiziert werden.

Kooperationen

Die geplante Kooperation mit Prof. Dr. V. Gerke (Interaktion mit Endothelien) ergibt sich erst zu einem späteren Zeitpunkt des Projektes.

Becker K, Harmsen D, Mellmann A, Meier C, Schumann P, Peters G, von Eiff C (2004) Development and evaluation of a quality-controlled ribosomal sequence database for 16S ribosomal DNA-based identification of *Staphylococcus* species. *J Clin Microbiol* 42: 4988-4995

Kipp F, Becker K, Peters G, von Eiff C (2004) Evaluation of different methods to detect methicillin resistance in small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 42:1277-1279.

Becker K, Friedrich AW, Peters G, von Eiff C (2004) Systematic survey on the prevalence of genes coding for staphylococcal enterotoxins SEIM, SEIO, and SEIN. *Mol Nutr Food Res* 48: 488-495.

Kuczus T, Buschmann A, Zhang W, Karch H, Becker K, Peters G, Groschup MH (2004) Cellular prion protein acquires resistance to proteolytic degradation following copper ion binding. *Biol Chem* 385: 7397-47.

von Eiff C, Friedrich AW, Peters G, Becker K (2004) Prevalence of genes encoding for members of the staphylococcal leukotoxin family among clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 49:157-162.

von Eiff C, Lubritz G, Heese C, Peters G, Becker K (2004) Effect of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in AIDS patients on the formation of the small colony variant phenotype of *Staphylococcus aureus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 48:191-194.

Joosten U, Joist A, Frebel T, Brandt B, Diederichs S, von Eiff C (2004) Evaluation of an in situ setting injectable calcium phosphate as a new carrier material for gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis: studies in vitro and in vivo. *Biomaterials* 25: 4287-4295.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, TP A6	106.400 €
	PTJ-Bio/03U213B	81.667 €
	0312733, BMBF	115.990 €
	PTJ-Bio/0313134	106.806 €
	KA 2249/1-1/1-2	80.750 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vc
Sachmittel 2004	22.000 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

Teilvorhaben Si2/048/04

Struktur-Funktions-Beziehung von *Staphylococcus aureus*-FnBPs bei der Invasion humaner Wirtszellen

B. Sinha / C. Heilmann / G. Peters

Frühe entscheidende Schritte der mikrobiellen Pathogenese sind Adhärenzprozesse und Invasion von eukaryonten Zellen. Dies ist für eine Reihe von gram-negativen und gram-positiven Bakterien schon sehr detailliert untersucht worden. Der molekulare Invasions-Mechanismus von *S. aureus* wurde von unserer und anderen Arbeitsgruppen aufgeklärt. Als notwendiger und hinreichender bakterieller Rezeptor dienen Fibronectin-bindende Proteine (FnBPs), *S. aureus*-Oberflächenproteine. FnBPs binden über Fibronectin (Fn) als Brückenmolekül an Integrin $\alpha_5\beta_1$ (CD49e / CD29), den Wirtszell-Rezeptor. Für die Invasion essentiell sind die Fn-bindenden Domänen von FnBPs (D1-D4, Du). Daneben wurde kürzlich gezeigt, dass die B-Domäne von FnBPA ebenfalls entscheidend beteiligt ist. Zusammenfassend zeigen unsere Ergebnisse: i) der bisher größte funktionelle Unterschied für FnBPs besteht bei Stamm Newman, bei dem sich in der C-Domäne eine Trunkierung durch ein Stopcodon findet, so dass kein Zellwandverankertes FnBP mehr gebildet wird. ii) Bei FnBPB konnten wir eine bisher unbekannte B'-Domäne identifizieren, die sich deutlich von der B-Domäne von FnBPA unterscheidet, und bei verschiedenen Stämmen hoch konserviert ist. iii) Das *pIs*-Gen („Plasmin-sensitiv“) oder das hiervon kodierte Oberflächenprotein Pls, ein Adhäsion-Homolog, vermittelt die bei MRSA-Isolaten (Methicillin-resistenter *S. aureus*) zu beobachtende deutlich verminderte Adhärenz und zelluläre Invasivität. iv) Die zur Hsp100-Chaperon-Familie gehörende ATPase ClpC trägt offensichtlich einerseits zum intrazellulären Überleben von *S. aureus* bei, moduliert aber andererseits auch die FnBP-Expression.

Aufbauend hierauf werden wir daher folgende Aspekte bearbeiten: 1. Strukturelle FnBP-Determinanten: Funktion der B-Domäne von FnBPA vs. Neu identifizierter B'-Domäne von FnBPB (unterschiedliche Bindung von Fn?), Rolle der variablen A-Domänen (Konservierung der Fg-bindenden Funktion auch bei FnBPs anderer Stämme?), Interaktion von FnBPs mit weiteren Wirtsmolekülen (z.B. Syndecanen). 2. Mechanismus des anti-invasiven Effektes von Pls: strukturelle Erfordernisse, notwendige und hinreichende Domänen; kompetitiver vs. Sterischer oder regulatorischer Effekt? Einfluß von weiteren Determinanten, unabhängig von SCC_{mec} Typ I? Verbreitung bei klinischen MRSA-Isolaten. 3. Mechanismus der Modulation durch ClpC: Transkriptionsregulation von *fnb*? 4. Post-Invasion: Rolle von löslichen Adhäsinen (Eap, Emp) und ClpC.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Juuti KM, Sinha B, Werbeck C, Peters G, Kuusela PI (equally shared authorship) (2004) Reduced adherence and host cell invasion by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing the surface protein Pls. J Infectious Dis 189: 1574–1584. [IF 4,481]

Heilmann C, Niemann S, Sinha B, Herrmann M, Kehrel B, Peters G (2004) *Staphylococcus aureus* Fibronectin-binding Protein (FnBP) mediates adherence to platelets and platelet aggregation. J Infectious Dis 190: 321–329. [IF 4,481]

Grundmeier M, Hussain M, Becker P, Heilmann C, Peters G, Sinha B (2004) *Staphylococcus aureus* strain Newman expresses truncated Fibronectin-Binding Proteins, which are not cell wall-anchored, leading to a deficient adherence and host cell invasion. Infect Immun 72: 7155-7163. [IF 3,875]

Übersichtsartikel

Sinha B, Haslinger-Löffler B, Schulze-Osthoff K (2004) Caspase-Aktivierung bei *Staphylococcus aureus* α -Toxin-induzierter Apoptose. Hygiene und Mikrobiologie 8: 56-60. [ohne IF]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bielaszewska M, Sinha B, Kuczius T, Karch H (2005) Cytolethal Distending Toxin from Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* O157 causes irreversible G₂/M arrest, inhibition of proliferation and death of human endothelial cells. Infect Immun 73: 552-562. [IF 3,875]

Haslinger B, Kahl BC, Grundmeier M, Strangfeld K, Wagner B, Fischer U, Cheung AL, Peters G, Schulze-Osthoff K, Sinha B (2005) Multiple virulence factors are required for *Staphylococcus aureus*-induced apoptosis in endothelial cells. Cell Microbiol (in press). [IF 5,336]

Kooperationen

SCC_{mec}-Typisierung von *S. aureus*: K. Becker (im Hause), Protein A-Typisierung von *S. aureus*: A. Mellmann, A. Friedrich (Hygiene); Rolle von weiteren Matrix-Proteinen: F. Echtermeyer, U. Hansen, P. Bruckner (Physiol. Chemie u. Pathobiochemie); Endothelzell-Linien-Charakterisierung: V. Gerke (Med. Biochemie, ZMBE).

Heilmann C, Niemann S, Sinha B, Herrmann M, Kehrel B, Peters G (2004) *Staphylococcus aureus* Fibronectin-binding Protein (FnBP) mediates adherence to platelets and platelet aggregation. J Infect Dis 190: 321–329. [IF 4,481]

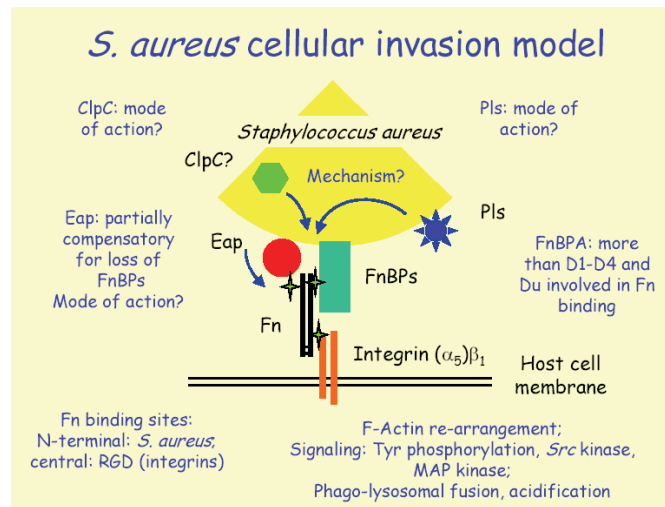
Anmerkung zur Laufzeit des Projektes:

Bis auf weiteres (mindestens drei weitere Jahre absehbar), da sich eine weitergehende Bearbeitung der einzelnen Fragestellungen abzeichnet (u.a. Vergleich verschiedener Wildtyp FnBPs von klinischen Isolaten, Funktion der neu identifizierten B'-Domäne, FnBP-vermittelte Signaltransduktion bei Invasion; Mechanismus der Anti-Invasion von *pIs*; Rolle von *clpC* bei der Regulation der *fnb*-Expression und bei Post-Invasions-Vorgängen).

Abbildung 1:

Aktuelles Modell des Invasionsmechanismus von Wirtszellen durch *S. aureus*.

Das gezeigte Schema fasst eigene und Daten von weiteren Arbeitsgruppen zusammen. Der Mechanismus, wie Pls die Invasivität vermindert, ist zu Zeit unklar. Ob ClpC eine direkte Rolle auf die Invasion hat, und falls ja, wie, ist bisher unklar.



Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB492, TP B9	1 IIa, 29.000 €
	SFB293, TP A6	1 IIa/2 25.000 €
	Else-Kröner-Fresenius-St.	1 IIa/2, 1 Vb/2, 17.500 €
	DFG, Ka2249/1-1	1 IIa/2, 1 Vb/2, 16.750 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vb
Sachmittel 2004	13.000 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie, AG Zelluläre Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV C20.

Teilvorhaben Ka2/061/04

Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen *Escherichia coli* und intestinalen Epithelzellen

H. Karch / A.W. Friedrich

Enterohämorrhagische *E. coli* (EHEC) verursachen blutige Durchfallerkrankungen und das lebensbedrohliche hämolytisch-urämische Syndrom. Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist weitgehend unbekannt. Ziel des Vorhabens ist es, die für die Darmpathogenität von EHEC ursächlichen Virulenzfaktoren zu identifizieren. Hierzu sollen die Vorgänge, die sich bei der Interaktion dieser Bakterien mit intestinalen Epithelzellen abspielen, analysiert werden.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Janka A, Becker G, Sonntag AK, Bielaszewska M, Dobrindt U, Karch H (2005) Presence and characterization of a mosaic genomic island which distinguishes sorbitol-fermenting enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H- from *E. coli* O157:H7. Appl Environ Microbiol (in press). [IF 3,8]

Übersichtsartikel

Karch H, Tarr PI, Bielaszewska M (2005) Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. Int J Med Microbiol (in press) [IF 2,5]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Friedrich AW, Kock R, Bielaszewska M, Zhang W, Karch H, Mathys W (2005) Distribution of the urease gene cluster among and urease activities of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 isolates from humans. J Clin Microbiol 43(2): 546-550. [IF 3,4]

Zunächst sollen die Faktoren, die für die intestinale Epithelschädigung und/oder für immunologische Reaktionen verantwortlich sind, identifiziert werden. Die in diesem Zusammenhang geplanten Untersuchungen beinhalten die Infektion und Stimulation von Epithelzellen mit Wildtypstämmen, Deletionsmutanten und gereinigten Virulenzfaktoren. Um Einblicke in die Wirtsreaktion zu erhalten, sollen die Zytokingexpression und Sekretion, Apoptoserate, Induktion von Stressproteinen und die Signaltransduktion (NF- κ B) untersucht werden. Nach Kontakt mit Epithelzellen könnte aber auch die Genexpression der EHEC-Bakterien moduliert werden. Deshalb sollen Transkriptomanalysen in einem selbst hergestellten Pathoarray, der alle bisher bekannten Virulenzgene von pathogenen *E. coli* enthält, sowie in einem K12-Array analysiert werden. Die Interaktion von EHEC mit dem von der Darmschleimhaut produzierten Mucus könnte sich möglicherweise fatal für den Wirt auswirken, da EHEC-Bakterien Mucin spalten. Die hierfür verantwortlichen Komponenten und der Mechanismus der Mucinspaltung sollen in diesem Projektteil identifiziert und charakterisiert werden.

Zhang W, Bielaszewska M, Friedrich AW, Kuczius T, Karch H (2005) Transcriptional analysis of genes encoding Shiga toxin 2 and its variants in *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol* 71(1): 558-561. [IF 3,8]

Bielaszewska M, Tarr PI, Karch H, Zhang W, Mathys W (2005) Phenotypic and molecular analysis of tellurite resistance among enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 and sorbitol-fermenting O157:NM clinical isolates. *J Clin Microbiol* 43(1): 452-454. [IF 3,4]

Bielaszewska M, Sinha B, Kuczius T, Karch H (2005) Cytotoxic distending toxin from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 causes irreversible G2/M arrest, inhibition of proliferation, and death of human endothelial cells. *Infect Immun* 73(1): 552-562. [IF 3,8]

Friedrich AW, Nierhoff KV, Bielaszewska M, Mellmann A, Karch H (2004) Phylogeny, clinical associations, and diagnostic utility of the pilin subunit gene (*sfpA*) of sorbitol-fermenting, enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H-. *J Clin Microbiol* 42(10): 4697-4701. [IF 3,4]

Kooperationen

Kooperation mit Herrn PD Dr. Sinha und Herrn Prof. Dr. G. Peters über Zellzyklusanalysen und Apoptoseanalysen. Publikation Bielaszewska et al. (2005) *Infect Immun* 73(1):552-62.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	6
	Habilitationen	2
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Anträge bei DFG u. EU eingereicht	
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	11.000 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	K. A.
Beteiligte Institutionen	Institut für Hygiene
Fachgebiet	Hygiene

Teilvorhaben Lo2/065/04

Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten

K. Loser / S. Beissert

Da IL-15 sowohl Zellen des angeborenen Immunsystems (NK Zellen, NKT Zellen) als auch des adaptiven Immunsystems (Effektor-, Gedächtnis-T-Zellen, regulatorische T-Zellen, LZ) moduliert, eignen sich K14-IL-15 tg Mäuse hinsichtlich einer differentiellen Analyse beider Bereiche sehr gut. Die bisherigen Ergebnisse lassen sich in zwei Kernaussagen zusammenfassen: 1. IL-15 Überexpression in der Epidermis stimuliert die Antigen-präsentierende Funktion von LZ, induziert CD8⁺ Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen mit resultierender verstärkter CHS-Reaktion; 2. K14-IL-15 tg Mäuse zeigen eine deutlich verstärkte antivirale Abwehr. Dabei dürfte die IL-15-induzierte NK/NKT-Zellantwort ebenso wie die anti-HSV Antikörperproduktion verantwortlich sein.

Im vorliegenden Forschungsprojekt soll daher untersucht werden, welche Rolle die Balance zwischen IL-2 und IL-15 für die Entwicklung, Aktivierung und Proliferation von Effektor- sowie Gedächtnis-T-Zellen spielt. Weiterhin soll die Beteiligung von Keratinozyten-produziertem IL-15 im Rahmen der parasitären kutanen Infektabwehr erforscht werden. Zusätzlich soll der Einfluss der kutanen IL-15 Überexpression auf die Entwicklung von UV-induzierten Hauttumoren in K14-IL-15 tg Mäusen bestimmt werden. Im Einzelnen sind folgende Teilprojekte geplant:

1. Untersuchungen zur Bedeutung der Balance von IL-2 und IL-15 für die Entwicklung, Aktivierung und Proliferation von Effektor- sowie Gedächtnis-T-Zellen.
2. Untersuchungen zur Regulation der Immunabwehr gegen Leishmanien durch epidermale IL-15 Überexpression.
3. Analyse der Bedeutung von kutaner IL-15 Überexpression für die UV-induzierte kutane Karzinogenese.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

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

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Schwarz A, Maeda A, Kernebeck K, van Steeg H, Beissert S, Schwarz T (2005) Prevention of UV radiation-induced immunosuppression by IL-12 is dependent on DNA repair. J Exp Med 201: 173-179.

Loser K, Scherer A, Krummen MBW, Varga G, Higuchi T, Schwarz T, Sharpe AH, Grabbe S, Bluestone JA, Beissert S (2005) An important role of CD80/CD86-CTLA-4 signaling in photocarcinogenesis in mice. J Immunol, im Druck.

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen	Anmeldung	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG BE 1580/6-2 (Heisenberg-Stip)	C3-äquiv. Besoldung
	DFG BE 1580/7-1	114.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2004	12.400 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Ende 2006
Beteiligte Institutionen	Hautklinik
Fachgebiet	Dermatologie

Teilvorhaben Mül2/096/04

Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 - Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen

C. Müller-Tidow

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

Folgende Ziele werden innerhalb dieses Projektes angestrebt:

I. Die Analyse der Mechanismen der INCA1-assoziierten Wachstumshemmung. Wir charakterisieren die INCA1-Phosphorylierung und ihre funktionellen Auswirkungen *in vivo* und *in vitro*. Bislang wurden verschiedene potentielle Phosphorylierungsstellen im INCA1-Protein mutiert und mittels *in vitro*-Kinase-Assays auf ihre Phosphorylierung hin untersucht, wobei eine Mutante - INCA1-S176A - eindeutig geringere Phosphorylierung aufwies (s. Diederichs et al., 2004). Diese Mutante untersuchen wir nun im Vergleich zum unmutierten Wildtyp INCA1 in verschiedenen Assays bezüglich ihrer Wirkung auf Proliferation, Zellzyklusprogression und CDK-Inhibition.

II. Die Charakterisierung der Funktionen von INCA1 in der Hämatopoese. Wir untersuchen, ob und wie INCA1 die CFU-Bildung von hämatopoetischen Vorläuferzellen beeinflusst, welche Bedeutung die Phosphorylierungsstellen haben und wie sich die Interaktion mit Cyclin A1 funktionell auswirkt. Dazu haben wir bereits ein retrovirales Transduktionssystem etabliert, wodurch INCA1 in Wildtyp- und Cyclin A1-negativem Mausknorpel überexprimiert werden kann, was in Kürze durchgeführt wird.

III. Die Untersuchung der physiologischen Bedeutung von INCA1. Hierzu werden wir in einer Zusammenarbeit mit der Zentralen Projektgruppe 2 (ZPG2) Mäuse mit INCA1-Gendeletion generieren und untersuchen. Es wurde bereits ein entsprechendes Konstrukt für die Generierung von INCA1-heterozygoten ES-Zellen kloniert, dieses wurde in ES-Zellen elektroporiert und vier für den INCA1-Genlokus heterozygote ES-Zellklone identifiziert. Aus diesen wurden fünf hoch chimäre und 6 wenig chimäre Mäuse generiert, von denen zwei bisher Keimbahntransmission gezeigt haben. Wir erwarten die ersten heterozygoten Mäuse unter den Nachkommen dieser Tiere und die ersten homozygoten INCA1-Knockout-Mäuse dann etwa im Juni dieses Jahres.

Kooperationen

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

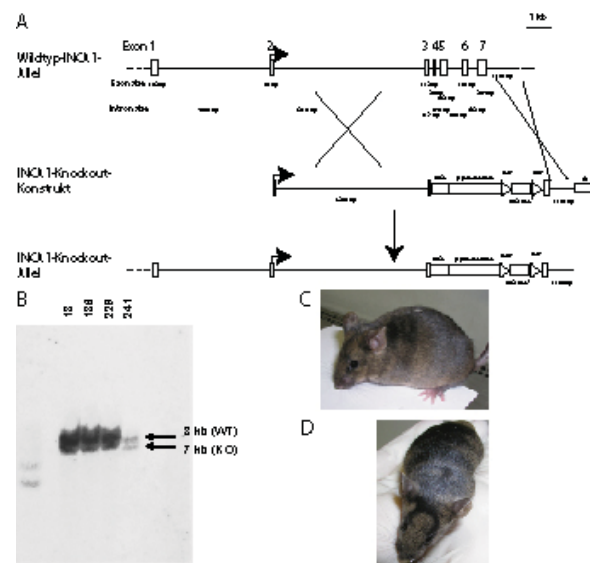


Abbildung 1: Fortschritte zu Ziel III dieses Projektes.

A. Schematische Darstellung des INCA1-Genlokus, des hergestellten INCA1-Knockout-Konstruktes und des INCA1-Knockout-Allels nach erfolgreicher Rekombination mit dem Knockout-Konstrukt.

B. Southern Blot der für INCA1 heterozygoten ES-Zellklone 13, 186, 229 und 241, der eine für INCA1-positive Bande in Höhe von 8 kb beim Wildtypallel, bei 7 kb beim Knockout-Allel zeigt.

C. Bezüglich INCA1 hoch chimäre Maus (Chimärismus ca. 90%, nur 10% schwarzes und 90% agouti-farbenes Fell, wobei letzteres die Heterozygotie bezüglich INCA1 anzeigt).

D. Bezüglich INCA1 wenig chimäre Maus (Fellchimärismus ca. 50%).

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bisher keine.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Tickenbrock L, Schwäble J, Wiedehage M, Steffen B, Sargin B, Choudhary C, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) Flt3 tandem duplication mutations cooperate with Wnt signaling in leukemic signal transduction. Blood, Jan 13 epub.

Potratz JC, Mlody B, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) In vivo analyses of UV-irradiation-induced p53 promoter binding using a novel quantitative real-time PCR assay. Int J Oncol 26: 493-498.

Schwäble J, Choudhary C, Thiede C, Tickenbrock L, Sargin B, Steur C, Rehage M, Rudat A, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) RGS2 is an important target gene of Flt3-ITD mutations in AML and functions in myeloid differentiation and leukemic transformation. Blood 105: 2107-2114.

Worch J, Tickenbrock L, Schwäble J, Steffen B, Cauvet T, Mlody B, Buerger H, Koeffler HP, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2004) The serine-threonine kinase MNK1 is post-translationally stabilized by PML-RARalpha and regulates differentiation of hematopoietic cells. Oncogene 23: 9162-9172.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	R03/19f, Carre-ras-Stiftung	103.000 €
	SF293, TP A15	72.600 €
	Mu1328/2-3, DFG	129.500 €
	10-2155-Mü3, Dt. Kebshilfe	77.400 €
	MU1328/3-1, DFG: Heisen-berg- Stip.	C3-äquiv. Besoldung
	NGFN-2, WP3-SP3, Acute Leu-kemias, BMBF	124.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	12.600 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Innere Medizin

Teilvorhaben Stei2/103/04**Molekulare Mechanismen der kutanen neu-rogenen Entzündung**

M. Steinhoff / T. A. Luger

Ergebnisse der letzten Jahre belegen eindeutig einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen dem Im-munsystem und Nervensystem bei Entzündungen der Haut. Zum Beispiel stimulieren von Mastzellen freige-setzte Mediatoren die Aktivierung von sensorischen Nervenfasern, was zur neurogenen Entzündung führt. Umgekehrt modulieren von Nerven freigesetzte Neu-romediatoren Entzündungsprozesse in der Haut. Allerdings sind die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen in der Interaktion zwischen den neu-ronalen und dem Immunsystem weiter schlecht ver-standen.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004; Forts.)

Müller-Tidow C, Ji P, Diederichs S, Potratz J, Bäumer N, Kohler G, Cauvet T, Choudary C, van der Meer T, Chan WY, Nieduszynski C, Colledge WH, Carrington M, Koeffler HP, Restle A, Wiesmüller L, Sobczak-Thépot J, Berdel WE, Serve H (2004) The cyclin A1-CDK2 complex regulates DNA double-strand break repair. *Mol Cell Biol* 24: 8917-8928.

Li Z, Metze D, Nashan D, Müller-Tidow C, Serve HL, Poremba C, Luger TA, Böhm M (2004) Expression of SOCS-1, suppressor of cytokine signalling-1, in human melanoma. *J Invest Dermatol* 123: 737-745.

Diederichs S, Bulk E, Steffen B, Ji P, Tickenbrock L, Lang K, Zanker KS, Metzger R, Schneider PM, Gerke V, Thomas M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2004) S100 family members and trypsinogens are predictors of distant metas-tasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 64: 5564-5569.

Tiesmeier J, Müller-Tidow C, Westermann A, Czwalinna A, Hoffmann M, Krauter J, Heil G, Ganser A, Serve H, Verbeek W (2004) Evolution of FLT3-ITD and D835 activating point mutations in relapsing acute myeloid leukemia and response to salvage therapy. *Leuk Res* 28: 1069-1074.

Diederichs S, Bäumer N, Ji P, Metzelder SK, Idos GE, Cau-vet T, Wang W, Möller M, Pierschalski S, Gromoll J, Schrader MG, Koeffler HP, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2004) Identification of interaction partners and substrates of the cyclin A1-CDK2 complex. *J Biol Chem* 279: 33727-33741.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Hyun E, Bolla M, Steinhoff M, Wallace JL, Soldato PD, Vergnolle N (2004) Anti-inflammatory effects of nitric oxide-releasing hydrocortisone NCX 1022, in a murine model of contact dermatitis. *Br J Pharmacol*, 143, 618-625. [IF 3,689]

Übersichtsartikel

Steinhoff M, Buddenkotte J, Shpacovitch V, Rattenholl A, Moormann C, Vergnolle N, Luger TA, Hollenberg MD (2005) Proteinase-activated receptors: Transducers of proteinase-mediated signaling in inflammation and the immune response. *Endocrine Rev* 26: 1-43, Epub October 12, 2004. [IF 27,501]

Grassberger M, Schneider D, Steinhoff M, Luger TA (2004) Pimecrolimus – a predominantly skin specific antiinflamma-tory drug. *Exp Dermatol*, in press. [IF 2,343]

Ziel dieses Vorhabens ist es daher, die regulatorischen Mechanismen der neurogenen Entzündung zu untersuchen. Zwei kürzlich beschriebene, wichtige Rezeptoren, die neurogene Entzündungsprozesse regulieren, sind der Vanilloid-Rezeptor-1 (VR1) und der Proteinase-aktivierte Rezeptor-2 (PAR-2). Für beide konnte vor kurzem gezeigt werden, dass sie über intermolekulare Transaktivierung mit benachbarten Rezeptoren kommunizieren, um so Entzündungsvorgänge zu regulieren. Durch *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen soll daher herausgearbeitet werden, ob Defekte bei der Initiierung oder Termination der neurogenen Entzündung zu unkontrollierten entzündlichen Reaktionen führt. In Vorarbeiten konnten die Antragsteller zeigen, dass beide Rezeptoren eine wichtige Rolle für die kutane neurogene Entzündung spielen. Aufbauend auf diese Untersuchungen soll mit Hilfe von Wildtyp- bzw. TRP-1 und PAR2 knock-out Mäusen herausgearbeitet werden, dass TRPV1 und PAR2 eine wichtige regulatorische Bedeutung bei der neurogenen Entzündung haben. Ziel ist, die Interaktion und Bedeutung von VR1 und PAR2 im Hinblick auf eine Hemmung der neuronal vermittelten Entzündungsreaktion zu verstehen und therapeutisch beeinflussen zu können. Hieraus liessen sich neue Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen der rezeptor-vermittelten Regulation der kutanen neurogenen Entzündung gewinnen, um neue Strategien zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen zu entwickeln (Rattenholl & Steinhoff M Drug Develop Res 2003).

Kooperationen

AG Gerke: Transaktivierung G Protein-gekoppelter Rezeptoren, trafficking

AG Thanos: Bildgebende Verfahren, Neuroimmunologie

ZPG1: Integrierte funktionelle Genomik

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293 A14	71.000 €
	SFB 492 B13	81.000 €
	CE.R.I.E.S, Paris	15.000 €
	Rosacea Found.	25.000 €
Preise		N.D.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Shpacovitch, V.M., Varga, G., Strey, A., Gunzer, M., Mooren, F., Buddenkotte, J., Vergnolle, N., Sommerhoff, C.P., Grabbe, S., Gerke, V., Homey, B., Hollenberg, M., Luger, T.A. and Steinhoff, M. (2004) Agonists of proteinase-activated receptor-2 modulate human neutrophil cytokine secretion, expression of cell adhesion molecules, and migration within 3-D collagen lattices. *J Leukoc Biol*, 76, 388-398.

Scholzen, T.E., Steinhoff, M., Sindrilaru, A., Schwarz, A., Bunnett, N.W., Luger, T.A., Armstrong, C.A. and Ansel, J.C. (2004) Cutaneous allergic contact dermatitis responses are diminished in mice deficient in neurokinin 1 receptors and augmented by neurokinin 2 receptor blockade. *Faseb J*, 18, 1007-1009.

Vergnolle, N., Cellars, L., Mencarelli, A., Rizzo, G., Swaminathan, S., Beck, P., Steinhoff, M., Andrade-Gordon, P., Bunnett, N.W., Hollenberg, M.D., Wallace, J.L., Cirino, G. and Fiorucci, S. (2004) A role for proteinase-activated receptor-1 in inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest*, 114, 1444-1456. IF: 14.015

Roosterman, D., Cottrell, G.S., Schmidlin, F., Steinhoff, M. and Bunnett, N.W. (2004) Recycling and resensitization of the neurokinin 1 receptor. Influence of agonist concentration and Rab GTPases. *J Biol Chem*, 279, 30670-30679. IF: 7.082

Stander, S., Moormann, C., Schumacher, M., Buddenkotte, J., Artuc, M., Shpacovitch, V., Brzoska, T., Lippert, U., Henz, B.M., Luger, T.A., Metz, D. and Steinhoff, M. (2004) Expression of vanilloid receptor subtype 1 in cutaneous sensory nerve fibers, mast cells, and epithelial cells of appendage structures. *Exp Dermatol*, 13, 129-139. IF: 2.434

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 IVb
Sachmittel 2004	11.000 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Hautklinik
Fachgebiet	Dermatologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV D16.

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

H. Pavenstädt

Sauerstoffradikale (ROS) spielen eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Podozytenschädigung und Proteinurie. In Vorarbeiten haben wir die Sauerstoffradikal-vermittelte differenzielle Expression von "C/EBP-homologous protein" (CHOP) in Podozyten identifiziert und gezeigt, dass CHOP bei der membranösen Glomerulonephritis in Podozyten vermehrt exprimiert wird. Bisherige Funktionsuntersuchungen in Podozyten zeigen, dass in CHOP überexprimierenden Podozyten die NADPH-Oxidase abhängige Generation von Superoxidanion verstärkt ist und die Expression von alpha-3- und beta-1 Integrinen reduziert wird. Ziel des Projektes ist es, die durch CHOP vermittelten Funktionen im Podozyten *in vivo* und *in vitro* zu charakterisieren. Die Funktion von CHOP für pathologische Reaktionen des Podozyten soll *in vivo* in transgenen Modellen, in denen CHOP podozytenspezifisch überexprimiert oder depletiert wird, untersucht werden. In podozytenspezifischen CHOP Wildtyp- und CHOP Knockout Ratten sollen nach Induktion einer membranösen Glomerulonephritis histologische und funktionelle renale Parameter bestimmt und CHOP assoziierte Schädigungsmechanismen untersucht. Durch CHOP veränderte Podozytenfunktionen und durch CHOP regulierte Gene sollen im Podozyten *in vitro* und *in vivo* identifiziert werden.

Teilvorhaben Ra2/109/04**Neue Strategien zur Therapie implantat-assoziiierter Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte**

M. Raschke

Ziel der geplanten Untersuchungen ist es, lokale und systemisch ablaufende Mechanismen, die bei der Genese und im Verlauf einer Knocheninfektion (Osteitis) eine Rolle spielen, in einem Rattenmodell zu untersuchen. Aus den gewonnen Erkenntnissen soll ein Ansatz zur Therapie und Prophylaxe mittels antibiotikabeschichteter Implantate entwickelt werden. Eine experimentell induzierte Osteitis soll durch radiologische Auswertungen, biomechanische Tests, histomorphometrische und immunhistochemische Färbungen sowie mikrobiologische Analysen in ihrem Verlauf evaluiert werden.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Bisher keine.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Pa 483/13-1	1 BAT IIa 14.250 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2004	14.580 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 2008
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik D
Fachgebiet	Nephrologie

Publikationen**(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)**

Bisher keine.

Übersichtsartikel

Raschke M. J. & Schmidmaier G. (2004) Biologisierung von Implantaten – neue Schlüsseltechnologie? Der Unfallchirurg 107(8): 651. [IF 0,521]

Raschke M. J. & Schmidmaier G. (2004) Biologisierung von Implantaten in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates. Der Unfallchirurg 107(8): 653-663. [IF 0,521]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

Zu diesem Zwecke soll im Kleintiermodell (Ratte) eine Knocheninfektion mit und ohne liegendem Implantat (Kirschner-Draht) erzeugt werden. Nach 3, 7, 14 und 28 Tagen post operationem werden die jeweils linken Tibiae der Versuchstiere mit den genannten Methoden ausgewertet.

In der zweiten Phase der Studie soll die induzierte Osteomyelitis durch „Nailexchange“ gegen einen Gentamicin beschichteten K-Draht therapiert werden. Fünf Tage nach Applikation der Keime (*Staphylococcus aureus* Supspezies Rosenbach ATCC 49230) wird in einer Kontrollgruppe ein neuer steriler, unbeschichteter K-Draht implantiert. In der Versuchsgruppe wird der infizierte K-Draht gegen einen mit Gentamicin beschichtetes Implantat ausgetauscht. Am 7., 14. und 28. Tag post operationem werden die Tiere getötet und wie bereits in der ersten Phase dieser Studie biomechanisch, mikrobiologisch sowie histomorphometrisch / immunhistochemisch untersucht.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele:

Zusätzlich zu den radiologischen Verlaufkontrollen wurde ergänzend die nicht invasive Methode der Positronen Emissionstomographie (PET) in das Projekt aufgenommen. Basierend auf der Beobachtung, dass monoclonale Zellen und Granulocyten während einer Infektion einen erhöhten Glukosestoffwechsel aufweisen, ist der radioaktive Indikator Fluorid-18-Fluorodeoxyglukose (FDG) in der Lage eine Detektion von inflammatorischen Reaktionen und Prozessen innerhalb des Knochens sichtbar zu machen. FDG-PET kann Knochen- von Weichteilinfektionen unterscheiden und ermöglicht eine gute Bildgebung auch bei liegenden Metallimplantaten. Zeitnah werden Scans mit dem radioaktiven Tracer 18-Fluorid durchgeführt, welche zusätzliche Information über die Knochenumbau-Aktivität geben. Das hohe Maß an Sensitivität und Spezifität macht PET somit zu einer besonders geeigneten Methode für den Nachweis und die Identifizierung einer chronischen Osteomyelitis. Die Untersuchungen werden entsprechend den anderen Nachuntersuchungen, an Tag 3, 7, 14 und 21 unter Inhalationsnarkose mit Isofluran (Forene®) durchgeführt.

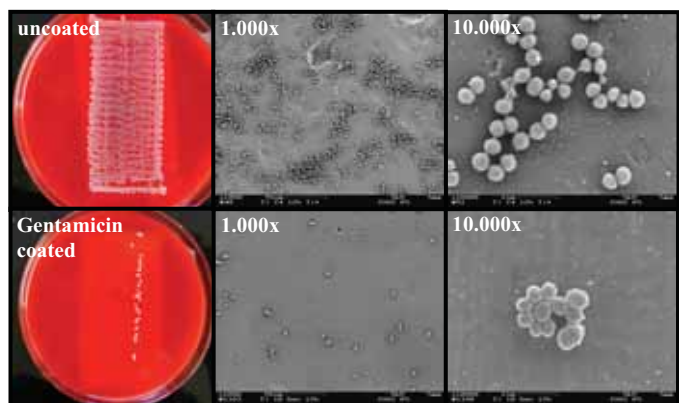
Kooperationen

Es besteht eine intensive Kooperation mit dem Institut für klinische Mikrobiologie (Univ.-Prof. Dr. G. Peters). Diese Kooperation umfasst die Bereitstellung der Keime, sowie die nachfolgenden mikrobiologischen Untersuchungen, wie Keim- und Resistenzbestimmung mittels Pulsfeldelektrophorese, Keimzahlbestimmung, Abstriche und Abrollplatten. Ein großer Beitrag stellt auch die Bereitstellung des S2-Tierstalls dar, in welchem die operativen Eingriffe, wie auch die Tierhaltung vorgenommen werden.

Desweiteren besteht eine enge Kooperation mit der experimentellen Nuklearmedizin (Univ.-Prof. Dr. M. Schäfers; ZPG4b) in Rahmen derer der Verlauf einer Osteomyelitis anhand von PET-Analysen evaluiert wird. Hierfür wird derzeit ein Protokoll für die zeitnahe Applikation und Detektion von 18F-FDG und 18F-Fluorid in der Ratte sowie ein entsprechendes Analysesystem der vom PET vermittelten Daten entwickelt.

Abbildung 1:

Makro- und mikroskopischer Vergleich einer induzierten implantatassoziierten Infektion mit unbeschichtetem (oben) bzw. beschichtetem (unten) Kirschner-Draht. Links dargestellt, Blutagar-Platten auf denen der Draht nach Explantation abgerollt wurde. In der Mitte (1 000x Vergrößerung), sowie rechts (10 000x Vergrößerung) zeigen SEM-Aufnahmen die Keimdichte auf den Titan-Implantaten. Mit einem Gentamicin beschichtetem Implantat zeigt sich eine deutliche Reduktion der Keimdichte im Vergleich zum unbeschichteten Implantat.



Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)		-
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vc/2
Sachmittel 2004	11.670 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
Fachgebiet	Unfallchirurgie

3. Schwerpunkt 3 Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Teilvorhaben Tha3/005/04

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

S. Thanos

Wir etablierten ein organotypisches Modell bestehend aus entnommener und kultivierter Retina des Affen oder aus Retina bei chronisch-geschädigten Sehnerven der Ratte (Glaukom). Wir fanden, dass in der Affenretina eine erhebliche Regeneration von Ganglienzellaxonen stattfindet und optimierten die Regenerationsbedingungen (Thanos et al., 2005, in Revision). Am regenerierenden retinalen Gewebe wurde zunächst die differentielle Expression von Proteinen mittels 2D-Elektrophorese und anschließender MALDI-MS-Analyse untersucht (siehe Abb. 1B). In der anschließenden proteomischen Analyse fanden wir eine Reihe regenerationspezifisch exprimierter Proteine (Abb. 1B). Drei davon sind herausvergrößert auf Abb. 1B zu sehen, wobei die linke Box die regenerierende und die rechte Box die Kontrollretina zeigen. Bei den regenerationspezifisch hochregulierten Proteinen handelt es sich um solche, die im Calciumstoffwechsel, in der Stressbewältigung oder im Fettsäurenstoffwechsel involviert sind. Zusätzlich wurde eine Proteinkartographie der Affenretina während der Regeneration zu unterschiedlichen Lebensstadien aufgestellt (Dissertation K. Rose).

Da Regeneration zu verschiedenen Alterstufen auftritt, war es notwendig auch das Proteommuster zwischen juvenilen und adulten Tieren zu vergleichen. Wie die Abb. 1A exemplarisch zeigt, werden einige Proteinen auch altersabhängig reguliert. Die Funktion dieser Proteine wird zurzeit mittels Transfektion untersucht. Gleichzeitig wurden bisher mittels Laser-Mikrodissektion regenerierende Ganglienzellen gesammelt, um die genomische Mikroarrayanalyse durchzuführen.

In der glaukomatösen Rattenretina wurde bisher sowohl das Proteom kartiert, als auch regenerationspezifische Proteinspots identifiziert (Dissertation J. Lassack und Manuskript in Vorbereitung). Es stellte sich zunächst heraus, dass in der Glaukomretina die Heatshockproteine HSP60 und HSP90 hochreguliert werden. In Mikroarray Experimenten wurden mehrere Gene identifiziert, die hoch- bzw. herunterreguliert werden (Naskar and Thanos, eingereicht). Da wir bereits die Genregulation bei Regenerationsbereitschaft nach akuter Verletzung des Sehnervs untersucht und vor kurzem publiziert haben (Fischer et al., 2004), bietet uns der jetzige Ansatz die Möglichkeit zu untersuchen, ob die chronische Glaukomschädigung einen ähnlichen Pool von Genen beeinflusst.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Schuetz E, Thanos S (2004) Neuro-glial interactions in the adult rat retina after reaxotomy of ganglion cells: Examination of neuron survival and phagocytic microglia using fluorescent tracers. *Brain Res Bull* 62: 391-396. [IF 2,609]

Thanos S, Naskar R (2004) Correlation between retinal ganglion cell death and chronically developing inherited glaucoma in a new rat mutant. *Exp Eye Res* 79: 119-129. [IF 2,611]

Cristofanilli M, Thanos S, Brosius J, Kindler S, Tiedge H (2004) Neuronal MAP2 mRNA: Species-dependent differential dendritic targeting competence. *J Mol Biol* 341: 927-934. [IF 5,239]

Thanos S, Püttmann S, Naskar R, Rose L, Langkamp-Flock M, Paulus W (2004) Potential role of Pax-2 in retinal axon navigation through the chick optic nerve stalk and optic chiasm. *J Neurobiol* 59: 8-23. [IF 3,3]

Übersichtsartikel:

Schütz E, Thanos S (2004) Microglia-targeted pharmacotherapy in retinal neurodegenerative diseases. *Curr Drug Targets* 5: 619-627. [IF 4,4]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Fischer D, Petkova V, Thanos S, Benowitz L (2004) Switching mature retinal ganglion cells to a robust growth state in vivo: gene expression and synergy with RhoA inactivation. *J Neurosci* 24: 8726-8740. [IF 9,0]

Heiduschka P, Fischer D, Thanos S (2004) Neuroprotektion und Regeneration nach Durchtrennung des Sehnervs. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 221 (8): 684-701. [IF 0,4]

Stupp T, Pavlidis M, Buchner T, Thanos S (2004) Poland anomaly associated with ipsilateral combined hamartoma of retina and retinal pigment epithelium. *Eye* 18: 550-552. [IF 1,2]

Schiefer U, Isbert M, Mikolascheck E, Mildenerberger I, Krapp E, Schiller J, Thanos S, Hart W (2004) Distribution of scotoma patterns related to chiasmal lesions with special reference to anterior junction syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 242: 468-477. [IF 1,2]

Stupp T, Mewe I, Eltze E, Pavlidis M, Thanos S (2004) Chronic inflammatory tumor of the upper lid in a young male patient. *Ophthalmologe* 101(2): 194-196. [IF 0,6]

Stupp T, Pavlidis M, Busse H, Thanos S (2004) Pre- and postsurgical ultrasound assessment of the lacrimal drainage dysfunction. *Am J Ophthalmol* 138/5: 764-771. [IF 2,2]

Kooperationen

Dr. König (IFG): Analyse des Proteoms bei Affen und Ratten

Dr. Sieberns (IFG): Mikroarrayexperimente, Bioinformatik

Prof. Brosius: Analyse der transgenen Mäuse

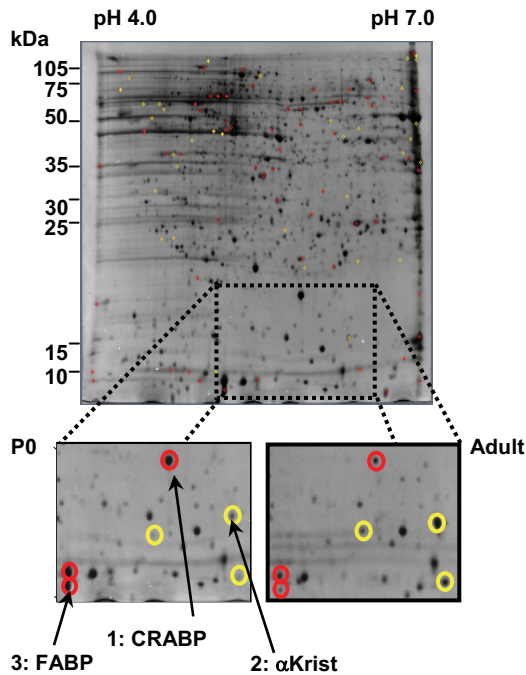
Dr. Engelen (Forschungsgruppe 4): Morphologie von Ganglienzellen in der Mausmutante

Abbildung 1:

A) Entwicklungsvergleich

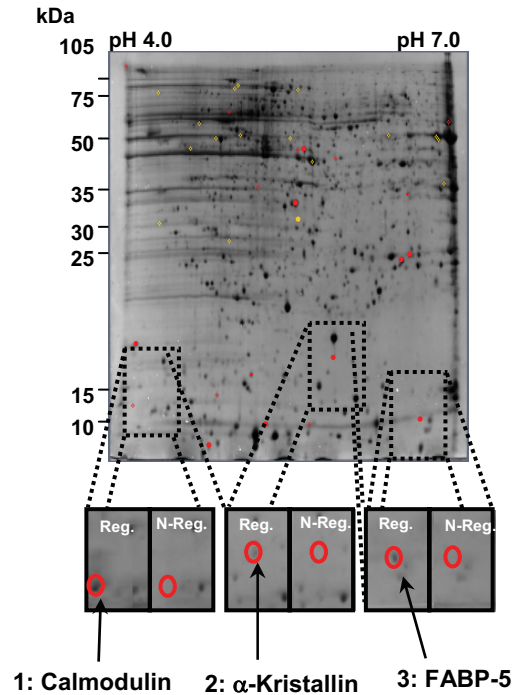
2D-Gele neugeborener und adulter Retinae zeigten nach Anfärbung mit kolloidalem Coomassie und quantitativer Auswertung mit PDQuest altersabhängige Expressionsunterschiede. Unter dem Kriterium der 4-fach stärkeren Expression konnten 61 Spots für die juvenile (rote Kreise) und 34 Spots für die adulte Retina (gelbe Kreise) gefunden und z.T. identifiziert werden.

CRABP- cellular retinoic acid binding protein, FABP – Fatty acid binding protein, α Krist - α -Kristallin

**B) Regenerationsvergleich**

Der quantitative Vergleich von zweidimensional aufgetrennten regenerierten und degenerierten Retinae mit PDQuest ergab 37 differentiell exprimierte Spots, 20 Spots in Homogenaten der regenerierten (rote Kreise) und 17 Spots in Homogenaten degenerierten (gelbe Kreise) Retina. Erste Spots wurden ausgestochen und als Calmodulin (1), α -Kristallin (2) und Fatty-acid binding protein-5 (3) identifiziert.

Reg.= Regeneration, N-Reg.= Nicht-Regeneration

**Daten des Forschungsvorhabens ***

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5 (laufend)
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Th 386/16-1	1 BAT IIa 16.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2
Sachmittel 2004	10.750 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	K.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Abt. Experimentelle Ophthalmologie
Fachgebiet	Experimentelle Ophthalmologie

Teilvorhaben Bro3/054/04

Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen

J. Brosius / B. Skryabin

Das Hauptziel dieses Projektes ist die gerichtete Elimination des Clusters der snoRNA MB II-52 Gene und die Deletion des snoRNA MBI-36 Gens.

Mit Hilfe der Technik des "Chromosome engineering" konnte das Cluster der MB II-52 snoRNA Gene eliminiert werden. Und dieses zu erreichen, mussten drei aufeinander folgende Ziele erreicht werden:

1. Isolierung und Charakterisierung des Maus MBII-52 Cluster Genortes und Entwicklung eines Konstruktes für das "Chromosome engineering",
2. gezieltes Einfügen der 5' HPRT/MBII-52 targ., und 3' HPRT/MBII-52 targ. Konstrukte mittels homologer Rekombination (HR) in embryonale Stammzellen (ES) und Deletion des gesamten Clusters des MBII-52 snoRNA Genes durch Expression der CRE-Rekombinase,
3. Blastozysten-Injektion der richtigen ES-Zellen und Züchtung von Chimaeras um die Keimbahnübertragung der erwünschten Mutation zu erzielen.

Die Deletion des snoRNA MB I-36 Genes wird durch die Technik des "conditional targeting" erreicht:

1. Isolierung und Charakterisierung des 5HT2C Genortes, dessen zweites Intron das snoRNA MBI-36 Gen beinhaltet,
2. Entwicklung des Zielvektors pMBI-36 targ.
3. Modifikation via homologer Rekombination unter zu Hilfenahme der pMBI-36 targ. ES-Zellen, und
4. Injektion der richtigen ES-Zellen in Blastozysten mit der darauffolgenden Züchtung von Chimaera-Tieren.

Während der ersten Finanzierungsperiode haben wir Maus-BAC-Klone mit dem 3'Ende des Clusters der MBII-52 snoRNA Gene, sowie Klone mit dem zweiten Intron der 5HT2C Gene erhalten und charakterisiert.

Kooperationen

Prof. Michaela Kuhn, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Mechanismen und Bedeutung der Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A, für die Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz. (Publikation Skryabin et al. 2004)

Dr. Müller-Tidow, Dept. of Medicine Hematology and Oncology UKM, Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 – Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen.

Diese Klone wiederum wurden eingesetzt um die Konstrukte p3'HPRT/MBII-52targ. und pMBI-36 targ. zu konzipieren. Wir haben das Konstrukt p5'HPRT7MBII-52 targ. ausgelassen, da wir in unserer bisherigen Arbeit ES-Zellen produzierten, bei welchen der 5'HPRT Anteil sowie die Lox P-Site den Clustern der MB II-85 snoRNA Genes vorgeschaltet sind. Wir sind in der Lage diese ES-Zellen so zu modifizieren, daß wir beide Cluster (MBII-85 und MBII-52) snoRNAs zusammen entfernen können.

Das p3'HPRT/MBII-52targ. Konstrukt wurde wie folgt konzipiert:

Die 11,8 kb - Region, benachbart dem 3'Ende des MBII-52 snoRNA Genes, wurde ausgewählt für die Integration des 3'HPRT Selektionsmarkers und der LoxP - Site. Zu Beginn haben wir das Kanamycin-Resistenzgen, flankiert von *Ascl* und *HpaI* Restriktionssites, mittels Rekombination integriert. Anschließend haben wir die gesamte Region in das pBTK2 Plasmid kloniert, welches das Thymidinkinase (TK)-Gen als negativen Selektionsmarker enthält. Zuletzt wurde das Kanamycin-Resistenzgen, mittels der zuvor genannten Restriktionssites, durch die Kassette mit dem Puromycin-Resistenzgen, der LoxP-Site und dem 3'Anteil des HPRT Genes ausgetauscht. Der p3'HPRT/MBII-52targ. Vektor ist ungefähr 19 kb groß und seine Vollständigkeit wurde durch detaillierte Restriktionsanalyse bestätigt.

Der pMBI-36targ. Vektor wurde gleichzeitig mittels Rekombination hergestellt. Er enthält flankierende Regionen zu dem MBI-36 snoRNA Gen für die HR, sowie zwei benachbarte LoxP-Sites, für die Beseitigung nach der Expression der CRE-Rekombinase. Das Neomycin-Resistenzgen, flankiert von zwei FRT-Sites nah dem MBI-36 Gen wurde als positiver Selektionsmarker eingefügt. Als negativer Selektionsmarker wurde das TK-Gen außerhalb der homologen Region positioniert.

Der pMBI-36targ. Vektor ist ungefähr 17 kb groß und auch seine Vollständigkeit wurde mittels Restriktionsanalyse überprüft.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Lewejohann L, Skryabin BV, Sachser N, Prehn C, Heiduschka P, Thanos S, Jordan U, Dell'Omo G, Vyssotski AL, Pleskacheva MG, Lipp HP, Tiedge H, Brosius J, Prior H (2004). Role of a neuronal small non-messenger RNA: Behavioural alterations in BC1 RNA-deleted mice. *Behav Brain Res* 154, 273-289.

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

Skryabin BV, Holtwick R, Fabritz L, Kruse MN, Veltrup I, Stypmann J, Kirchhof P, Sabrane K, Bubikat A, Voss M, Kuhn M (2004). Hypervolemic hypertension in mice with systemic inactivation of the (floxed) guanylyl cyclase-A gene by alphaMHC-Cre-mediated recombination. *Genesis* 39, 288-298.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	LSHG-CT-2003 503022, EU	68.333 €
	0313358A, NGFN; PT Jülich	144.655 €
	DFG, SCHM 1469/2-1, 2-2	128.312 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IVb, 1 BAT VIb (BW 2 Vb)	
Sachmittel 2004	8.000 €	
Förderdauer	6/2004 – 12/2006	
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	3 Jahre	
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)	
Fachgebiet	Molekulare Neurobiologie	

Teilvorhaben Küh3/064/04

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

J. Kühn

Das Projekt befasst sich mit der funktionellen Charakterisierung der zahlreichen, für die Virusausbreitung auf Standardzellkulturen nicht essentiellen Alphaherpesvirus-Strukturproteine, deren spezifische Rolle im Assembly/Disassembly-Pathway während der neuroepithelialen Virusausbreitung mit Hilfe von Einzel- und Doppeldeletionsmutanten von Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) untersucht werden soll. Soweit entsprechende Mutanten verfügbar sind, soll die Funktion homologer Proteine auch bei dem tierpathogenen Alphaherpesvirus Pseudorabiesvirus (PrV) überprüft werden, um so generelle Rückschlüsse auf konservierte Proteinfunktionen und Ausbreitungsmechanismen von Alphaherpesviren ziehen zu können. In Vorarbeiten ergaben sich Hinweise darauf, dass die Deletion des Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) Tegumentproteins UL49 (VP22) die Virusausbreitung in einem Cornea-Trigeminalganglion-Organmodell deutlich reduziert ohne die Virusvermehrung in permanenten Zellkulturen, wie z.B. Vero-Zellen, nennenswert zu beeinträchtigen. Die Überprüfung der an der Virusausbreitung im Organmodell beteiligten Einzelschritte ergab, dass die Deletion von UL49 weder Auswirkungen auf den Viruseintritt in distale Axone noch den nachfolgenden retrograden axonalen Transport hat.

Die beobachteten Unterschiede zu Wildtypvirus sowie zu einer HSV-1-Mutante, die ein UL49-EGFP-Fusionsprotein exprimiert, ließen sich dagegen auf Einschränkungen der Zell-zu-Zell-Ausbreitung innerhalb des Organmodells, zurückführen. Ursächlich für die beobachteten Effekte ist vermutlich eine durch die Deletion von UL49-bedingte Störung der Virusausbreitung in primären Zielzellen. Übereinstimmend mit den im Organmodell erhobenen Daten wies die UL49-Deletionsmutante auch in primären humanen diploiden Fibroblasten eine in späten Infektionsstadien reduzierte Produktion von Nachkommenviren und verminderte Ausbreitungsfähigkeit auf. Wir untersuchen derzeit die Auswirkungen der UL49-Deletion auf den anterograden axonalen Transport.

Kooperationen

Einge enge Kooperation besteht mit der Arbeitsgruppe von Univ.-Prof. Dr. S. Thanos, Experimentelle Ophthalmologie, hinsichtlich der Weiterentwicklung des Organmodells und bildgebenden Verfahren zur Darstellung von Zellwachstum und -migration sowie der Virusreplikation im Organmodell.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

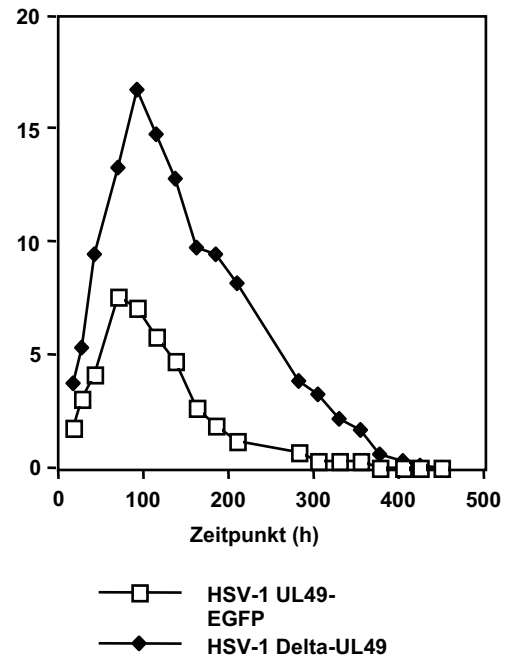
(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

Abbildung 1: Effekt einer Deletion des HSV-1 UL49-Tegumentproteins auf Viruseintritt in distale Axone und retrograden axonalen Transport

Die Auswirkungen einer Deletion des nichtessentiellen HSV-1-Tegumentproteins UL49 (VP22) (HSV-1 Delta-UL49) auf den Viruseintritt in das distale Axon und den retrograden axonalen Transport wurde in einem Organmodell basierend auf explantierten Trigeminalganglien vom Huhn untersucht. Die Explantate wurde mit einem Agaro-setropfen überschichtet, um eine selektive Infektion auswachsender, freier Nervenendigungen zu ermöglichen. Durch Zugabe von Aciclovir zum Kulturmedium wurde eine weitere Virusausbreitung im Ganglion verhindert. Zu den angegebenen Zeitpunkten wurde die Anzahl EGFP-exprimierender positiver Neuronen in den Kulturen (n = 13) bestimmt und Mittelwerte pro Ganglion errechnet. Als Kontrolle (n = 12) diente eine HSV-1-Mutante, die ein UL49-EGFP-Fusionsprotein exprimiert (HSV-1 UL49-EGFP). Bei beiden HSV-1-Mutanten erfolgt die Expression des Autofluoreszenzmarkers unter Kontrolle des UL49-Early/Late-Promotors, der eine effiziente Genexpression auch bei fehlender DNA-Replikation erlaubt. Die Deletion von UL49 führte nicht zu einer Reduktion EGFP-positiver Neuronen, bei dem hier gezeigten Experiment war die Anzahl positiver Zellen gegenüber dem Kontrollvirus sogar erhöht (Unterschied statistisch nicht signifikant). Anhand der Ergebnisse kann eine direkte, funktionelle Bedeutung von UL49 sowohl für den Eintritt in distale Axone als auch für den retrograden axonalen Transport ausgeschlossen werden.

mittlere Anzahl positiver Zellen



Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, KU 1314/2-1	1 BAT Vc 13.500 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2004	9.500 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie – Klin. Virologie
Fachgebiet	Klinische Virologie

Teilvorhaben Kie3/071/04

Charakterisierung funktioneller Unterschiede zwischen residenten Mikrogliazellen und hämatogenen Makrophagen in der Pathophysiologie des Hirninfarkts in vivo

R. Kiefer

Ziel des Projekts ist die Klärung der Frage, ob sich residente Mikrogliazellen und hämatogene Makrophagen bei zerebraler Ischämie funktionell unterscheiden, und ob eine selektive Manipulation eines dieser beiden Zelltypen möglich und therapeutisch nutzbar ist. Es soll anhand knochenmarkchimärer und genetisch defizienter Mäuse geklärt werden, welchen Einfluss das Chemokin MCP-1 und sein Rezeptor

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Keine Angaben.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Müller JS, Petrova S, Kiefer R, Stucka R, König C, Baumeister SK, Huebner A, Lochmüller H, Abicht A (2004) Synaptic congenital myasthenic syndrome in three patients due to a novel missense mutation (T441A) of the COLQ gene. *Neuropediatrics* 35:183-189. [IF 0,959]

Ströbel P, Bauer A, Puppe B, Kraushaar T, Krein A, Toyka K, Gold R, Semik M, Kiefer R, Nix W, Schalke B, Muller-Hermelink HK, Marx A (2004) Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 22:1501-9. [IF 9,868]

CCR2 auf die Reaktion identifizierter Mikrogliazellen und die Infiltration hämatogener Makrophagen nach transientser fokaler zerebraler Ischämie nehmen.

Die Zucht der MCP-1 und CCR-2-defizienten Mausstämmen sowie die entsprechende Genotypisierung sind etabliert worden. Die Einkreuzung gfp-transgener Mäuse in MCP1-bzw.CCR2-defiziente Mäuse und hieraus die Herstellung chimärer Mäuse durch Transplantation von gfp-transgenem Donor-Knochenmark in bestrahlte gfp-negative Rezipienten, wobei zusätzlich zunächst beide Partner MCP1- bzw. CCR2-defizient waren, ist erfolgt. Zunächst findet derzeit die Analyse der verschiedenen chimären Tiere im Vergleich mit ebenfalls chimären Wurfkontrollen als Basisdaten ohne zerebrale Ischämie statt.

Es werden aktuell die gfp-positiven Zellen (Histologie und FACS-Analyse), die Mikroglia-Aktivierung und mögliche Makrophagenimmigration (Histologie) untersucht sowie eine Quantifizierung der Mikroglia- und Makrophagenantwort (FACS) durchgeführt.

Darüber hinaus sind o.g. gfp-transgene Knochenmarkchimäre und für das MCP-1 bzw. CCR-2-defizienten Mäuse hergestellt und einer transienten fokalen zerebralen Ischämie unterzogen worden. Es sind Tiere zu verschiedenen postischämischen Zeitpunkten (1, 2, 4 und 7 Tage) nach 30-minütiger Ischämie derzeit in Auswertung. Aufgrund besseren Zuchtverhaltens ist die Anzahl operierter CCR-2-defizienter, chimärer Mäuse höher. Es werden aktuell die Infarktgröße (Toluidinblau- und HE-Färbung), die Immigration hämatogener, gfp-positiver Zellen (Histologie und FACS-Analyse), die Mikroglia-Aktivierung und Makrophagenimmigration (Histologie) und eine Quantifizierung der Mikroglia- und Makrophagenantwort (FACS) untersucht.

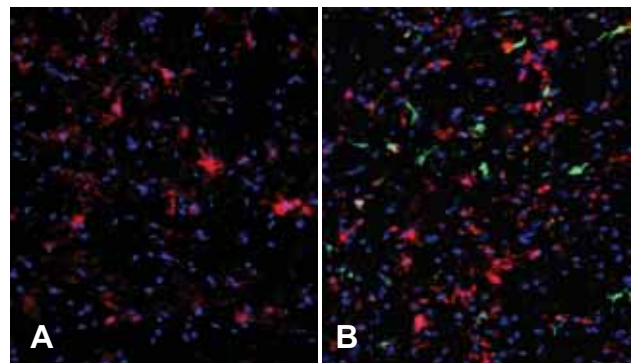
Anschließend werden chimäre Tiere hergestellt werden, bei denen entweder nur der Donor oder nur der Rezipient MCP1- bzw. CCR2-defizient sein sollen. Diese Daten sollen klären, ob durch die genannten selektiven genetischen Defizienzen die Mikrogliareaktion und die Infiltration hämatogener Makrophagen und anderer Blutzellen beeinflusst werden, ob hierdurch die Infarktgröße verändert wird und ob eine kompensatorische Genregulation nachgewiesen werden kann.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Ki 532/3-3	67.000 €
Preise		N.D.

Ströbel P, Rosenwald A, Beyersdorf N, Kerkau T, Elert O, Murumägi A, Sillanpää N, Peterson P, Hummel V, Rieckmann P, Burek C, Schalke B, Nix W, Kiefer R, Müller-Hermelink HK, Marx A (2004) Selective loss of regulatory T cells in thymomas. *Ann Neurol* (in press). [IF 8,603]

Abbildung 1: Immunhistochemische Färbung von Mikroglia / Makrophagen (rot: Antikörper F4/80, grün: grün fluoreszierendes Protein), in einem Infarktkern 7 Tage nach 30-minütiger fokaler zerebraler Ischämie. **(A)** CCR-2 –defiziente chimäre Mäuse (KM-Donor: CCR-2 defizient und GFP-pos., KM-Rezipient: CCR-2– defizient und GFP-neg.). **(B)** nicht-CCR-2–defiziente GFP-Knochenmarkchimäre Mäuse. Wir fanden in ersten Experimenten an den CCR-2 –defizienten chimären Mäusen einen verminderten Einstrom hämatogener Makrophagen in den Infarktkern.



Kooperationen

Prof. Dr. S. Thanos, Exp. Ophthalmologie: Untersuchung der differentiellen Mikroglia-/Makrophagenantwort im verletzten Nervus opticus an unserem Chimärenmodell

PD Dr. G. Gabriëls, Med. Klinik D: Methodenaustausch, apparative Unterstützung

Dr. M. Stelljes, Med. Klinik A, und Prof. Nikol, Med. Klinik C: Unterstützung und Kooperation bei der FACS-Analyse von Mauszellen, immunzytochemische Färbungen für die FACS-Analyse, Überlassung GFP-transgener Mäuse für dessen Projekte

PD Dr. Gregor Theilmeier, Anästhesie: Zusammenarbeit Migration hämatogener Zellen

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 IVb/2, 1 Vb/2
Sachmittel 2004	10.500 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Bis zur Klärung
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV G5.

Teilvorhaben Kne3/074/04

Dopaminerge Lernverstärkung

S. Knecht / C. Breitenstein

Um eine Kombination aus massiertem Training und dopaminerger Neuromodulation zur Klinikreife zu bringen, sind noch umfangreiche Arbeiten zur Erforschung der dem Lerneffekt zugrunde liegenden Mechanismen nötig. Im einzelnen soll folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

- Ermittlung der optimalen Dosis-Wirkungskurve von Dopaminergika bei der Lernförderung: In unserer Voruntersuchung erwies sich bei der leichtesten Gewichtsgruppe von 65 kg die Standarddosis von 100 mg, d.h. eine Dosierung von 1.5 mg/kg Körpergewicht, als optimal. In einer inzwischen initiierten doppelblinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Untersuchung wird Levodopa zur Erhöhung der Effektstärke gewichtsabhängig nach der Formel 1.5 mg/kg Körpergewicht verabreicht.
- Überprüfung, ob es sich bei der Lernförderung um einen D1- oder einen D2-Rezeptor vermittelten Effekt handelt: In einer ebenfalls bereits initiierten doppelblinden, randomisierten Placebo-kontrollierten Untersuchung werden die lernfördernden Wirkungen von Pergolid (gemischter D1-/D2-Dopaminagonist) und Pramipexol (selektiver D2-Dopaminagonist) verglichen.
- Differenzierung beteiligter Mechanismen wie Belohnungseffekte oder Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses durch verhaltensbiologische Experimente: Dieses Projekt wird erst im zweiten Förderungsjahr bearbeitet.
- Überprüfung der Wirksamkeit des dopaminergen Ansatzes bei Demenz in einer klinischen Pilotstudie: Eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Untersuchung mit Demenzpatienten wurde bereits initiiert.
- Entwicklung eines Tiermodells zur dopaminergen Beeinflussung von Lernprozessen zwecks Klärung der Rolle zellulärer Faktoren: Es wurde ein Tiermodell zum visuell-räumlichen Lernen (radial maze) entwickelt und am Institut für Pharmakologie (Frau Prof. Winterhoff) etabliert. Die erste Untersuchungsreihe zur dopaminergen Lernförderung wurde gestartet.

Kooperationen

Kooperation mit Dr. Kathy Keyvani (Institut für Neuropathologie): Entwicklung eines Tiermodells zum visuell-räumlichen Lernen; lerninduzierte Gen-Expressionsanalysen.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S, Wailke S, Kamping S, Floel A, Zwitterlood P, Ringelstein EB (2004) Levodopa: Faster and better word learning in normal humans. Ann Neurol 56: 20-26. [IF 7,717]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

siehe auch Forschungsgruppe 2

Amedi A, Floel A, Knecht S, Zohary E, Cohen LG (2004) Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. Nat Neurosci 7, 1266-1270.

Breitenstein C, Kamping S, Jansen A, Schomacher M, Knecht S (2004) Word learning can be achieved without feedback: Implications for aphasia therapy. Restor Neurol Neurosci 22(6): 445-458.

Breitenstein C, Wailke S, Bushuven S et al. (2004) D-amphetamine boosts language learning independent of its cardiovascular and motor arousing effects. Neuropsychopharmacol 29: 1704-1714.

Deppe M, Ringelstein EB, Knecht S (2004) The investigation of functional brain lateralization by transcranial Doppler sonography. Neuroimage 21: 1124-1146.

Drager B, Breitenstein C, Helmke U, Kamping S, Knecht S (2004) Specific and nonspecific effects of transcranial magnetic stimulation on picture-word verification. Eur J Neurosci 20: 1681-1687.

Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ et al. (2004) Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. Ann Neurol 56: 206-212.

Jansen A, Floel A, Deppe M et al. (2004) Determining the hemispheric dominance of spatial attention: A comparison between fTCD and fMRI. Hum Brain Mapp 23: 168-180.

Lohmann H, Deppe M, Jansen A, Schwindt W, Knecht S (2004) Task repetition can affect functional magnetic resonance imaging-based measures of language lateralization and lead to pseudoincreases in bilaterality. J Cereb Blood Flow Metab 24: 179-187.

Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S (2004) Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. Eur J Neurosci 20: 313-316.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	BMBF: 01GI0204	40.000 €
	EU, RTN:LAB 512141	280.000 €
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1,5 BAT IIa
Sachmittel 2004	11.256 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Teilvorhaben Ker3/086/04

Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose

C. Kerkhoff

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Entmarkungserkrankung des Zentralen Nervensystems. Die Zerstörung der Myelinscheiden in den MS-Plaques basiert auf einer chronischen Entzündungsreaktion im Nervensystem, wobei Entzündung und Entmarkung das wesentliche pathologische Korrelat in der schubhaften Phase der Erkrankung darstellen. In den Vorarbeiten konnte ein Proteolipidkomplex identifiziert werden, der von MSRV-infizierten Mikroglia sezerniert wird und Apoptose in Astrozyten und den Myelin-produzierenden Oligodendrozyten induziert. Ziel des Forschungsprojektes ist deshalb die Aufklärung der molekularen Mechanismen, über welche der Proteolipidkomplex diese gliotoxische Aktivität verursacht.

Im Arbeitsprogramm sollen im einzelnen die Lipidkomponente des Apoptose-induzierenden Proteolipidkomplexes identifiziert (A), der Mechanismus, über den der Proteolipidkomplex Apoptose induziert, analysiert (B) und in einem Tiermodell die funktionelle Relevanz des S100A9-GM2AP-GM2-Komplexes für die Pathogenese der Multiplen Sklerose (C) verifiziert werden.

Die Aufklärung der molekularen Mechanismen, über welche der gliotoxische Faktor in die Pathogenese der MS involviert ist, ist für das Verständnis des Ablaufs der autodestruktiven Entzündungsreaktion und ihrer möglichen therapeutischen Beeinflussung von größter Bedeutung. Sie liefert neue molekulare Targets für eine pharmakologische Intervention, und die Entwicklung Gliotoxin-spezifischer Antikörper eröffnet möglicherweise neue diagnostische Möglichkeiten in der Diagnose und Differenzierung der MS-Subtypen.

Kooperationen

Dr. W. Nacken (Na2/009/04) ist beteiligt an der Rückkreuzung der S100A9^{-/-} Maus. PD Dr. D. Kulms (Ku2/016/04) ist beteiligt an den Untersuchungen zum molekularen Mechanismus der Gliotoxin-induzierten Apoptose. Prof. Dr. R. Kiefer (Kie3/071/04) ist beteiligt an den Arbeiten zu den Gliazellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, KE 820/2-2	73.000 €
Preise		N.D.

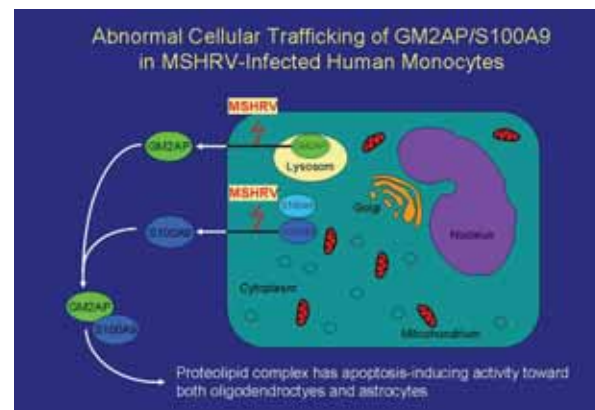


Abbildung 1: In der Liquor Cerebrospinalis von MS-Patienten kann eine gliotoxische Aktivität nachgewiesen werden, die spezifisch Apoptose in Astrozyten und Myelinproduzierenden Oligodendrozyten induziert. Diese gliotoxische Aktivität korreliert mit der Freisetzung des Multiple Sklerose-assoziierten Retrovirus (MSRV) sowie aktiven Schüben der MS.

In MS-Monozytenkulturen wird eine Sekretion von S100A9 und GM2AP in den extrazellulären Raum beobachtet. In Gegenwart von Gangliosiden formiert sich der stabile gliotoxische Proteolipidkomplex. Das MSRV ist vermutlich verantwortlich für das abnorme zelluläre Trafficking der beiden Proteine.

Publikationen**(IZKF-relevante Originalpublikationen aus 2004)**

Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) The myeloid expressed EF-hand proteins display a diverse pattern of lipid raft association. FEBS Lett 572: 289-293. [IF 3,6]

Kerkhoff C, Nacken W, Czarny M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2004) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67^{phox} and Rac-2. FASEB J (in press). [IF 7,2]

Nacken W, Mooren FC, Manitz M-P, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C. (2004) A deficiency of S100A9 alters the ATP induced calcium signal but does not generally interfere with the calcium nor the zinc homeostasis of murine neutrophils. Int J Biochem Cell Biol (in press). [IF 3,6]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Schachtrup C, Scholzen TE, Grau V, Luger TA, Spener F, Kerkhoff C (2004) L-FABP is exclusively expressed in alveolar macrophages within the myeloid lineage. Evidence for a PPARα-independent expression. Int J Biochem Cell Biol 36: 2052-2063. [IF 3,6]

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 Vb
Sachmittel 2004	10.000 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Exp. Dermatologie
Fachgebiet	Immunologie, Biochemie

D. Nachwuchsförderung

Forschungsgruppen | Rotationsstellen | Wissenschaftliche Abschlüsse

1. Forschungsgruppen des IZKF

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

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

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

Forschungsgruppe 2 (FG2)

Hemisphärenspezialisierung für Sprache

S. Knecht

Übergeordnetes Projektziel ist die Entschlüsselung menschlicher Hemisphären Dominanz. Im Berichtszeitraum 2004 wurde folgenden Fragestellungen nachgegangen:

- 1) Besteht eine Interaktion von atypisch rechtshemisphärisch lateralisierte Sprache mit typischerweise rechtshirnig angesiedelten Hirnfunktionen?
- 2) Wie koppeln Gedächtnisfunktionen an Sprache? Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Hemisphären Dominanz von Sprache und der Lateralisation von Gedächtnisaspekten?
- 3) Welche Rolle spielt das Kleinhirn im neuronalen Sprachsystem?
- 4) Was sind die Mechanismen des Sprachlernens? Welche Rolle spielt der Hippocampus für die Ausbildung der Hemisphären Dominanz?
- 5) Wie zuverlässig lässt sich die Lateralisation einer kognitiven Hirnfunktion im funktionellen MRT bestimmen? Was ist die beste Methode der Datenanalyse?
- 6) Lassen sich strukturelle Korrelate funktioneller Hemisphären Dominanz finden?
- 7) Spiegelt sich die Sprachlateralisation im Aufbau der Nervenfaserverbindungen wieder?
- 8) Wie stark ist die Hemisphären Dominanz und die Ausprägung der Lateralisation genetisch bestimmt?

Kooperationen

Kooperation mit Dr. Kathy Keyvani (Institut für Neuropathologie): Entwicklung eines Tiermodells zum visuell-räumlichen Lernen; lerninduzierte Gen-Expressionsanalysen.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Anneken K, Konrad C, Dräger B et al (2004) Familial aggregation of strong hemispheric language lateralization. *Neurology* 63: 2433-2435. [IF 5,678]

Dräger B, Jansen A, Bruchmann S, Förster AF, Pleger B, Knecht S (2004) How does the brain accommodate to increased task difficulty in word finding. *Neuroimage* 23: 1152-1160. [IF 6,192]

Jansen A, Floel A, Deppe M et al (2004) Determining the hemispheric dominance of spatial attention: A comparison between fTCD and fMRI. *Hum Brain Mapp* 23: 168-180. [IF 6,058]

Teismann IK, Soros P, Manemann E, Ross B, Pantev C, Knecht S (2004) Responsiveness to repeated speech stimuli persists in left but not right auditory cortex. *Neuroreport* 15: 1267-1270. [IF 2,503]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Amedi A, Floel A, Knecht S, Zohary E, Cohen LG (2004) Transcranial magnetic stimulation of the occipital pole interferes with verbal processing in blind subjects. *Nat Neurosci* 7: 1266-1270.

Breitenstein C, Wailke S, Bushuven S et al. (2004) D-amphetamine boosts language learning independent of its cardiovascular and motor arousing effects. *Neuropsychopharmacol* 29: 1704-1714.

Deppe M, Knecht S, Lohmann H, Ringelstein EB (2004) A method for the automated assessment of temporal characteristics of functional hemispheric lateralization by transcranial Doppler sonography. *J Neuroimaging* 14: 226-30.

Dräger B, Breitenstein C, Helmke U, Kamping S, Knecht S (2004) Specific and nonspecific effects of transcranial magnetic stimulation on picture-word verification. *Eur J Neurosci* 20: 1681-1687.

Floel A, Nagorsen U, Werhahn KJ et al. (2004) Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann Neurol* 56: 206-212.

Kamping S, Lutkenhoner B, Knecht S (2004) Shifting of cortical somatosensory areas in a man with Amelia. *Neuroreport* 15: 2365-2368.

Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S et al. (2004) Levodopa: Faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 56: 20-26.

Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche MA, Paulus W, Knecht S (2004) Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception. *Eur J Neurosci* 20: 313-316.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	14
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Vgl. Kne3/074/04	
Preise		N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2004	20.450 €
Förderdauer	6/2001 – 05/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Anmerkung zur FG2:

Diese Nachwuchsgruppe hat im Jahr 2000 den Landeswettbewerb „Forschung im Dienste der Gesundheit“ des Landes NRW gewonnen und wird mit einer Summe von 1,28 Mio € über 5 Jahre gefördert. Das IZKF Münster übernimmt den Eigenanteil der Medizinischen Fakultät und führt diese Gruppe daher als Forschungsgruppe mit reduziertem Budget.

Forschungsgruppe 3 (FG3)

Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik

C. Bremer

Das Projekt gliedert sich in 3 Arbeitsschwerpunkte:

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

Hierbei werden Suszeptibilitätseffekte gemessen, die durch die Injektion langzirkulierender, intravasaler Eisenoxide erzeugt werden, um damit Aussagen über die ‚vaskuläre Volumenfraktion‘ (VVF) als Surrogat-Marker der Tumorangiogenese machen zu können. Es erfolgen derzeit experimentelle Untersuchungen an Tumoren mit differentem Vaskularisationsgrad (Nacktmaus, Xenograft-Modell) sowie Therapiestudien an stark vaskularisierten Tumoren unter Injektion eines Tumor-selektiven, thrombogenen Peptids (Kooperation mit Prof. Mester, Onkologie).

Klinisch wird die Technologie z.Zt. zur Evaluation der Knochenmarksvaskularisation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie eingesetzt.

2) Magnetische Zellmarkierung zum MR-tomographischen ‚cell tracking‘

Zur Etablierung von nicht-invasiven Zell-homing Assays (cell tracking) werden z.Zt. Untersuchungen zur Markierung verschiedener humaner Tumorzelllinien mit Hilfe von Eisenoxiden durchgeführt. Dabei kommen verschiedene Lipofektionsprotokolle und Eisenpräparate zum Einsatz. Weiterhin werden derzeit MR-Sequenztechniken etabliert, die über die Messung von T2 und T2* Effekten eine nicht-invasive Quantifizierung von Fe-markierten Zellen in definierten Voxeln ermöglichen.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bremer C, Ntziachristos V, Weitekamp B, Theilmer G, Heindel W, Weissleder R (2005) Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing 'smart' optical probes. Invest Radiol, in press [IF 1,990]

Bremer C, Bankert J, Filler T, Ebert W, Tombach B, Reimer P (2005) High-dose Gd-DTPA versus Bis-Gd-mesoporphyrin for monitoring of laser induced tissue necrosis. JMRI, in press [IF 2,694]

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Schwindt W, Tombach B, Fobker M, Poremba C, Ebert W, Heindel W, Bremer C (2005) Cell Tagging with clinically approved Iron oxides: Feasibility and effect of lipofection, particle size and surface coating on labeling efficiency. Radiology, in press [IF 4,815]

Übersichtsartikel

Persigehl T, Heindel W, Bremer C (2005) MR and optical approaches to Molecular Imaging. Abdominal Imaging (in press) [IF 0,996]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Reimer P, Bremer C, Allkemper T, Engelhardt M, Mahler M, Ebert W, Tombach B (2004) Myocardial perfusion and MR angiography of chest with SH U 555 C: Results of placebo-controlled clinical phase I study. Radiology 231: 474-81 [IF 4,815]

Tombach B, Reimer P, Bremer C, Allkemper T, Engelhardt M, Mahler M, Ebert W, Heindel W (2004) First-pass and equilibrium-MRA of the aortoiliac region with a superparamagnetic iron oxide blood pool MR contrast agent (SH U 555 C): Results of a human pilot study. NMR Biomed 17: 500-506 [IF 3,333]

3) Etablierung optischer Bildgebungsverfahren zur Tumordetektion und -charakterisierung

Optische Verfahren im Nahinfrarot-Bereich ermöglichen ein exzellentes Signal-zu-Rausch-Verhältnis in vivo und sind daher ideal für die Darstellung molekularer Strukturen im Gesamtorganismus geeignet. Derzeit werden Verfahren zur Mehrkanal- Reflexions-bildgebung am Institut für Klinische Radiologie etabliert. Hierbei sollen optische Informationen von Fluorochromen verschiedener Wellenlängen gleichzeitig in einem Organismus analysiert werden. Des Weiteren erfolgt die Entwicklung neuer Fluorochrom-markierte optischer Kontrastmittel, welche Schlüsselmoleküle der Karzinogenese über spezifische Liganden darstellen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04	In press	3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Sybill Hahne Stiftung (einmal.)	63.000 €
	EU, 6th FR-Pr, LSHG-CT-2003-503259	65.000 €
	EU, 6th FR-Pr, NoE	64.000 €
Preise	Röntgenpreis 2004	10.000 €

Kooperationen

Prof. Dr. M. Schäfers, Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin

Kooperationsgegenstand: Gemeinsame Entwicklung Target-spezifischer Kontrastmittel; gegenseitige Nutzung von etablierten Tiermodellen; gemeinsame Nutzung von vorhandenen Bildgebungs-Ressourcen (PET, MRT, NIRF)

Priv. Doz. Dr. G. Theilmeier, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Kooperationsgegenstand: Gemeinsame Nutzung von etablierten Tiermodellen; Nutzung von vorhandenen Bildgebungs-Ressourcen (MRT, NIRF, Konfokalmikroskopie)

gem. Publikation: Bremer C, Ntziachristos V, Weitkamp B, Theilmer G, Heindel W, Weissleder R (2005) Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing 'smart' optical probes. Invest Radiol, in press [IF 1,99]

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

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 IIa/2, 1 Vc
Sachmittel 2004	25.000 €
Förderdauer	7/2003 – 6/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Klinische Radiologie - Röntgendiagnostik
Fachgebiet	Tomographie, Bildgebung

Forschungsgruppe 4 (FG4)

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

A. Engelen

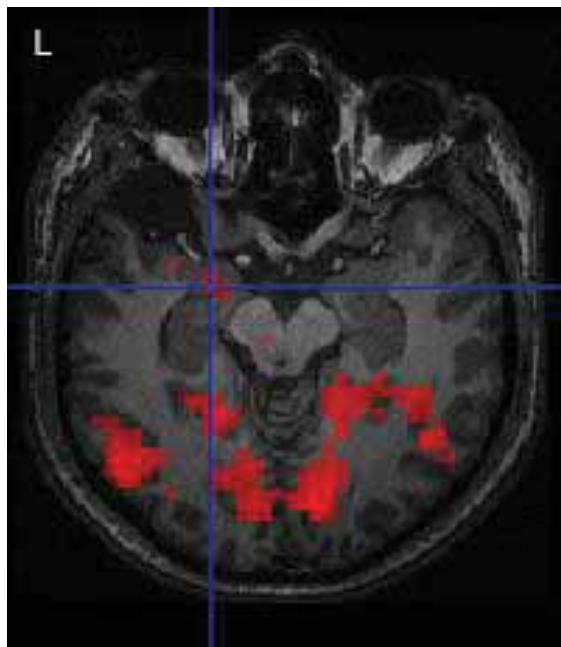


Abbildung 1:

Erste 3T fMRT Daten zum Langzeitgedächtnis. Es handelt sich um eine ereigniskorrelierte Messreihe, in der ein gesunder Proband Wörter las mit der Instruktion, sich diese zu merken. Die transversale Schnittführung zeigt signifikante Aktivierungen des linken Hippokampus (s. Fadenkreuz) sowie sekundärer visueller Kortexareale.

Kernprojekt

Lernen und Gedächtnis sind zentrale kognitive Funktionen, deren neurobiologische Grundlagen zunehmend mit nicht-invasiven neurowissenschaftlichen Untersuchungsverfahren direkt am Menschen erforscht werden. Für die von uns geplanten fMRT-Aktivierungsstudien war ein erheblicher Ausbau der Hardware- und Softwareumgebung am 3T MRT Scanner im Haus Rosenbach und Aufbau der Kooperation mit dem Institut für Klinische Radiologie (IKR) erforderlich. Zum Jahreswechsel 2003/2004 war bereits folgendes geleistet: Einbau von Spezialkopfhörern sowie einer Aufbau einer multimodalen Stimulationsumgebung in Beginn der Zusammenarbeit mit Dr. H. Kugel (IKR).

2004 wurde das Paradigma-Design für die Langzeitgedächtnisstudie entwickelt. Aus der experimental-psychologischen Forschung war bekannt, dass das Langzeitgedächtnis nicht ein einheitliches System ist, sondern eine sorgfältige Trennung zwischen semantischen und episodischen Gedächtnisinhalten vorgenommen werden muss. Hinweise auf diese Differenzierung liefert das so genannte „Remember-Know“-Paradigma, in dem zwischen detaillierten episodischen Gedächtnisspuren vs. einfacher Vertrautheit eines Reizes unterschieden wird.

Erste fMRT Ergebnisse bei Gesunden legten nahe, dass diese Prozesse auch neuronal unterschiedlich verarbeitet werden. Wir entwickelten ein multimodales „Remember-Know“-Paradigma, das verbales, visuelles und auditorisches Lernen verbindet. Dafür waren die digitale Bearbeitung von Hunderten von Bildern, Wörtern und Geräuschen sowie die experimental-psychologische Vortestung der Reize notwendig. Somit werden wir nicht nur die allgemein Lern- und Gedächtnisdefiziten zugrunde liegenden zerebralen Verarbeitungsstörungen, sondern auch Mechanismen von Teilleistungsstörungen bei unterschiedlichen Erkrankungen bei denen neurobiologische Faktoren eine pathogenetisch entscheidende Rolle spielen (Major Depression, Schizophrenie) untersuchen können. Unsere Hypothesen sind u.a. dass bei Stichproben Depressiver Defizite v. a. bei komplexen Stimulus-Kombinationen auftreten und bei schizophrenen Patienten v. a. wenn Reize auditorisch dargeboten werden. Als akustische Stimuli verwenden wir semantische Umweltgeräusche in deren Verarbeitung wir kürzlich ein Defizit bei Schizophrenie nachweisen konnten (s. Abschnitt 3.A). Ein Beispiel der ersten von uns mit 3T fMRT erhobenen Datensätzen zum Langzeitgedächtnis bei Gesunden ist in Abb. 1 dargestellt. Wie erwartet ist der linke Hippokampus beim Enkodieren von Wörtern aktiv. Da ereigniskorreliert gemessen wird, können weitere Post-Hoc Analysen prüfen, ob und in welchen Hirnstrukturen die neuronale Aktivität mit „remember“ bzw. „know“ Gedächtnisspuren korreliert.

Die Herstellung dieses Versuchsaufbaus war aufwendig und bedurfte intensivsten Engagements auch von Seiten von S. Schöning und S. Schäfer. Eine weitere technische Notwendigkeit war die Entwicklung einer Response-Box. Entsprechend einer in MEG-Studien verwendeten wurde diese in Kooperation mit Prof. Pantev (Institut für Biomagnetismus) für die Nutzung im MR weiterentwickelt. Die technische Umsetzung war schwierig und zeitaufwendig, da in der Elektronik des Gerätes und der Mechanik der Tastereinheit erhebliche Änderungen vorgenommen werden mussten. Zum Teil mussten Bestandteile in Handarbeit hergestellt werden (z.B. Federn aus Bronzedraht). Die Response-Box konnte daher erst im Dezember 2004 in Betrieb genommen werden. Dennoch wurden einschließlich technischer Vormessungen bereits ca. 10 fMRT Untersuchungen zu diesem Projekt durchgeführt.

Durch weitere Förderungsanträge und den intensiven Aufbau von Kooperationen haben wir das Projekt für die nun beginnende Messphase um zwei wesentliche Aspekte erweitert: (1) die Struktur des Hippokampus soll nicht nur funktionell sondern auch strukturell, d.h. quantitativ morphometrisch und volumetrisch erfasst werden um die Beziehung von strukturellen und funktionellen Defiziten im Hippokampus direkt evaluieren zu können. Dies wird in erster Linie von Dr. Konrad im Rahmen seiner IZKF Rotationsstelle bearbeitet (s. Abschnitt 5). (2) Weiterhin planen wir die Untersuchung von funktionell relevanten genetischen Polymorphismen in Genen des Serotonin- und BDNF-Systems (Kooperation mit der AG Prof. Dr. Deckert, Labor für Molekulare Psychiatrie) bei den Probanden, die an der fMRT Studie teilnehmen, um den Einfluss der genetischen Prädisposition auf die funktionelle

Neuroanatomie von Gedächtnisleistungen zu prüfen. Hierzu wurde ein bereits ein Drittmittelantrag gestellt. Eine Verknüpfung mit P300 Messungen (PD Dr. Evers, Klinik für Neurologie) ist ebenfalls verabredet.

Zusätzliche Projekte

Multiparametrische Analysen der Korrelation perzeptiver und kognitiver neuronaler Signale durch Integration von Magnetoenzephalographie und 3T-funktioneller Magnetresonanztomographie

Ein weiteres grundsätzliches Ziel für die FG4 ist der Brückenschlag zwischen funktioneller Bildgebung mit fMRT in Kooperation mit dem Institut für Klinische Radiologie (Dr. H. Kugel, PD Dr. B. Pfeleiderer, Prof. Dr. W. Heindel) sowie der Ganzkopf-Magnetoenzephalographie im Institut für Biomagnetismus (A. Wollbrink, Dr. M. Junghöfer, Prof. Dr. C. Pantev). Hierzu werden in einem ersten Projekt Tonserien in gleicher Weise während „silent-event related fMRT“ und MEG präsentiert. Diese von A.E. ursprünglich entwickelte Sequenz wurde von Dr. H. Kugel am 3T Gerät hier installiert. Ziel des Projektes ist die quantitative Untersuchung des Zusammenhangs von BOLD Signal und N100m Signal in verschiedenen Anteilen des auditorischen Kortex. Erste vergleichende Messungen wurden durchgeführt und ein Antrag auf DFG Sachbeihilfe ist in Vorbereitung.

Neurobiologie von Geschlechtsunterschieden in der Kognition und von möglichen neurobiologischen Faktoren bei Transsexualität

Da für das Kernprojekt der Gruppe erst die technischen Voraussetzungen geschaffen werden mussten, begannen wir 2003 mit einem Projekt, in dem für die fMRT Messungen nur die bereits vorhandene visuelle Stimulation erforderlich war. Unser Studiendesign umfasste gesunde Männer und Frauen sowie Mann-zu-Frau Transsexuelle (TS Patienten) beruhend auf der fMRT Untersuchung von sexuell dimorphen kognitiven Leistungen. Zum Jahreswechsel 2003/2004 war bereits folgendes geleistet: Aufbau der Infrastruktur und Logistik, Klärung der Rekrutierung von Patienten und Probanden, Entwicklung und Implementierung der Aktivierungsparadigmen. Erste Pilotmessungen waren ebenfalls gemacht.

2004 wurde dieses Projekt vollständig gemessen. Die sehr aufwendigen Messtermine dauerten pro Person 5h (fMRT, kognitive Tests und Fragebögen, Blutabnahme zur Bestimmung der Sexualhormone im Serum). Insgesamt wurden ca. 70 Messungen durchgeführt um vollständige und den Zyklusphasen gemäße Daten bei 15 Männern, 15 Frauen (je 2x) und ca. 10 TS Patienten erheben zu können. Erste nun vorliegende Gruppenergebnisse sind sehr interessant und zeigen eine Abweichung der funktionellen Aktivierungsmuster von Mann-Zu-Frau TS Patienten (biologische Männer) von gesunden Männern bei der Bearbeitung visuell-räumlicher Aufgaben. Das erste Manuskript steht vor der Einreichung.

Sprachaufgaben und Geschlecht

Zur genaueren Untersuchung von Geschlechtsunterschieden bei Sprachaufgaben wird eine von uns entwickelte schwierige Aufgabe der Synonym-Generierung mit Standard-Sprachaufgaben (Buchstaben- und Kategorien-Wortflüssigkeit) verglichen und Normwerte an einer Stichprobe von 100 Personen erhoben. Dieses Projekt beinhaltet 2 Diplomarbeiten in Kooperation mit dem Institut für Psychologie II.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Tüscher 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. Schiz Res 73: 291-295. [IF 4,072]

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

KeineAngaben.

Kooperationen

Untersuchungen zum assoziativen Lernen und Neu-Lernen („re-learning“) bei psychiatrischen Erkrankungen

(AG Prof. Knecht, Prof. Dr. Deckert (Spezialambulanzen für ADHD und Angsterkrankungen der Klinik für Psychiatrie), Prof. Pantev (Institut für Biomagnetismus) und FG4)

Ziel des Projektes ist die Untersuchung von Lernvorgängen bei Patienten mit adulter Aufmerksamkeitsdefizit-Störung (ADHD) und Angsterkrankungen, wie z.B. Panikstörung, bei der „falsch“ gelernte emotionale Verknüpfungen von Reizen im Rahmen verschiedener Therapieansätze durch neues Lernen ersetzt werden müssen. Dies soll zunächst mit den etablierten Lern-Paradigmen der AG Knecht / Breitenstein klinisch und experimental-psychologisch erfolgen, später auch mit MEG. Anträge an die Ethikkommission sind gestellt und erste Probemessungen von assoziativem Lernen in der Klinik für Psychiatrie durch die IZKF Gruppe 4 sind erfolgt.

Einfluss der S100B Expressierung auf die Struktur von ZNS Neuronen im Mausmodell

(AG Prof. Thanos, Drs. Ponath und Rothermundt (Klinik für Psychiatrie) und FG4)

Ziel des Projektes ist die Untersuchung des Einflusses von S100B (ein astrozytäres Protein mit Einfluss auf Neuriten- und Dendritenwachstum) auf die Entwicklung von Neuronen im Maus-Modell, insbes. Frage des Pruning der Dendriten und Synapsen. Dazu sollen transgene Mäuse mit 70facher S100B Überexpression, Knock-Out Mäuse ohne S100B und Wildtyp-Mäuse im Vergleich untersucht werden. Zur Charakterisierung der ZNS Neuronen Morphologie wird das Retina Modell der AG Thanos verwendet. Die Neurone werden mit geeigneten Farbstoffen wie z.B. Carbocyan Farbstoffe retrograd injiziert und dargestellt. Die ersten Mäuse werden derzeit untersucht.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	2
	Dissertationen	6
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04	In press	1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DGPPN, Stiftung Seel. Gesundheit, Förderpreis	25.000 €
Preise	Forschungsförderpreis Imaging in Psychiatrie und Psychotherapie	

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 IIa/2, 1 IVa (Dipl.-Ing. FH, Erg. aus anderen Mitteln)
Sachmittel 2004	25.000 €
Förderdauer	8/2003 – 7/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6-7 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Psychiatrie, Psychotherapie

Forschungsgruppe 5 (FG5)

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

K. Tenbrock

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

CREM α ist transkriptionell aktiviert in T Zellen von Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) und führt zu einer Anergie in SLE T Zellen mit der Folge von Morbidität und Mortalität infolge von Infektionen. Um die transkriptionelle Regulation von CREM zu verstehen klonierten wir in 5' Richtung 1200 bp des CREM Promotors in ein Luziferasekonstrukt und generierten daraus 9 Teilkonstrukte von -300bp bis zur Gesamtlänge von 1193bp sowie drei 3' Deletionskonstrukte. Alle Konstrukte bis auf die 3' Deletionskonstrukte zeigen nach Transfektion in Jurkat-T-Zellen und Raji-B-Zellen eine Basalaktivität, die sich durch Stimulation um das 5-10fache steigern lässt. Kotransfektionen mit Expressionsplasmiden von c-Fos und c-Jun (AP-1) zeigten ebenfalls eine Erhöhung der Luziferase-Aktivität. Derzeit haben wir erfolgreich die TATA-Box des CREM Promotors mutiert und die AP-1 Bindungsstelle identifiziert.

2. CREM α reguliert die CD86 Promotor Aktivität.

Monozyten von Patienten mit SLE zeigen verminderte kostimulatorische Kapazität. Der CD-86 Promoter enthält eine mögliche CRE-site bei -21bp. Eine Kotransfektion mit einem anti-sense CREM Plasmid beeinflusst die CD86 Promotor-Aktivität in Raji-Zellen. Ein Knock out der -21 CRE-site durch site-directed Mutagenese führt zu einer Verminderung der Luziferase-Aktivität und zu der Unfähigkeit von CREM, die Promotor-Aktivität zu beeinflussen. Wir generierten Dendritische Zellen (DC's) von CREM -/- Mäusen und zeigten eine verstärkte Expression von CD86 im

Vergleich zu ihren Wildtyp Geschwistern (Abb. 1). Wir kokultivierten die reifen DC's mit T Zellen von MHC-inkompatiblen Balb/c Mäusen und pulsten diese nach 4 Tagen Kultur mit H³. T- Zellen, die mit +/- DC's kultiviert wurden, zeigen eine verstärkte Proliferation. Die Daten sprechen in vivo für eine funktionelle Relevanz von CREM für die Regulation von CD86.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Bisher keine.

(Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Kyttaris VC, Juang YT, Tenbrock K, Weinstein A, Tsokos GC. Cyclic adenosine 5'-monophosphate response element modulator is responsible for the decreased expression of c-fos and activator protein-1 binding in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. J Immunol. 2004 Sep 1;173(5):3557-63. (Impactfaktor 6.8)

Tenbrock K, Tsokos GC. Transcriptional regulation of interleukin 2 in SLE T cells. Int Rev Immunol. 2004 May-Aug;23(3-4):333-45.

Yuang-Taung Juang, Ying Wang, Elena E. Solomou, Yansong Li, Christian Mawrin, Klaus Tenbrock, Vasileios C. Kyttaris, and George C. Tsokos, SLE serum IgG increases CREM binding to the IL-2 promoter and suppresses IL-2 production through CaMKIV. JCI, accepted for publication (Impactfaktor 14.3)

Kooperationen

1. Funktionelle Charakterisierung des S100A12 Promotors. Projektleiter Dirk Föll und Harutunyan Melkonyan, Institut für Experimentelle Dermatologie (Fö 2/026/04).

Die Klonierung des S100A12 Promotors ist durch Herrn Melkonyan erfolgt, ich führe die Chromatin und Reporter-Chromatinimmunopräzipitationsexperimente zur Identifizierung funktioneller Transkriptionsfaktoren durch, die den S100A12 Promoter regulieren.

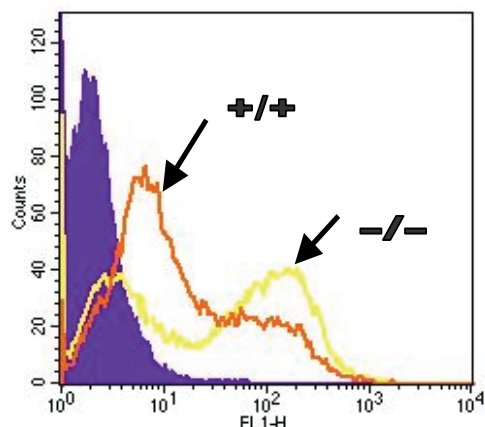


Abbildung 1: Durchflusszytometrie: Dendritische Zellen von CREM -/- Mäusen zeigen eine verstärkte CD86 Expression nach Stimulation mit LPS im Vergleich zu +/+ Mäusen (Mean Fluorescence Intensity -Shift: 25 vs. 12, Isotypen Kontrolle: dunkel).

2. „Die Rolle von S100A8/S100A9 in der entzündlichen Aktivierung von Phagozyten“, Projektleiter Wolfgang Nacken, Thomas Vogl und Johannes Roth, Institut für Experimentelle Dermatologie (Na 2/009/04).

Im Rahmen dieser Kooperation konnte ich die Technik der Chromatin-Immunopräzipitation einbringen, die ich hier im Labor etabliert habe. Dabei konnte ich nachweisen, dass bei der MRP-k.o.-Maus, die im Rahmen eines Sepsis-Modells länger überlebt als die Wildtyp-Maus, die NF-KB p65 Form vermindert an den TNF-alpha Promoter bindet und es dadurch zu einer reduzierten TNF-alpha Expression kommt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen '04		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	-
Preise		N.D.

IZKF Förderung

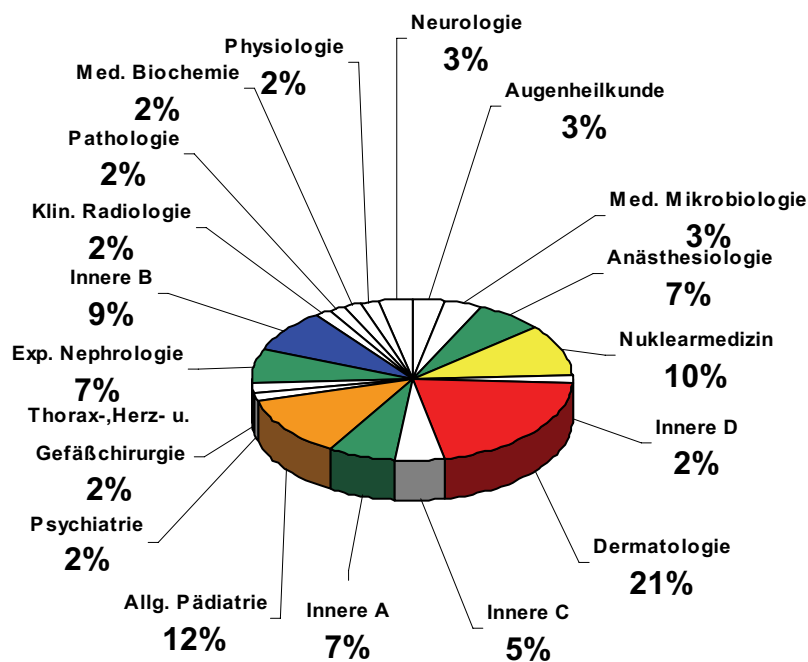
Personal	1 BAT Ib, 1 IIa/2, 1 Vc
Sachmittel 2004	25.000 €
Förderdauer	7/2003 – 6/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Allg. Pädiatrie
Fachgebiet	Molekularbiologie

2. Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst im Berichtsjahr

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

Seit 1996 konnten insgesamt 58 Wissenschaftler aus 18 Kliniken und Instituten dieses Programm nutzen (maßgeblich ist die Drucklegung dieses Berichts). Das entspricht 38 % aller IZKF-geförderten Institutionen in der Medizinischen Fakultät. Die Auslastung des Rotationsprogramms seit Beginn der Fördermaßnahme ist in der folgenden Graphik dargestellt.

Auslastung Rotationsprogramm 1996-2004



IZKF-Rotationsstellenprogramm 2004

Rotation-Nr.	Name	Thema	Klinik/Institut, Forschungsvorhaben	Freigestellt	
				von	bis
Rot44	Stupp	Einfluss lentogener Faktoren auf die regenerierende retinale Ganglienzelle (RGZ)	Augenheilkunde, Exp. Ophthalmologie, F5 + Tha3/005/04	08.03	07.04
Rot45	Sinha	Struktur-Funktions-Analyse von <i>Staphylococcus aureus</i> -FnBPs bei der Invasion humaner Wirtszellen	Med. Mikrobiologie, C20 + Si2/048/04	08.03	07.04
Rot46	Hahnenkamp	Rolle von u-PAR und Thrombomodulin für das Myokardischämie / Reperfusionssyndrom und das Post-CPR-Syndrom	Anästhesiologie u. oper. Intensivmedizin, C21 + The1/068/04	11.03	10.04
Rot47	Hermann	High-density lipoprotein stimulates myocardial perfusion in vivo (Publikation)	Nuklearmedizin, Exp. Nuklearmedizin, A11 + ZPG4b	10.03	09.04
Rot49	Dajal	<i>Bericht fehlt.</i>	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie, D19 + Schl2/008/04	02.04	12.04
Rot50	Steinhoff	High-density lipoprotein stimulates myocardial perfusion in vivo (Publikation)	Hautklinik, D16 + Stei2/103/04	01.04	12.04
Rot51	Kirchhof	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Innere Medizin C, Kardiologie/Angiologie, Ki1/099/04	07.04	06.05
Rot52	Pavlidis	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Augenheilkunde, Exp. Ophthalmologie, Tha3/005/04	08.04	07.05
Rot53	Brunnenberg	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Innere Medizin A, Ser2/041/04	10.04	09.05
Rot54	Kessler	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Innere Medizin A, Hämatologie u. Onkologie, Kess2/023/04	11.04	10.05

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

Nachwuchsförderung des IZKF Münster

Diplomarbeiten

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Re2/033/04	Götsch, Julia	Charakterisierung von strukturellen Parametern für die Aktivierung und Internalisierung von Formylpeptidrezeptoren	WWU, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	in progress
Ste2/103/04	Kempkes, Cordula	Molekulare Regulation von TRP Ionen Kanälen bei der neurogenen Entzündung	WWU, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2005
Kie3/071/04	Strecker, Jan	Molekulare Mechanismen der Mikroglia-Aktivierung und Makrophagen-Rekrutierung bei zerebraler Ischämie in einem Modell knochenmarkchirmer Mäuse	WWU, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2004
FG4	Huberty, Andrea	Spezifischer Anteil des Gesamt-Projektes Sprachaufgaben und Geschlecht (Titel folgt später)	WWU, FB Psychologie	in progress
FG4	Pivore, Liene	Spezifischer Anteil des Gesamt-Projektes Sprachaufgaben und Geschlecht (Titel folgt später)	WWU, FB Psychologie	in progress

Dissertationen

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Schu1/001/04	Yeganeh, Borsu	Klinische Charakterisierung von Patienten mit idiopathischer Sinusknotendysfunktion	WWU, FB Medizin	in progress
Mü1/021/04	Lewin, Geertje	Untersuchungen der Bedeutung von Transkriptionsfaktoren der CREB/CREM/ATF-Familie am Herzen	WWU, FB Biologie	2005
Ko1/031/04	Keul, Petra	Biologische Evaluierung einer neuen Klasse von nicht-peptidischen, kleinmolekularen Caspase Inhibitoren für die molekulare Bildgebung durch Positronen Emissions Tomographie (PET)	WWU, FB Medizin	in progress
Ku1/040/04	Bubikat, Alexander	Local ANP signaling prevents hypertensive cardiac hypertrophy in endothelial synthase (eNOS) - deficient mice	WWU, FB Biologie	2005
Ku1/040/04	Kilic, Ana	pH- and Ca ²⁺ - dependent mechanisms of cardiac hypertrophy in ANP-receptor deficient mice	WWU, FB Biologie	2005
The1/068/04	Kaczmarek, Dominik	Rolle der TMLed für das zytosolische Calcium-Signaling	WWU, FB Medizin	in progress
The1/068/04	Mersmann, Jan	Rolle der TMLed für die myokardiale Wundheilung	WWU, FB Medizin	2005
Ki1/099/04	Zwiener, Melanie	Echokardiographische Evaluation von Plakoglobin-defizienten Mäusen	TÄH Hannover, Tiermed.	in progress
Ki1/099/04	Wolf, Susanne	Bedeutung von Training für die Entwicklung einer ARVC in Plakoglobin-defizienten Mäusen	TÄH Hannover, Tiermed.	in progress
Ki1/099/04	Athai, Timur	Elektrophysiologische Veränderungen bei Patienten mit ARVC	WWU, FB Medizin	in progress
Schae2/004/04	Krzyzankowa (Micegowa), Mirosława	Decorin und Biglycan in renal fibrosis and tumorigenesis: pathophysiological effects and therapeutical aspects	WWU, FB Biologie	2005
Schae2/004/04	Brands, Kerstin	Funktion verschiedener Domänen von Syndecan-4 bei der Wundheilung	WWU, FB Biochemie	2005
Schae2/004/04	Mgr. Babelova, Andrea	Einfluss von Biglycan auf die Entstehung von Glomerulosklerose und interstitieller Fibrose	WWU, FB Biologie	in progress
Schae2/004/04	Schiwy, Nora	Syndecan-4 vermittelte Signaltransduktion bei der Myofibroblastendifferenzierung	WWU, FB Biologie	in progress

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Vest2/006/04	Petri, Björn	In vivo Untersuchungen zur Funktion von CD99 und anderen endothelialen Antigenen	WWU, FB Biologie	in progress
Schl2/008/04	Velic, Ana	Transport function of the proximal tubule and the collecting duct after renal transplantation in the rat	WWU, FB Medizin (rer.medic.)	2004
Schl2/008/04	Paasche, Sandra	Untersuchungen zur Expression von ENaC, ROMK, AQP-2, MiR, NKCC2 und NKA vor und nach Nierentransplantation bei der Ratte	WWU, FB Medizin	2005
Schl2/008/04	Bartel, Jasmin	Untersuchungen zur Expression verschiedener Transportproteine und Rezeptoren an isolierten Tubuli vor und nach Nierentransplantation an der Ratte	WWU, FB Medizin	2005
Schl2/008/04	Thomas, Regina	Untersuchungen zur Expression von AIIR, GC-A, NHE-3, NBC-1, SGLT1 und NKA vor und nach Nierentransplantation bei der Ratte	WWU, FB Medizin	2005
Fö2/026/04	Wittkowski, H.	Quantitative Messung des granulozytären Proteins S100A12 als Indikator für Entzündungsaktivität bei Juveniler Idiopathischer Arthritis	WWU, FB Medizin	2005
Fö2/026/04	Hammer-schmidt, I.	S100A12 als Verlaufsparemeter und prädiktiver Marker für das Outcome bei JIA	WWU, FB Medizin	in progress
Fö2/026/04	Dassmann, S.	Vergleichende Untersuchung zu Calcium-bindenden S100-Proteinen in der Differentialdiagnose von Infektionen gegenüber systemischer JIA (M. Still)	WWU, FB Medizin	in progress
Re2/033/04	Lange, Carsten	Regulation der transendothelialen Migration von Leukozyten	WWU, FB Biologie	in progress
Re2/033/04	Radke, Susanne	The role of annexin A1 in the activation and transport of the EGF receptor	Uni Düsseldorf, FB Biologie	2004
Re2/033/04	Ernst, Stefanie	Aktivierung und Internalisierung von Formylpeptid-Rezeptoren	Uni Düsseldorf, FB Biologie	2004
Hei2/042/04	Fehrmann, Carsten	Identifizierung und Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida	WWU, FB Medizin	in progress
Si2/048/04	Grundmeier, Matthias	Struktur-Funktionsanalyse von S. aureus-Invasinen	WWU, FB Biologie	in progress
Si2/048/04	Künzel, Rebecca	Adhäsion-Expression bei S. aureus-Stämmen verschiedener Genomtypen	WWU, FB Medizin	in progress
Si2/048/04	Werbick, Cornelia	Modulation der Invasivität von klinischen MRSA-Stämmen durch pls	WWU, FB Medizin	in progress
Si2/048/04	Ridder-Schaphorn, Sabine	Dynamik der S. aureus-Besiedelung der oberen Atemwege bei jungen CF-Patienten	WWU, FB Medizin	in progress
Ka2/061/04	Hamburger, Julia	Vorkommen und Struktur der Pathogenitätsinsel LPA in Shiga Toxin-produzierenden Escherichia coli	WWU, FB Medizin	2005
Ka2/061/04	Schreppel, Esther	Molekularbiologische und phänotypische Charakterisierung von Shiga Toxin 2e-produzierenden Escherichia coli	WWU, FB Medizin	2005
Ka2/061/04	Dierksen, Nadine	Virulenzprofilanalyse von Shiga Toxin produzierenden Escherichia coli in verschiedenen Wirten.	WWU, FB Medizin	2005
Ka2/061/04	Borell, Julia	Phänotypische und genotypische Charakterisierung von Stx1c-produzierenden Escherichia coli	WWU, FB Medizin	2005
Ka2/061/04	Bielaszewska, Martina	Molekular- und zellbiologische Charakterisierung des CDT von enterohämorrhagischen Escherichia coli.	WWU, FB Medizin	2005
Ka2/061/04	Köck, Robin	Vorkommen von Ureasegenen und phänotypischer Ureaseaktivität in humanpathogenen Shigatoxin produzierenden Escherichia coli (STEC) der Serogruppe O157	WWU, FB Medizin	in progress

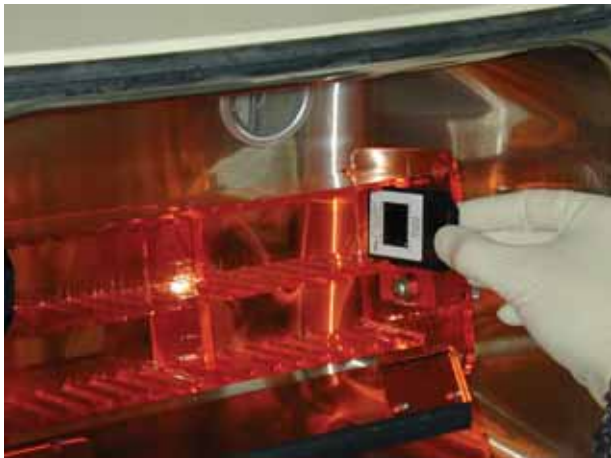
IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Mül2/096/04	Sauer, Tim	Funktion von Cyclin A1-Interaktionspartnern in der Leukämie	WWU, FB Medizin	in progress
Steiz2/103/04	Moormann, Corinna	Bedeutung von transient receptor potential (TRP) Ionenkanälen in der menschlichen Haut und Mastzellfunktion	WWU, FB Biologie	in progress
Ra2/109/04	Schoemberg, Tobias	Biomechanische Analyse des Einflusses Gentamicin beschichteter Implantate auf Osteomyelitis infizierte Tibiae im Rattenmodell	WWU, FB Medizin	in progress
Ra2/109/04	Forkel, Philipp	Einfluss Gentamicin-beschichteter Implantate nach Nailexchange auf die Osteomyelitis – eine histologische und immunhistochemische Analyse im Ratteninfektmodell	WWU, FB Medizin	in progress
Ra2/109/04	Pallinger, Anja	Mikrobiologische Analysen des Einflusses Gentamicin beschichteter Implantate nach Nailexchange auf die Osteomyelitis im Ratteninfektmodell	TÄH Hannover, FB Veterinärmedizin	in progress
Tha3/005/04	Wolowski, Annette	Fehlregeneration des Nervus facialis – ein vernachlässigtes Krankheitsbild	WWU, FB Zahnmedizin	2005
Tha3/005/04	Basel, Sevinc	Untersuchung der ophthalmologischen und zahnärztlichen Erkrankungsmuster der immigrierten mediterranen Bevölkerung im Vergleich zur heimischen Bevölkerung	WWU, FB Zahnmedizin	2005
Tha3/005/04	Limberg, Martin	Vergleichende Studie zur lokalen und systemischen Applikation von ATA nach einer Durchtrennung des Sehnervs im Tiermodell	WWU, FB Zahnmedizin	2005
Tha3/005/04	Höhl, Leonie	Die Revaskularisierung peripherer Nervenstransplantate am Nervus opticus	WWU, FB Zahnmedizin	2005
Tha3/005/04	Rose, Karin	Spezifische proteomische Aspekte der axonalen Regeneration retinaler Ganglienzellen am Beispiel der Ratte (Rattus norvegicus) und des Affen (Callithrix jacchus)	WWU, FB Pharmazie	2005
Tha3/005/04	Tratsk-Nitz, Karla	Kultivierung von humanen retinalen Pigmentepithel zur Untersuchung von UV-Effekten	WWU, FB Medizin	2005
Kie3/071/04	Kuhnert, Katharina	Differentielle Makrophagenfunktion im Nervensystem	WWU, FB Biologie	in progress
Kie3/071/04	Stenner, Markus	Residente endoneurale Makrophagen bei autoimmunen Entzündungen des peripheren Nervensystems	WWU, FB Medizin	2004
Kne3/074/04	Preuth, Nicole	Lernstörungen im Alter: Besserung durch Dopaminergika?	WWU, FB Medizin	in progress
Kne3/074/04	Bökenfeld, Robin	Dopaminerge Lernverstärkung im cross-over Design	WWU, FB Medizin	in progress
Kne3/074/04	Kretschmar, Timo	Verbesserter Spracherwerb durch den Dopaminagonisten Pergolid	WWU, FB Medizin	in progress
Kne3/074/04	Skopp, Oliver	Dopaminerge Verstärkung visuell-räumlichen Lernens im Ratten-Tiermodell	WWU, FB Medizin (rer.med.)	in progress
FG2	Jansen, Andreas	Atypische Lateralisation kognitiver Hirnfunktionen – Funktionelle MRT-Topographie -	WWU, FB Medizin (rer. medic.)	2005
FG2	Steinsträter, Olaf	Detaillierte Rekonstruktion der kortikalen Oberfläche mittels Magnetresonanztomographie	WWU, FB Medizin (rer. medic.)	2005
FG2	Anneken, Kerstin	Familiäre Häufung von Sprachlateralisierung	WWU, FB Medizin	2005
FG2	Lohmann, Hubertus	Sprachentwicklung, Aufmerksamkeit und Habituation: Blutflusskorrelate neuropsychologischer Funktionen gemessen mit der funktionellen transkraniellen Doppler Sonographie	WWU, FB Medizin (rer. medic.)	in progress
FG2	Van Randenborgh, Jutta	Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung syntaktischer und semantischer Anomalien: eine funktionelle transkranielle Dopplersonographie-Studie	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Summ, Oliver	Repetitive und Einzelpuls TMS bei Bild-Wort Verifikation	WWU, FB Medizin	in progress

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss- jahr
FG2	Helmke, Ulf	Repetitive TMS und Bild-Wort Verifikation	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Buyx, Alena	Lateralisierung von Aufmerksamkeit	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Graute, Annika	Beitrag genetischer Faktoren zur Sprachlateralisierung	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Kamping, Sandra	Statistisches Lernen: gemeinsame und separate Gehirnmodu- le für den Erwerb grammatikalischer und visueller Regeln	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Butt, Claudia	Einfluss von strukturellen kortikalen Läsionen und somatoform- en Störungen auf die mentale Händigkeit	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Giesecking, Isabelle	Modulation des Spracherwerbs durch transkranielle Magnet- stimulation	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Bahr, Corinna	Heritabilität der Sprachlateralisation und ihre Einflussfaktoren	WWU, FB Medizin	in progress
FG2	Schomacher, Marion	Entwicklung eines hochfrequenten Trainingsprogramms zur Behandlung von Benennstörungen bei Aphasikern	WWU, FB Medizin (rer. medic.)	in progress
FG3	Kuhlpeter, Rebecca	Strategien zur Quantifizierung Eisen-makierter Zellen mittels MRT	WWU, FB Medizin	in progress
FG3	Eisenblätter, Michel	Zellmarkierungsstrategien mit Membran-affinen Cyanin- farbstoffen	WWU, FB Medizin	in progress
FG3	Kellert, Julia	Quantifizierung der SPIO – induzierten Änderung der R2* Geweberelaxationsrate mit Hilfe der MRT Relaxometrie	WWU, FB Medizin	in progress
FG4	Schöning, Sonja	(vorläufiger Arbeitstitel) Untersuchungen von der Verarbeitung von Langzeit-Gedächtnisfunktionen bei psychiatrisch erkrank- ten Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomogra- phie	WWU, FB Psychologie	in progress
FG4	Pletziger, Eva	(vorläufiger Arbeitstitel) Untersuchung der kognitiven Verarbei- tung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Transsexualität	WWU, FB Medizin	in progress
FG4	Bezai, Pirus	(vorläufiger Arbeitstitel) Untersuchung der kognitiven Verarbei- tung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie im Geschlechtsvergleich	WWU, FB Medizin	in progress
FG4	Lipina, Katherina	(vorläufiger Arbeitstitel) Untersuchungen von der Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Patienten mit Depression mittels fMRT	WWU, FB Medizin	in progress
FG4	Pip, Stefanie	(vorläufiger Arbeitstitel) Untersuchung des elektrischen evo- zierten P300 Potentials als Indikator kortikaler Verarbeitung bei unipolarer Depression im Verlauf	WWU, FB Medizin	in progress
FG4	Eikermann, Sarah	(vorläufiger Arbeitstitel) Korrelation der Signale im MEG und fMRT bei der Verarbeitung sensorischer Reize im auditori- schen Kortex	WWU, FB Medizin	in progress
FG5	Benedyk, Konrad	Funktionelle Charakterisierung des CREM-Promotors	WWU, FB Biologie	in progress

Habilitationen				
IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Universität, Fachbereich	Abschluss-jahr
Ki1/099/04	Kirchhof, Paulus	Polymorphic Cardiac Arrhythmias – Genetic Basis and Perspectives for Treatment	WWU, FB Medizin	2004
Bo1/101/04	Boknik, Peter	Zur physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung der reversiblen Proteinphosphorylierung am Herzen	WWU, FB Medizin	2005
Fö2/026/04	Föll, Dirk	Die Bedeutung des pro-inflammatorischen Proteins S100A12 als Entzündungsmarker	WWU, FB Medizin	in progress
Hei2/042/04	Heilmann, Christine	Molekulare Mechanismen der Kolonisierung von natürlichen und künstlichen Oberflächen durch <i>Staphylococcus aureus</i> und <i>Staphylococcus epidermidis</i>	WWU, FB Medizin	2004
Si2/048/04	Sinha, Bhanu	Zelluläre Mikrobiologie von <i>Staphylococcus aureus</i> : Invasion von nicht-professionellen Phagozyten und Zelltod-Induktion als Schritte der mikrobiellen Pathogenese	WWU, FB Medizin	2004
Ka2/061/04	Friedrich, Alexander W.	Untersuchungen zur Variabilität der Shiga Toxine von darm-pathogenen <i>Escherichia coli</i>	WWU, FB Medizin	2005
Ka2/061/04	Mellmann, Alexander	Phylogenetische Analysen ausgewählter Krankheitserreger anhand von Sequenzpolymorphismen	WWU, FB Medizin	in progress
Stei2/103/04	Roosterman, Dirk	Molekulare Mechanismen der Neuropeptid-Rezeptorregulation und -inaktivierung	WWU, FB Biologie	in progress
Kne3/074/04	Breitenstein, Caterina	Wie Wörter Bedeutung erlangen: Ein neuer neurobiologischer Ansatz zur systematischen Verbesserung von Sprachfunktionen bei Aphasie	WWU, FB Medizin	2005
FG2	Jansen, Andreas	Typische und atypische Hemisphären Dominanz kognitiver Hirnfunktionen	WWU, FB Medizin	in progress
FG4	Engelien, Almut	(vorläufiger Arbeitstitel) Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie und Magnetoenzephalographie an psychiatrischen Patienten: Neurobiologie der Störungen von Wahrnehmung und Kognition	WWU, FB Medizin	in progress
FG5	Tenbrock, Klaus	Regulation des Immunsystems durch CREM	WWU, FB Medizin	in progress



E. Zentrale Projektgruppen – Service für die Forschung



Zentrale Projektgruppe 1 (ZPG1)

Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)

C. Sorg

Die Integrierte Funktionelle Genomik stellt als Dienstleistungseinheit Technologien der Proteomik, Genomik und Bioinformatik zur Verfügung. Die Methoden, die in diesen Bereichen angewandt werden, stellen auf Grund Ihrer Komplexität technische und inhaltliche Anforderungen, die ein Wissenschaftler / klinischer Forscher üblicherweise nicht abdecken kann. Hier bietet die IFG einerseits durch den Service von Spezialisten, andererseits durch ein gezieltes Ausbildungs- und Schulungsprogramm der Interessenten die Möglichkeit, modernste Technologien im Rahmen der Forschungsprojekte anzuwenden und auf diese Weise Ergebnisse und in der Folge Publikationen auf dem neuesten Stand der Technik herauszugeben. Die hier genannten Techniken werden bis auf das Angebot der Bioinformatik, das üblicherweise als Kooperation angeboten wird, kommerziell verwertet. Schulungen wurden bisher ebenfalls nicht abgerechnet.

Im Jahr 2004 wurden folgende Leistungen durchgeführt:

Genomik:

- Genexpressionsanalytik
- RNA-Qualitätskontrolle
- RT-PCR-Analytik
- Robotik (für ELISA und PCR-Experimente)
- Kunden und Systembetreuung MWG (Affymetrix) 417 Arrayer sowie des 418 Array-Scanners

Proteomik:

- Molekulargewichtsbestimmungen
- Identifizierung gelelektrophoretisch getrennter Proteine
- 2D-PAGE und 2D-DIGE

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

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

Bioinformatik:

- Anwendung bioinformatischer Methoden in Forschung und Entwicklung
- Vermittlung wissenschaftlicher Erkenntnisse aus der Bioinformatik
- Auswertung von BioChips als Dienstleistung oder in Kooperation
- Kunden- und Systembetreuung des Mikrodisektionsgerätes der Firma P.A.L.M. Microlaser

Darüber hinaus wurden in allen Bereichen Weiterbildungsveranstaltungen und Kurse sowie Beratungen von Wissenschaftlern zum Experimentdesign und zur Auswertung angeboten.

Kooperationen

IZKF TV Z1, J. Ehrchen, J. Roth, Institut für Experimentelle Dermatologie, Universitätsklinikum Münster, GeneChips: Auswertestrategien und funktionelle Charakterisierung.

IZKF TV C16, D. Viemann, Institut für Experimentelle Dermatologie, Arbeitskreis Prof. Sorg: GeneChip-Auswertung mit dem Expressionist in verschiedenen Projekten.

IZKF TV C17, C. Neumann, Institut für Infektiologie, Arbeitskreis Prof. Schmidt: GeneChip-Auswertung mit dem Expressionist.

IZKF TV E10, D. Kulms, Institut für Zellbiologie, Arbeitskreis Prof. Schwartz: GeneChip-Auswertung mit dem Expressionist.

L. Schäfer, C. Poremba, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Weichteilsarkome: Auswertestrategien und funktionelle Charakterisierung; Förderung von „Aktion für krebserkrankte Kinder e.V.“, Heidelberg; Folgeexperimente: IMF-Projekt SC 21 01 22.

Y. Braun, L. Schäfer, C. Poremba, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, expression profiling of neuroblastoma cell lines.

Y. Braun, L. Schäfer, C. Poremba, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klassifizierung von malignen fibrösen Histiozytomen mittels Microarray-basierter Expressionsanalytik: Korrelation mit klinischem Verlauf (gemeinsamer Antrag).

Publikationen

Viemann D, Goebeler M, Schmid S, Klimmek K, Sorg C, Ludwig S, Roth J (2004), Transcriptional profiling of IKK2/NF-kappa B- and p38 MAP kinase-dependent gene expression in TNF-alpha-stimulated primary human endothelial cells. Blood 103(9): 3365-3373. [IF 10,120]

Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, Hirono K, Ichida F, Foell D, Kehrel B, Gerke V, Sorg C, Roth J (2004) Myeloid-related protein 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. Blood 105: 2955-2962. [IF 10,120]

Fueller G, Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) Computational searches for missing orthologs: The case of S100A12 in mice. OMICS 8(4): 334-340. [indexed in PUBMED, IF ?]

Spitzer M, Fueller G, Cullen P, Lorkowski S (2004) VisCoSe: Visualization and comparison of consensus sequences. Bioinformatics 20(3): 433-435. [IF 6,701]

Übersichtsartikel

Zeller M, König S (2004) Impact of chromatography and mass spectrometry on the detection of protein Phosphorylation sites. Anal Bioanal Chem 378: 898-909, Erratum (2004) 379:318. [IF 1,715]

Daten der Servicegruppe

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster	20
	Med. Fakultät	24
	Externe Institute	30
	Industrie	7
IZKF Publikationen '04		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Keine	-
Workshops et al. 2004	Eigene	9
	Firmenschulungen etc.	9
Industriekooperationen	Siehe Text	15

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 3 IIa, 2 IIa/2, 2 Vb, 1,5 VIb
Sachmittel 2004	5.835 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Nach Bedarf
Beteiligte Institutionen	IZKF Münster, Zentrale Mittel
Fachgebiet	Funktionelle Genomik

Kooperationen (Forts.)

D. Domagk (Medizinische Klinik und Poliklinik B, Universitätsklinikum Münster), C. Poremba (Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Düsseldorf): Funktionelle Charakterisierung von Pankreas-Karzinom-Zelllinien.

T. Beikler, D. Harmsen, Poliklinik für Parodontologie, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Universitätsklinikum Münster: Auswertung von Genexpressionsdaten (spotted arrays) in Parodontitis-Gewebe im Vergleich zu gesunden Probanden. (auch Service-Kunde, s.o.)

S. Scobioala, R. Klocke, S. Nikol, Molekulare Kardiologie, Universitätsklinikum Münster, Genexpression im infarzierten Mausherzen.

H. Funke, Jena; GeneChip-Einheit; Biologische und technische Varianz von GeneChip-Experimenten aus Vollblut, Planungen zur Klassifikation von männlichen/weiblichen Probanden aus Expressionsprofilen autosomaler Gene.

J. Seggewiß, C. von Eiff, K. Becker, G. Peters (Inst. f. Med. Mikrobiologie, Universitätsklinikum Münster); Auswertungsstrategien von spotted arrays, Konvertierung, Qualitätskontrolle, Experimentelles Design; Teilprojekt im PathoGenoMik-Netzwerk: "Genomforschung an pathogenen Bakterien".

C. Cichon (ZMBE, Münster), GeneChip-Experimente mit M-Zell-ähnlichen Zellen: Qualitätskontrolle und Skalierung, Auswertungsstrategien und funktionelle Charakterisierung.

T. Vogl, Institut für Experimentelle Dermatologie, Arbeitskreis Prof. Sorg, Auswertung von GeneChipexperimenten bezüglich des Expressionsprofils einer MRP14-Knockout-Maus mit dem Expressionist und anderen Genexpressionanalyseprogrammen

F. Moeren, Institut für Sportmedizin, Auswertung von GeneChipexperimenten bezüglich des Verhaltens des Expressionsprofils und verschiedener Parameter trainierter und untrainierter Probanden

T. Liedtke, S. Thanos, Experimentelle Ophthalmologie, Universitätsklinikum Münster, expression profiling of regenerating rat retina (auch Service-Kunde, s.o.)

T. Scholzen, Ludwig Boltzmann Institut, Dermatologie, UKM, POMC-Peptide-Abbau an Membranen.

Firmenkooperationen

GeneData AG, Basel, Expressionsdatenbank mit zusätzlichen Experiment-Informationen

Bruker Daltonik, Bremen

Micromass, Manchester

Amersham/GE

BioRad Laboratories GmbH

Affymetrix UK Limited

Agilent Technologies

Applied Biosystems Applera Deutschland GmbH

Qiagen GmbH

Eppendorf Vertrieb Deutschland GmbH, Wesseling-Bertzdorf

Applied Biosystems

Xantec Bioanalytics

MWG The Genomic Company

Tecan

Palm Microlaser Technology

Zentrale Projektgruppe 2 (ZPG2)

Transgene Tiermodelle

J. Brosius

Transgene Tiere zur Grundlagenforschung und als Modelle für genetische Erkrankungen haben einen essenziellen Platz in der Biomedizinischen Forschung. Unsere Ziel ist die Fortsetzung der Zentralen Projektgruppe „Transgene Tiermodelle“ durch als zur Generierung von transgenen Mäusen (Plus Funktion) und Gen-deletierten (konstitutiv und konditional) Mäusen (Minus Funktion). Fernerhin integrieren wir ständig neue, aber erprobte Methoden in den bisher erfolgreichen Service der ZPG. Dazu werden wir die Techniken der Injektion auf DNA aus BAC/PAC Klonen erweitern, um Transgene mit geeigneten Promotoren am gewünschten Ort und zur gewünschten Zeit zu exprimieren. Fernerhin werden wir neue Methoden zur Erhöhung des Durchsatzes zur gezielten Gen-deletion anwenden. Die Techniken beruhen auf effizienter homologer Rekombination mit ET-modifizierter BAC DNA.

Hergestellte transgene Mausmodelle 2004:

IZKF TV A10 (Sindermann/Plenz): SM22xSV40Tag

IZKF TV A13 u. Bo1/101/04 (Grote/Neumann): α -MHC-I2, α -MHC-A2a

IZKF Bo1/101/04 (Krause/Grote/Kirchhefer/ Neumann): A α sense:: α -MHC, A α antisense:: α -MHC, α -MHC-CSQ-WT, α -MHC-CSQ-D 307 H

EU RIBOREG 503022, BMBF 01KW9966:

pBeta actin EGFP BC1 full length, pBeta actin EGFP Control, Control EGFP, pBeta actin EGFP BC 1 ID, 5'BC1 EGFP (Khanam/Brosius); U6-72BC1, BC1-315, ConB, BCU6 (Raabe/Brosius); G.mo+1, G.mo-383 (Rhozdestvensky/Brosius); EGFP BC 1 ID (Khanam);

NGFN EP-S32T01: pBS BC-1ms2 tap 3 Rev., pBS BC-1ms2 tap 11 Dir. (Sadasiwuni/Brosius);

KO/chimäre Mauslinien / targeted ES cell lines:

IZKF Mül2/096/04: 4 ES Zelllinien für INCA1-Gen; chimäre Mäuse werden derzeit gezüchtet (Müller-Tidow);

IZKF TV G6: mehrere ES Zelllinien mit Deletion des MBII-85 snoRNA Genclusters hergestellt (Skryabin);

EU, QLK3-CT-2001-01104: mehrere ES Zelllinien für PKD-2, hoher Prozentsatz an Chimären, die jedoch keine Keimbahn-Transmission zeigten (Dworniczak);

Kooperationen

Projekt Kuhn (KU1/040/04), Projekt Müller-Tidow (Mül2/096/04), Projekt Loser/Beissert (Lo2/065/04)



Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Loser K, Mehling A, Apelt J, Ständer S, Andres PG, Rein-ecker HC, Eing BR, Skryabin BV, Varga G, Schwarz T, Beissert S (2004) Enhanced contact hypersensitivity and antiviral immune responses in vivo by keratinocyte-targeted overexpression of IL-15. Eur J Immunol 34: 2022-2031. [IF 4,832]

Skryabin BV, Holtwick R, Fabritz L, Kruse MN, Veltrup I, Stypmann J, Kirchhof P, Sabrane K, Bubikat A, Voss M, Kuhn M (2004) Hypervolemic hypertension in mice with systemic inactivation of the (floxed) guanylyl cyclase-A gene by alphaMHC-Cre-mediated recombination. Genesis 39: 288-298. [IF 3,681]

Lewejohann L, Skryabin BV, Sachser N, Prehn C, Heiduschka P, Thanos S, Jordan U, Vyssotski AL, Pleskacheva MG, Lipp H-P, Tiedge H, Brosius J, Prior H (2004) Role of a neuronal small non-messenger: Behavioral alterations in BC1 RNA-deleted mice. Behav Brain Res 154: 273-289. [IF 2,791]

Daten der Servicegruppe

Kundenstamm	IZKF Münster	5
(einzelne Arbeitsgruppen)	Med. Fakultät	3
	Externe Institute	3
	Industrie	-
	IZKF Publikationen '04	3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Siehe TV Bro3/054/04	
Workshops et al. 2004	Eigene	-
Industriekooperationen		-

IZKF Förderung

Personal	2 BAT Vb
Sachmittel 2004	8.751 €
Förderdauer	6/1996 – 12/2005
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Nach Bedarf
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulargenetik

Zentrale Projektgruppe 4 (ZPG4a)

Kleintierdiagnostik – Funktionelle Kleintierphänotypisierung in vivo

P. Kirchhof / J. Stypmann

Die ZPG4 stellt zentral Untersuchungsmethoden zur in-vivo-Phänotypisierung von Kleintieren zur Verfügung. Diese dienen hauptsächlich der phänotypischen Charakterisierung transgener Mausmodelle. Durch die zentrale Organisation dieser Messungen sind einerseits hohe technische Standards (Ausstattung der Hard- und Software, Erstellung von Auswertalgorithmen, Erfahrung der Untersucher) möglich, andererseits wird eine Vergleichbarkeit der Untersuchungen durch Kalibrierung der Untersucher und fortlaufende interne Qualitätskontrollen (Kontrollmessungen, Vergleich mit ex-vivo-Messungen) garantiert. Dies verbessert insbesondere die Qualität der Untersucher-abhängigen Ultraschall-Untersuchungen und der spezielle Expertise erfordernden Interpretation und digitalen Analyse der telemetrischen Langzeit-EKG-Daten.

Folgende Untersuchungsmethoden wurden im Jahr 2004 durchgeführt:

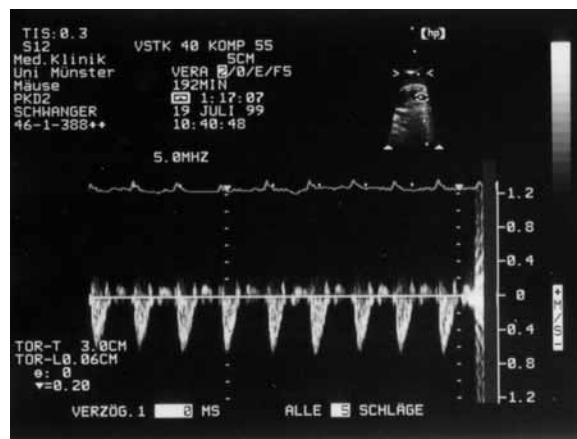
- Oberflächen-EKG
- Telemetrische Langzeit-EKG-Überwachung
- EKG-Messung an wachen Mäusen während physiologischer Belastung
- Echokardiographie
- Doppler-Messungen der großen Gefäße (Blutfluss, Blutvolumen, Blutdruck)
- Invasive Blutdruckmessung am wachen Tier (telemetrische Datenübertragung)
- Stress-Echokardiographie
- Elektrophysiologische Untersuchungen am isolierten Herzen

Industriekooperationen

Kooperation mit EMKA Technologies (Weiterentwicklung der EKG-Auswertsoftware für Kleintiere). Kooperation mit Philips Agilent bei der Weiterentwicklung von Kleintier-Ultraschall-Anwendungen. Durchführung von Untersuchungen in Kooperation mit Aventis Pharma und mit CVT Pharmaceuticals

Workshops

Durchführung eines workshops „Cardiovascular Phenotyping of mice“ im Rahmen des 3rd Dutch-German Meeting of the working groups of the German and Dutch Societies of Cardiology am 26. Februar 2005 in Münster (Programm anbei) mit etwa 50 Teilnehmern aus ganz Deutschland und den Niederlanden.



Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Strauch O, Stypmann J, Reinheckel T, Martinez E, Haverkamp W, Peters C (2004) Cardiac and Ocular Pathologies in a Mouse Model of Mucopolysaccharidosis Type VI. *Ped Res* 54: 701-708.

Fabritz L, Kirchhof P, Fortmüller L, Auchampach J, Baba H, Breithardt G, Neumann J, Boknik P, Schmitz W (2004) Gene dose-dependent atrial arrhythmias, heart block and atrial brady-cardiomyopathy in mice overexpressing the A3 - adenosine receptor. *Cardiovasc Res* 62: 500-508.

Kirchhof P, Fabritz L, Begrow F, Kilic A, Breithardt G, Kuhn M (2004) Ventricular arrhythmias, increased cardiac calmodulin kinase II expression, and altered repolarization kinetics in ANP-receptor deficient mice. *J Mol Cell Cardiol* 36: 691-700.

Skryabin BV, Holtwick R, Fabritz L, Kruse MN, Veltrup I, Stypmann J, et al. (2004) Hypervolemic hypertension in mice with systemic inactivation of the (floxed) guanylyl cyclase-A gene by alphaMHC-Cre-mediated recombination. *Genesis* 39: 288-298.

Mueller FU, Lewin G, Baba HA, Boknik P, Fabritz L, Kirchhefer U, Kirchhof P, Loser K, Matus M, Neumann J, Riemann B, Schmitz W (2004) Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice. *J Biol Chem*, published online Nov 28 2004.

Mönnig G, Wiekowski J, Kirchhof P, Stypmann J, Plenz G, Fabritz L, Bruns HJ, Eckardt L, Assmann G, Haverkamp W, Breithardt G, Seedorf U (2004) Phytanic acid accumulation is associated with conduction delay and sudden cardiac death in sterol-carrier-protein-2/-x deficient mice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1-7.

Gergs U, Boknik P, Buchwalow I, Fabritz L, Matus M, Justus I, Hanske G, Schmitz W, Neumann J (2004) Overexpression of the catalytic subunit of protein phosphatase 2A impairs cardiac function. *J Biol Chem* M405770200.

Kirchhefer U, Baba HA, Jones LR, Kirchhof P, Schmitz W, Neumann J (2004) Age-dependent biochemical and contractile properties in atrium of transgenic mice overexpressing junctin. *Am J Physiol* 287: H2216-2225.

Kooperationen

Kooperation mit Projektleitern des beantragten SFB 656 „MoBil“, insbesondere mit der AG Prof. Schäfers (Kleintier-PET), mit der AG Kirchhof (zelluläre Mechanismen des plötzlichen Herztods) und der AG Theilmeier. Die Begutachtung dieser SFB-Initiative erfolgt am 15. und 16.3. 2005.

Beteiligung an dem Miniclustern „Myocardial Dysfunction“ der ExzellenzCluster-Initiative der Medizinischen Fakultät der WWU Münster „Complex Biological Systems“ (methodische Plattform „cardiovascular phenotyping of mice“).

Ab April 2005 Kooperation mit der AG Bek (Medizinische Klinik D) für telemetrische invasive Blutdruck-Messung bei Mäusen.

Kooperation mit der German Mouse Clinic (Professor Dr. Hrabé de Angelis, Institut für experimentelle Genetik, gsf, Neuherberg) im Rahmen des Nationalen Genomforschungs-Netzes 2 (NGFN 2). Dort wird ein „primary cardiovascular screen“ etabliert (Projektleiter: PK und Dr. Boris Ivandic, Universitätsklinikum Münster). PK überwacht die Auswertung

der dort erhobenen Daten (EKG, Blutdruckmessung, Echokardiographie). Hierfür steht eine EKG-Auswertplattform in Münster zur Verfügung. Dr. Kirchhof ist in engem Kontakt mit dem Personal in der German Mouse Clinic. Sollten sich in diesem primary screen auffällige Befunde ergeben, so ist eine weitere Phänotypisierung der transgenen Linien in der ZPG4 geplant.

Es besteht eine Kooperation mit der Emmy-Noether-Gruppe unter der Leitung von PD Dr. Lars Maier (Universität Göttingen). Im Rahmen dieser Kooperation werden Untersuchungen am isolierten Herzen von CaMK-II-überexprimierenden Mäusen durchgeführt.

Eigene Entwicklungsarbeiten dienen der Verbesserung der elektrophysiologischen Messungen (simultane Druck- und Aktionspotentialmessungen) und ersten Versuchen zur Etablierung einer lokalen kardialen Therapie (Gen- oder Zelltherapie). Diese Arbeiten werden fortgesetzt.

Daten der Servicegruppe

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster	7
	Med. Fakultät	-
	Externe Institute	2
	Industrie	2
IZKF Publikationen '04		8
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Siehe TV Ki1/099/04	
Workshops et al. 2004		1
Industriekooperationen		4

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 Vb, 1 WH
Sachmittel 2004	6.500 €
Förderdauer	6/2001 – 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie u. Angiologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Kardiologie

Zentrale Projektgruppe 4 (ZPG4b)

Kleintierdiagnostik – Hochauflösende PET zur molekularen Bildgebung bei Kleintieren

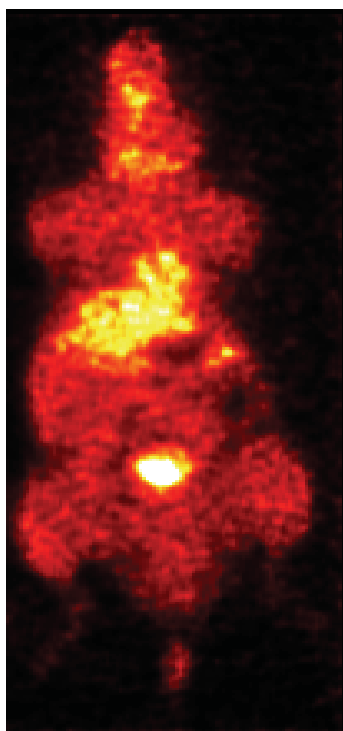
M. Schäfers

In den Teilprojekten des IZKF existieren eine große Anzahl Tiermodelle bei denen der Einsatz der molekularen nicht-invasiven Bildgebung neue Einblicke in die Pathophysiologie und den Verlauf von Erkrankungen (auch unter Therapie) geben kann. Die Serviceleistung der ZPG umfasst die nicht-invasive Untersuchung der Kleintiere aus den IZKF-Teilvorhaben sowie universitärer Kooperationspartner, das jeweilige Untersuchungsprogramm (Anzahl Tiere, Zeitpunkte etc.) und die eingesetzten Methoden (Metabolismus, Innervation etc.) werden in enger Kooperation mit den Teilprojektleitern auf die jeweiligen Fragestellungen in den Projekten abgestellt.

Derzeit sind die Messung des Knochenstoffwechsel (^{18}F -PET), des Glukosemetabolismus (^{18}F -FDG-PET) und der sympathischen Innervation (^{11}C -HED-PET) etabliert, weitere Protokolle (z.B. H_2^{15}O -PET zur Perfusionssmessung, MMP-Aktivität mit markiertem MMP-Inhibitor) befinden sich im Aufbau.

Die Ergebnisse der nicht-invasiven molekularen Bildgebung können durch parallele Untersuchung derselben Tiere im Kleintier-Ultraschall mannigfaltig korreliert werden. Weiterhin stehen aus den einzelnen Teilprojekten Daten zur Histologie und Biochemie/Pharmakologie etc. zur Verfügung.

Parallel zu den Untersuchungen von Tiermodellen erfolgt der Ausbau der Methoden über den gesamten Projektzeitraum hinweg. Dies bezieht sich sowohl auf Datenakquisition, Datenanalyse als auch Implementierung neuer molekularer Targets.



Im Berichtszeitraum Juni – Dezember 2004 wurden etwa 650 Wildtyp- und transgene Mäuse im Rahmen der ZPG 4b untersucht. Die Untersuchungen bezogen sich auf die quantitative Darstellung des Glukose-Stoffwechsels (^{18}F -FDG), der sympathischen Innervation (^{11}C -HED) sowie der Perfusion (^{13}N - NH_3).

Kooperationen

Die zentrale Projektgruppe ZPG 4b ist eng mit Vorhaben im IZKF verknüpft. Naturgemäß sind dies die bildgebenden Projekte im IZKF, Projektgruppe ZPG4a und die Nachwuchsgruppe FG3 unter Leitung von C. Bremer. Alle diese Projekte bilden eine Plattform für die nicht-invasive Bildgebung von Kleintieren. Da die ZPG 4b molekulare 3D-Ganzkörper-Bildgebung der Maus anbietet, ergibt sich eine intensive Vernetzung mit zahlreichen Projektgruppen in den klinischen Bereichen Kardiologie, Onkologie, Neurologie und Entzündung (s.o.). Konkret sind in 2004 u.a. für die IZKF-Teilprojekte Kopka / Schäfers (Ko1/031/04), Theilmeier / Van Aken (The1/068/04), Kirchhof / Wichter (Ki1/099/04), Schlatter / Gabriëls (Schl2/008/04), Kessler / Mesters (Kess2/023/04), Raschke (Ra2/109/04) PET-Untersuchungen in der ZPG 4b durchgeführt worden (s.o.).

Workshops

Gemeinsam mit C. Bremer (FG3) wurde am 20./21. Januar 2005 der IZKF-Workshop „Molecular Imaging“ organisiert und durchgeführt.

Publikationen

(IZKF-relevante Originalartikel aus 2004)

Levkau B, Hermann S, Theilmeier G, van der Giet M, Chun J, Schober O, Schäfers M (2004). HDL stimulates myocardial perfusion in vivo. *Circulation* 110: 3355-3359. [IF 11,2]

Schäfers KP, Larmann J, Stypmann J, Theilmeier G, Schäfers M. High resolution positron emission tomography to image myocardial infarction in a mouse (2004). *Nuklearmedizin* 43: N6-N7. [IF 1,8]

Pelzer T, Jazbutyte V, Arias-Loza PA, Segerer S, Lichtenwald M, Law MP, Schäfers M, Ertl G, Neyses L (2005). Pioglitazone reverses down-regulation of cardiac PPARgamma expression in Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 329(2): 726-732. [IF 3,7]

Schäfers KP, Stegger L, Barnard C, Kriens M, Hermann S, Schober O, Schäfers M (2005). ECG-triggered high-resolution positron emission tomography: a breakthrough in cardiac molecular imaging of mice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, in press. [IF 3,9]

Schäfers KP, Reader AJ, Kriens M, Knoess C, Schober O, Schäfers M (2005). Performance Evaluation of the 32-Module quadHIDAC Small Animal PET Scanner. *J Nucl Med*, in press. [IF 4,8]

Daten der Servicegruppe

Kundenstamm	IZKF Münster	4
	Med. Fakultät	4
	Externe Institute	4
	Industrie	-
IZKF Publikationen '04		5
Patente/Lizenzen	Anmeldung	1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	-
Workshops et al. 2004		1
Industriekooperationen		-

IZKF Förderung

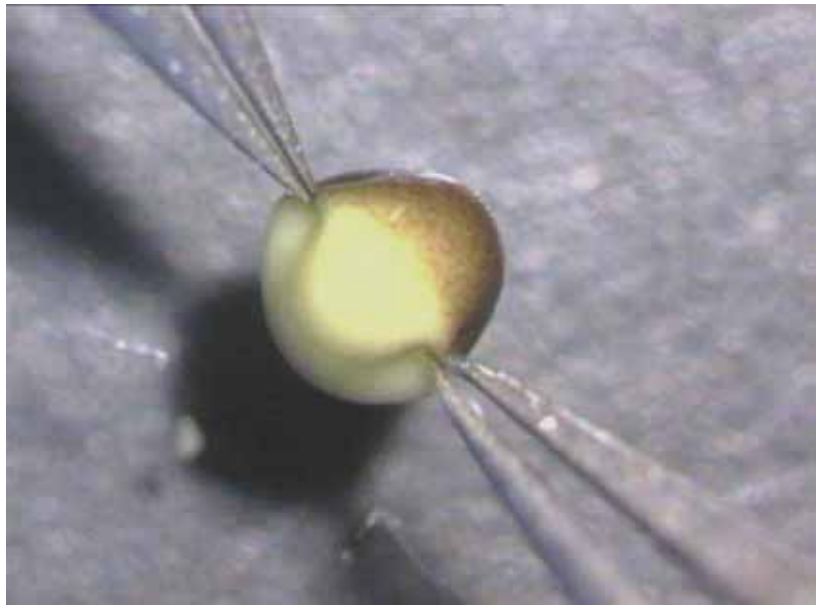
Personal	1 BAT IIa, 1 Vb
Sachmittel 2004	13.500 €
Förderdauer	6/2004 – 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Nach Bedarf
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin
Fachgebiet	Molekulare Bildgebung, Nuklearmedizin

IZKF-Gerätepool

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Großgeräte			
GeneChip Instrumentation System (Affymetrix)	ZPG1, IFG	Dr. K. Sieberns <i>Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-98-8
Tecan Gemini 150 Roboter (automat. Probenverarbeitung für PCR und ELISA)	ZPG1, IFG	Dr. K. Sieberns <i>Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de</i>	LA-209-2002
Datenbankserver inkl. LIMS-Server Software, Lizenz und Software (Affymetrix Core Lab)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns <i>Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de</i>	LA-172-2000
Echokardiographie, EKG-Telemetrie-System und Video-Langzeitüberwachung (HP Sonos 5500)	ZPG 4a	Dr. J. Stypmann <i>Stypmann@uni-muenster.de</i>	LA-084-1998
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	Inst. für Pathologie	Prof. Dr. H. Herbst <i>Herbsth@uni-muenster.de</i>	BU-007-1996
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns <i>Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-01-24
Dopplersystem (Untersuchung der Stromstärke in Gefäßen bei Patienten in vivo)	Innere Medizin D	PD Dr. M. Hausberg <i>Hausber@uni-muenster.de</i>	BU-015-1998
Proteomics Spot-Cutter (BioRad)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	LA-174-2001
TofSpec-2E (MALDI-TOF-Massenspektrometer) (Micromass, Manchester)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	LA-153-155-1999
MassPrepStation und Spotter (Micromass)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-00-10
Esquire 3000, Elektrospray-Ionenfallen-Massenspektrometer (Bruker)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-00-9
Kapillar-HPLC-Anlage HP 1100 (Agilent)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	LA-154-1999
Ultimate vollintegriertes Nano-HPLC-System (ULT-BA-NAN) mit FAMOS Autoinjektor	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	LA-173-2001
Ettan DIGE System (Amersham); 2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König <i>Koenigs@uni-muenster.de</i>	LA-237-2004
Biochemie / Molekularbiologie			
DNA Analyse System für Kopplungsanalysen (PRISM 377A)	LfA	PD Dr. S. Rust <i>Rusts@uni-muenster</i>	IZKF SthL-95-4
ABI Prism 310 Genetic Analyzer mit ALF-Express (Perkin Elmer)	Inst. für Med. Mikrobiologie	Dr. K. Becker <i>Kbecker@uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-95-7
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Inst. für Pathologie	Prof. Dr. H. Herbst <i>Herbsth@uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-95-6a
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Inst. für Humangenetik	PD Dr. B. Dworniczak <i>Dwornic@uni-muenster.de</i>	IZKF SthL-95-6b
ABI-Prism 7900 HT (real-time PCR System)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns <i>Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de</i>	LA-210-2002
Gel-Dokumentationssystem (RS)	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	Prof. Dr. E. Schlatter <i>eberhard.schlatter@uni-muenster.de</i>	BU-003-1996
Gel-Dokumentationssystem (Biometra)	Hautklinik	Prof. Dr. M. Steinhoff <i>Msteinho@uni-muenster.de</i>	LA-213-2003
Gel-Print Workstation (MWG Biotech)	Inst. für Physiologie	L. Albermann <i>Alberml@uni-muenster.de</i>	LA-086-1998
Centro Universelles Mikroplatten-Luminometer	Exp. Dermatologie	PD Dr. C. Kerkhoff <i>Kerkhoc@uni-muenster.de</i>	LA-212-2003
Fluorometer (Messung von Ca ²⁺ -Signalen, Konformations- u. Interaktionsstudien bei Proteinen)	ZMBE, Hautklinik	Dr. T. Vogl <i>Vogl@uni-muenster.de</i>	BU-022-1998

STORM™ 860 & Image QuaNT™ (Auswertesystem für Gele und Blots, Phosphoimaging, Chemifluoreszenz, direkte Fluoreszenz)	Inst. für Pharmakol. u. Toxikol.	Dr. P. Boknik Boknik@uni-muenster.de	BU-017-1998
Phosphoimager (Fujix MacBAS 1000 Bioluminescence Analyzer)	Inst. für Zellbiologie (ZMBE)	Prof. Dr. D. Vestweber Vestweb@uni-muenster.de	IZKF SthL-94-1
FX Molecular Imager (BioRad)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-175-2000
Genequant II RNA/DNA (Pharmacia Biotech)	KMT Zentrum	Prof. Dr. J. Kienast Kienast@uni-muenster.de	BU-011-1997
Hybridisierungssofen (Stratagene)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Dr. A. Schwarz Schwaga@uni-muenster.de	LA-065-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Inst. für Physiologie/Neurophysiol.	Fr. Dr. E. Berger Tel. 0251-8355549	LA-192-2001
Mastercycler® (Eppendorf)	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	Fr. R. Schröter Ritas@uni-muenster.de	LA-099-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Inst. für Physiologie	Prof. Dr. H. Oberleithner Oberlei@uni-muenster.de	LA-177-2001
PCR Mastercycler® (Eppendorf)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Dr. A. Schwarz Schwaga@uni-muenster.de	LA-067-1998
PCR Mastercycler® (Eppendorf)	Inst. für Neuropathologie	Fr. Dr. K. Keyvani Keyvani@uni-muenster.de	LA-061-1998
T-Gradient Thermocycler 96 (Whatman-Biometra)	Innere Medizin D	Prof. Dr. S. Heidenreich Heidenr@uni-muenster.de	LA-181-2001
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	Exp. Dermatologie	Prof. Dr. J. Roth rothj@uni-muenster.de	LA-097-1998
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	ZPG1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-086-1998
Pulsfeldelektrophoresegerät (Omnilab)	Inst. für Exp. Pathologie (ZMBE)	Dr. B. Skryabin Skryabi@uni-muenster.de	LA-191-2001
Protean IEF System (BioRad)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-205-2002
BIACORE 1000 System (Interaktionsanalysen zwischen Biomolekülen u. Zellen)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	BU-16-1998
Bioanalyzer-System (Agilent Tech.) für RNA-Präps	ZPG1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-209-2002
Nucleofector (Amaxa GmbH) zum DNA Transfer in Nukleus per Elektroporation	Inst. für Physiologie	Prof. Dr. H. Oberleithner Oberlei@uni-muenster.de	LA-196-2002
Nucleofector (Amaxa GmbH)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-212-2003
Zellbiologie			
FACScan (Becton Dickinson)	Exp. Klin. Hämostaseologie	Fr. Prof. Dr. B. Kehrel Kehrel@uni-muenster.de	BU-008-1997
Zellzähleinrichtung für Blutzellen (Baker 9020)	Exp. Klin. Hämostaseologie	Fr. Prof. Dr. B. Kehrel Kehrel@uni-muenster.de	BU-002-1996
Flexercell-Strain-Unit System (Zur Herstellung eines programmierten Vakuums in Zellkulturgefäßen)	Inst. für Physiol. Chemie u. Pathobiochemie	Prof. Dr. P. Bruckner pibi@uni-muenster.de	BU-001-1996
Anlage zur Messung intrazellulärer Ca- und H-lonen-Konzentrationen	Inst. für Pharmakologie u. Toxikologie	Prof. Dr. W. Schmitz Schmitw@uni-muenster.de	LA-179-2001
CASY Cell Counter and Analyzer	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. Koenig Koenigs@uni-muenster.de	LA-229-2003
Mikroskopie			
Bildanalyse (Zeiss)	Inst. für Pathologie	Prof. Dr. H. Herbst Herbsth@uni-muenster.de	LA-070-1998

Mikroinjektionssystem AIS (Cell Biology Trading)	Med. Biochemie (ZMBE)	Fr. Dr. U. Rescher <i>Rescher@uni-muenster.de</i>	BU-018-1998
Inverses Konfokales Laserscan-Mikroskop (Leica) inkl. Imaging System	Innere Medizin D	Fr. PD Dr. L. Schaefer <i>Schaeffl@uni-muenster.de</i>	LA-113-1998
Laser-Scan-Mikroskop (Leica) mit Mikroinjektions-einrichtung	Med. Physik u. Biophysik	Prof. Dr. R. Peters <i>Petersr@uni-muenster.de</i>	IZKF-SthL-95-5
Konfokales Fluoreszenzmikroskop mit Bildverarbeitung	Innere Medizin B	Dr. J. Schnekenburger <i>Schnekenburger@uni-muenster.de</i>	LA-058-1998
Inverses Fluoreszenzmikroskop (Leica)	Exp. Ophthalmologie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos <i>Solon@uni-muenster.de</i>	LA-135-1999
Stereo-Fluoreszenzmikroskop für in vivo-Mikroskopie (Leica)	Exp. Ophthalmologie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos <i>Solon@uni-muenster.de</i>	LA-185-2001
Inverses Labor-System-Mikroskop (Leica)	Inst. f. Pharmakologie u. Toxikologie	Prof. Dr. F. U. Müller <i>Mullerf@uni-muenster.de</i>	LA-078-1998
Fluoreszenzmikroskop (Improvision)	Innere Medizin C/ IfA	Dr. K. Kopka <i>kopka@uni-muenster.de</i>	LA-113-1998
Stereomikroskop zur Analyse von Spectro-Chip-Oberflächen	ZPG1, IFG	Dr. K. Sieberns <i>Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de</i>	LA-123-1999
Ultramikrotom Ultracut R (Leica)	Klinische Virologie	Fr. E. Schneider Tel. 0251-7793153	BU-019-1998
Ultramikrotom MTX (Reichert)	Inst. für Infektiologie (ZMBE)	Fr. L. Greune <i>Lilo@uni-muenster.de</i>	BU-023-1998



F. Geschäftsbericht des IZKF Münster

IZKF Scientific Office | Der Vorstand



Forschungsfinanzierung

Im Jahr 2004 wurde die anteilige Finanzierung des Zentrums durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) beendet. Seit Juni 2004 wird der gesamte Forschungsetat aus dem Zuschuss für Forschung und Lehre des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung (MWF) des Landes Nordrhein-Westfalen bereitgestellt. In einem mit dem Dekanat im Januar 2004 abgestimmten Strategiepapier für das IZKF Münster wurde der Rahmenplan für die Aufteilung der Ressourcen wie folgt festgelegt: 60% für Projektförderung, 20% für Nachwuchsförderung (Forschungsgruppen, Rotationsstellen), 15% für Zentrale Projektgruppen (Personal

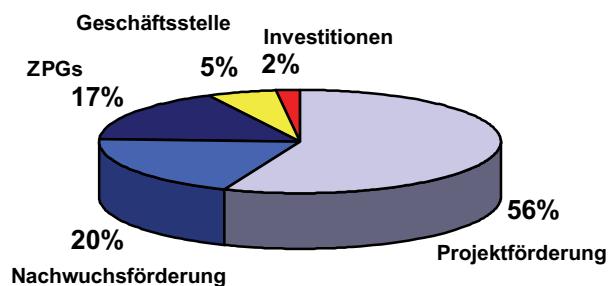
und Investitionen) und 5% für Zentrale Mittel (Geschäftsstelle, Reisemittel, Reparaturen etc.). Diese Verteilung wird in Absprache mit der Fakultät den zukünftigen Entwicklungen und Erfordernissen angepasst.

Die Gesamtkosten des IZKF Münster beliefen sich im Jahr 2004 (Monate Juni – Dezember) auf 2.679.438 €. Davon wurden 84.501 € als Anteil des IZKF zum Unterhalt und weiteren Aufbau der Patent- und Verwertungsagentur *Clinic Invent* (Vgl. Technologietransfer) aufgewendet.

Kosten nach Programmen (in T€)

Projektförderung	Personal WM	799,0
	Personal NWM	326,7
	Verbrauch	330,4
Nachwuchsförderung	Forschungsgruppen	291,4
	Rotation	219,3
ZPGs	Personal	406,5
	Verbrauch	30,1
Investitionen		52,0
Geschäftsstelle		139,5
Clinic Invent		84,5
Gesamt		2.679,4

Aufteilung der Ressourcen gem. Strategiepapier



Einwerbung qualifizierter Drittmittel

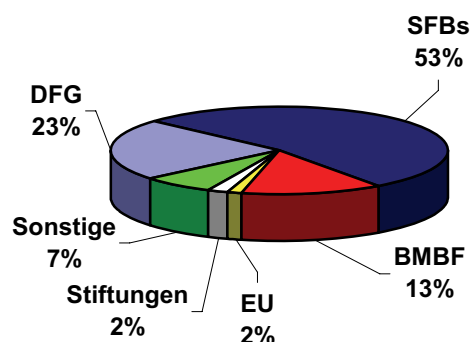
Als Leistungsnachweis für qualitativ hochwertige Forschung wird unter anderem die Einwerbung qualifizierter Drittmittel gewertet. Hierzu zählen die durch Peer-Review-Verfahren vergebenen Forschungsmittel aus DFG-, BMBF- und EU-Anträgen, aber auch Programme aus der Landesförderung und ausgewiesene Stiftungen. Zur Steigerung der Drittmiteleinnahmen der Medizini-

schen 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.

Anteil an der Gesamteinwerbung (%)

Einwerbung qualifizierter Drittmittel 2004 (in T€)

DFG	414,6
SFBs	971,7
BMBF	245,2
EU	27,5
Land NRW	0
Stiftungen	34,7
Sonstige	126,0
Gesamt	1.819,7



Einwerbung qualifizierter Drittmittel durch IZKF-Projektleiter

Aufgelistet sind hier die ausgebuchten Mittel im Jahr 2004. Preisgelder, einmalige Förderungen und Heisenberg-Stipendien wurden nicht berücksichtigt.

TV-Nr.	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer u. -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ – MM.JJ)	Ausgaben 2004
Schwerpunkt 1					
Mü1/021/04	F.U. Müller, W. Schmitz	Bedeutung cAMP-abhängiger Transkriptionsfaktoren bei der Herzinsuffizienz	DFG, MU1376/10-1 bzw. MU 1376/10-2	01.01.2004-01.12.2005, verl. (1.12.2006)	46.781 €
Ki1/099/04	Ivancic, P. Kirchhof	A new primary cardiovascular screen (part of the German Mouse Clinic within the NGFN2)	BMBF (NGFN-2, Cardiovascular Net)	11/2004 – 2007	0 €
Schwerpunkt 2					
Schae2/004/04	L. Schaefer, R.M. Schaefer	Pathogenetische Bedeutung der kleinen, leucinreichen Proteoglycane Decorin und Biglycan bei der diabetischen Nephropathie	DFG, SFB 492, Projekt B10	01.01.2003-31.12.2005	62.605 €
Schae2/004/04	F.G. Echter-meyer	Analyse der Funktion von Syndecan-4 und extrazellulärer Matrixkomponenten bei der Wundheilung	DFG, SFB 492, Projekt B12	01.01.2003-31.12.2005	37.645 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Rolle von Lektinen bei der Wanderung von dendritischen Zellen und Lymphozyten	DFG, SFB293, TPA1	07.1996 – 12.2005	82.262 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Regulation von VE-cadherin vermittelten interendothelialen Kontakten	DFG, SFB629, TPB1	07.2003 – 06.2007	77.288 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Das endotheliale tight junction Molekül ESAM und die Kontrolle endothelialer Kontakte	DFG, SFB492, TPA10	01.2003 – 12.2005	83.940 €
Schl2/008/04	E. Schlatter	Regulation organischer Kationentransporter	DFG, Schl277/8-1 und 8-3	03.2001-02.2005	95.702 €
Schl2/008/04	E. Schlatter	Neue Rezeptor-vermittelte Signaltransduktionswege von natriuretischen Peptiden in der Niere von Mensch, Maus und Ratte	DFG, Schl277/11-1 und 11-2	10.2002-09.2005	71.608 €
Kess2/023/04	R. Mesters	Antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren	DFG, ME950/3-2	10.2004-09.2006	35.323 €

TV-Nr.	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer u. -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ – MM.JJ)	Ausgaben 2004
Fö2/026/04	D. Föll	The role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligand S100A12 (EN-RAGE) in chronic inflammatory bowel disease (IBD)	Broad Medical Research Program, IBD-0076	01.04-03.06	50.846 €
Re2/033/04	V. Gerke	Ca ²⁺ dependent regulation of membrane / cytoskeleton interactions	DFG, Ge 514/5-1	05.04-04.06	19 €
Re2/033/04	V. Gerke	Funktionelle Analyse von Vertebraten- und Drosophila Annexinen	DFG, SFB 629, TP A1	07.03-06.07	103.681 €
Re2/033/04	V. Gerke	Internalisierung von Proteinen der extrazellulären Matrix zur Regulation ihrer extrazellulären Konzentration und biologischen Aktivität	DFG, SFB 492, TP A7	01.03-12.05	36.584 €
Re2/033/04	V. Gerke	Molecular basis of dynamic cellular processes	DFG, Graduiertenkolleg	01.05-12.07	0 €
Re2/033/04	V. Gerke	Die Bedeutung des endothelialen Zytoskeletts bei der Transmigration von Leukozyten	DFG, SFB 293, TP A3	01.03-12.05	76.798 €
Ser2/041/04	J. Schwäble, H. Serve	Untersuchung der Rolle von RGS-2 in der Transformation und Differenzierung myeloischer Zellen	10-2258-Schw-1	29.11.2004-28.11.2006	0 €
Ser2/041/04 und Mül2/096/04	C. Müller-Tidow, H. Serve	Chromatin modifications and the transcriptome in acute myeloid leukemia	WP3-SP3, NGFN-2, Krebs – CancerNet, BMBF (DLR Projektträger)	01.07.2004 - 30.06.2007	0 € N.D.
Hei2/042/04 und Si2/048/04	C. Heilmann, G. Peters, B. Kehrel	<i>Staphylococcus aureus</i> Infektionen des vaskulären Kompartments: Interaktion zwischen Bakterien, Thrombozyten und Endothel	DFG, SFB 293, A6	07.96 – 12.05	94.200 €
Hei2/042/04	C. von Eiff, K. Becker, G. Peters	Genomforschung an pathogenen Bakterien (Pathogenomik)	PTJ-Bio/03U213B, BMBF	07.02 – 06/04	41.496 €
Hei2/042/04	Kuczus / Karch / Becker / Eing / Kühn / Peters	Etablierung einer Methode zum sensitiven Nachweis von zellulärem und pathologischem PrP aus Mensch, Schaf und Rind in verschiedenen Körperproben	0312733, BMBF	06.02 – 05.05	109.750 €
Hei2/042/04	G. Peters, K. Becker, C. von Eiff	Untersuchungen zur Virulenz- und Resistenz-Genexpression in Biofilmbildenden und persistierenden Staphylokokken zur Entwicklung eines diagnostischen Mikroarrays	PTJ-Bio / 0313134, BMBF	07.04 – 06.06	25.202 €
Hei2/042/04 und Si2/048/04	B. Kahl, C. von Eiff, B. Sinha	Populationsdynamik von <i>S. aureus</i> : Profil und Funktion von Adhäsinen sporadischer und prävalenter (epidemiologisch erfolgreicher) <i>S. aureus</i> -Klone	DFG, KA 2249/1-1 u. KA2249/1-2	08.04 – 08.06	33.557 €
Si2/048/04	B. Sinha, G. Peters, P. Bruckner	Adhäsive Interaktionen zwischen <i>Staphylococcus aureus</i> und Matrix-Suprastruktur als Determinanten invasiver Infektionen	DFG, SFB492, B9	01.03-12.05	91.867 €
Si2/048/04	B. Haslinger-Löffler, B. Sinha	Der Einfluss von Staphylokokkeninfektionen auf das peritoneale Fibrinolyse-System – Untersuchungen zur Prävention von peritonealen Adhäsionen	Else-Kröner-Fresenius-Stiftung	04.04-03.06	34.748 €

TV-Nr.	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer u. -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ – MM.JJ)	Ausgaben 2004
Lo2/065/04	S. Beisert	Untersuchungen zur Bedeutung der tumoreigenen IL-10 Produktion für die Immunevasion und Ausbreitung von UV-induzierten Tumoren	DFG, BE1580/7-1	07.2004-06.2006	16.567 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow, H. Serve	Die Bedeutung von Histonmodifikationen und DNA-Methylierung für die Differenzierungsblockade durch Fusionsproteine in der AML	R03/19f, Carre-ras-Stiftung	01.09.2003-31.08.2006	0 € N.D.
Mül2/096/04	H. Serve, C. Müller-Tidow, W. Berdel	Funktion des Wnt-Signalwegs in der Entzündung: Einfluß auf Differenzierung und Funktion von Granulozyten und Monozyten	DFG, SF293, A15	01.01.2003-31.12.2005	71.190 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Die Bedeutung des organspezifischen Zyklins A1 in der Hämatopoese und in der Pathogenese der akuten myeloidischen Leukämie	DFG, Mu1328/2-3	01.12.2002-30.11.2004	82.847 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Expression und pathogenetische Bedeutung des Zellzyklusregulators Zyklin A1 in soliden Tumoren	10-2155-Mü3, Dt. Kebshilfe eV.	01.03.2004-28.02.2007	59.351 €
Ste2/103/04	M. Steinhoff	Bedeutung Proteinase-aktivierter Rezeptoren für die Regulation von extrazellulären Matrixmolekülen und die Pathogenese epithelialer Tumore	DFG, SFB 492, B13	01.03-12.05	75.081 €
Ste2/103/04	M. Steinhoff, T.A. Luger	Rolle von Serinproteasen für die Leukozyten/ Endothel-Interaktion	DFG, SFB 293, A14	01.03-12.05	78.596 €
Ste2/103/04	M. Steinhoff	Molekulare Mechanismen und Pathophysiologie der Rosacea	Rosacea Foundation	01.04-12.05	8.994 €
Ste2/103/04	M. Steinhoff	Bedeutung des kutanen Nervensystems für Entzündung und Hautalterung	CE.R.I.E.S., Paris	01.04-12.04	6.715 €
Pa2/108/04	H. Pavenstädt	Bedeutung des CCR10 Rezeptors für Podozytenfunktionen	DFG, Pa 483/13-1	01.09.2004 - 31.08.2006	17.777 €
Schwerpunkt 3					
Tha3/005/04	S. Thanos	Molekulare Charakterisierung der zellulären Resistenz von retinalen Ganglienzellen beim Glaukom	DFG, Th386/16-1	12.2004 - 11.2006	0 €
Bro3/054/04	J. Brosius	Novel roles of non-coding RNAs in differentiation and Disease	LSHG-CT-2003 503022, EU	01.02.2004-31.01.2005	0 € N.D.
Bro3/054/04	J. Brosius	Ein systematischer Ansatz zur Erforschung der Rolle von nicht-messenger RNAs beim Säuger: Verknüpfung von RNomics und Proteomics	0313358A, NGFN; PT Jülich; Teilprojekt 1	01.11.2004-31.10.2007	0 €
Bro3/054/04	J. Schmitz, J. Brosius	Molekulare Evolution und SINE Transpositionen in Rodentia	SCHM1469/2-1 u. 2-2	01.01.2005-31.12.2006	0 €
Küh3/064/04	J. Kühn	Funktionelle Bedeutung nichtessentieller Proteine von Herpes simplex-Virus Typ 1 (HSV-1) für die wechselseitige Übertragung zwischen Epithelzellen und sensorischen Trigeminalneuriten	DFG, KU1314/2-1	01.03 - 12.04 (kostenneutrale Verlängerung bis 09.05 bewilligt)	248 €
Kie3/071/04	R. Kiefer	Charakterisierung residenter endoneuraler Makrophagen im Vergleich mit Mikroglia und perivasculären Zellen des Gehirns	DFG, Ki532/3-3	07/02 – 06/04	14.171 €

TV-Nr.	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer u. -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJ – MM.JJ)	Ausgaben 2004
Kne3/074/04	S. Knecht	Kompetenznetz Vorhofflimmern; TV B8: Vorhofflimmern und Risiko neurologischer Erkrankungen	BMBF: 01GI0204	1.1.04-31.12.06	68.735 €
Kne3/074/04	S. Knecht	Language and Brain	EU: RTN:LAB 512141	1.1.05-31.12.07	0 €
Ker3/086/04	C. Kerkhoff	Rolle der myelo-spezifischen S100-Proteine S100A8 und S100A9 in der Aktivierung der NADPH-Oxidase in Phagozyten und Epithelzellen	DFG, KE820/2-2	01.01.2005-31.12.2006	0 €
Forschungsgruppen					
FG3	C. Bremer	Molecular Imaging	EU, 6th FRP, Technol. Devel. and Demonstr.; Contract number: LSHG-CT-2003-503259	1.1.2004 – 31.12.2008	27.502 €
FG3	M. Schäfers, C. Bremer	Diagnostic Molecular Imaging Network	EU, 6th FRP, Network of excellence	01.04.2005 – 31.03.2010	0 €

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. N.D.: Not determined; * es werden ausschließlich Originalpublikationen mit Nennung der IZKF-Förderung gewertet.

Parameter	Art	1996 - 2004	Seit 6 / 2004
Veröffentlichungen	Originalartikel in ISI-registrierten Journalen*	378	48
	Übersichtsartikel	N.D.	N.D.
	Buchartikel und Veröffentlichungen in anderen Zeitschriften	N.D.	N.D.
	Mittlerer Impact Factor (IF 2003)	5,360	5,243
	Publikationen mit Impact Factor > 3,0	72 %	77 %
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	36	5
	Dissertationen	299	77
	Medizinische Fakultät	167	53
	Math.-Nat. Fakultät	98	15
	Zahnmedizin	3	4
	Externe Fakultäten / Universitäten	27	5
	Habilitationen	55	12
Berufungen	C3-Rufe an externe Universitäten	22	-
	C4-Rufe an externe Universitäten	20	-

Technologieverwertung, Patente/Lizenzen

Seit Januar 2004 beteiligt sich das IZKF Münster in Kooperation mit den Universitätskliniken Münster und Aachen sowie dem IZKF „Biomat.“ Aachen an der Finanzierung der Patent- und Verwertungsagentur (PVA) *Clinic Invent*. Das als Außenstelle des Klinikums Münster in München geführte Büro ging aus der ehemals bei der Patentstelle für die Deutsche Forschung angesiedelten IZKF-eigenen PVA KlinikPatent hervor. Die PVA *Clinic Invent* steht in engem Kontakt zur Technologietransferbeauftragten des IZKF, die die Vor-Ort-Betreuung der Wissenschaftler organisiert. Neben Beratungsangeboten werden schriftliche Informationen (Patent News) in regelmäßigen Abständen und eine stets aktualisierte Internetseite zur Verfügung gestellt. Für die Zukunft sind außerdem Informationsveranstaltungen geplant, da vor allem die persönliche Nähe das notwendige Vertrauen für eine Patentberatung schafft.

Das operative Geschäft von Clinic Invent wird durchgeführt von Frau Dr. B. Veselý (Profil Medizintechnik, Elektrophysiologie, Bioinformatik, Schlafmedizin) und Frau Dr. E. Benkhart (Profil Molekularbiologie, Zellbiologie, Immunologie, Biomedizin).



Im Berichtsjahr wurden für das IZKF Münster insgesamt 23 Beratungen inkl. Publication Screens durchgeführt, daraus 1 Erfindungsfall gemeldet, 1 Patentanmeldung weitergeleitet sowie 3 Verwertungsfälle betreut.

Personal, Struktur, Organisation

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

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

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

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

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

Vorstand des IZKF Münster

Vorsitzender	Prof. Dr. C. Sorg	Institut für Experimentelle Dermatologie
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. G. Peters	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. P. Bruckner	Institut für Physiologische Chemie
	Prof. Dr. T.A. Luger	Hautklinik
	Prof. Dr. Dr. S. Thanos	Augenklinik, Abt. Exp. Ophthalmologie
Beratend im Vorstand	Prof. Dr. E. Schlatter	Forschungsdekan, Med. Fakultät
	Prof. Dr. W. Berdel	Prorektor für Forschung u. Wiss. Nachwuchs, WWU Münster
	Prof. Dr. W. Kox	Ärztlicher Direktor des UKM
	Dr. h.c. M. Gotthardt	Kaufmänn. Direktor des UKM

Wissenschaftlicher Beirat des IZKF Münster

Vorsitzender	Prof. Dr. Dr. J.R. Kalden	Medizinische Klinik III u. Poliklinik, Klinikum Erlangen
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. M. Dierich	Institut für Hygiene, Universität Innsbruck, AUS
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. M. Brandis	Klinik für Kinderheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg
	Prof. Dr. R. Busse	Institut für Physiologie, Kardiovask. Physiologie, Universität Frankfurt
	Prof. Dr. R. Dietz	Medizin. Klinik, Mol. u. Klin. Kardiologie, Franz-Volhard-Klinik Berlin
	Prof. Dr. U. Förstermann	Institut für Pharmakologie, Universität Mainz
	Prof. Dr. A. Ganser	Medizin. Klinik, Abtl. VIII Hämatologie u. Onkologie, MHH Hannover
	Prof. Dr. J. Knop	Hautklinik, Universität Mainz
	Prof. Dr. D. Ruiter	Institut für Pathologie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, NL
	Prof. Dr. G. Utermann	Institut für Biologie u. Humangenetik, Universität Innsbruck, AUS
	Prof. Dr. K. von Figura	Zentrum Biochemie u. Mol. Zellbiologie, Abtl. Biochemie II, Universität Göttingen
	Prof. Dr. O. Wiestler	DKFZ Heidelberg, Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand

Anmerkung: Der externe Wissenschaftliche Beirat wird zum Februar 2005 neu berufen.

Forschungsrat des IZKF Münster

Vom Vorstand bestellt	Prof. Dr. C. Sorg	Vorsitzender des IZKF, Institut für Experimentelle Dermatologie
	Prof. Dr. G. Peters	Institut für Medizinische Mikrobiologie
	Prof. Dr. T.A. Luger	Klinik u. PK für Hautkrankheiten, Allg. Dermatologie/Venerologie
Von der Med. Fakultät bestellt (FBR-Sitzung 29.04.2003)	Prof. Dr. G. Breithardt	Medizinische Klinik u. Poliklinik C
	Prof. Dr. V. Gerke	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
	Prof. Dr. W.L. Heindel	Institut für Klinische Radiologie – Röntgendiagnostik
	Prof. Dr. H. Herbst	Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie
	Prof. Dr. J. Kienast	Medizinische Klinik u. Poliklinik A, KMT-Zentrum
	Prof. Dr. E. Nieschlag	Institut für Reproduktionsmedizin
	Prof. Dr. W. Paulus	Institut für Neuropathologie
	Prof. Dr. H. Oberleithner	Institut für Physiologie II, Vegetative Physiologie
	Prof. Dr. J. Vormoor	Klinik u. PK für Kinder- u. Jugendmedizin, Hämatologie/Onkologie
Stellvertreter	Prof. Dr. L. Kiesel	Klinik u. Poliklinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
	Prof. Dr. E.B. Ringelstein	Klinik u. Poliklinik für Neurologie
	Prof. Dr. M.A. Schmidt	Institut für Infektiologie (ZMBE)
	Prof. Dr. D. Vestweber	Institut für Zellbiologie (ZMBE)

Mitglieder des IZKF (seit Juni 2004)

Agrawal, Shuchi
 Babelova, Andrea
 Basoglu, Yasmin
 Bäumer, Nicole
 Bayer, Dr. Michael
 Becker, PD Dr. med. Karsten
 Beissert, PD Dr. med. Stephan
 Benedyk, Konrad
 Bixel, Gabriele
 Bode, Günther
 Boknik, Dr. rer.nat. Peter
 Bolke, Liane
 Brands, Kerstin
 Brandts, Dr. med. Christian

Breitenstein, Dr. rer.soc. Caterina
 Bremer, Dr. med. Christoph
 Brosius, Prof. Dr. rer.nat. Jürgen
 Brunnberg, Uta
 Bubikat, Alexander
 Bulk, Etmar
 Choudhary, Chunaram
 Dajal, Eileen
 Diederich, Kai
 Duning, Thomas
 Echtermeyer, Dr. rer.nat. Frank G.
 Eisenacher, Martin
 Engelen, Dr. med. Almut
 Etzrodt, Dr. agr. Dörte

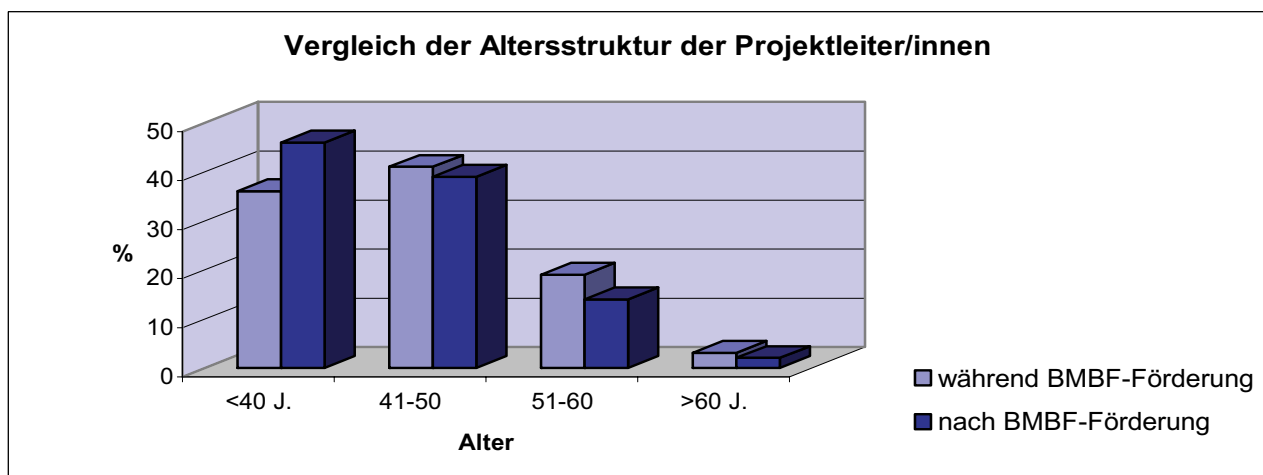
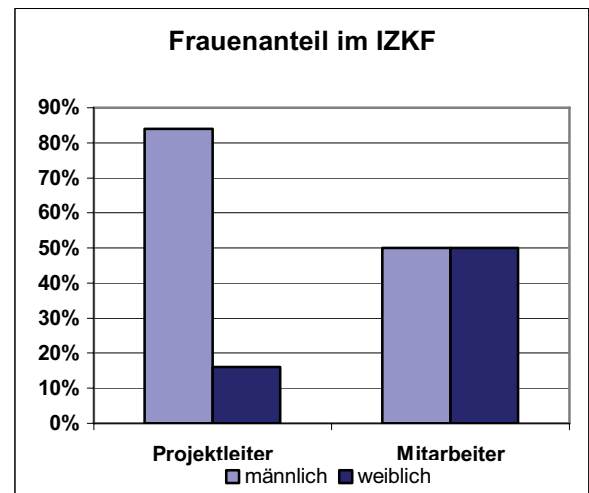
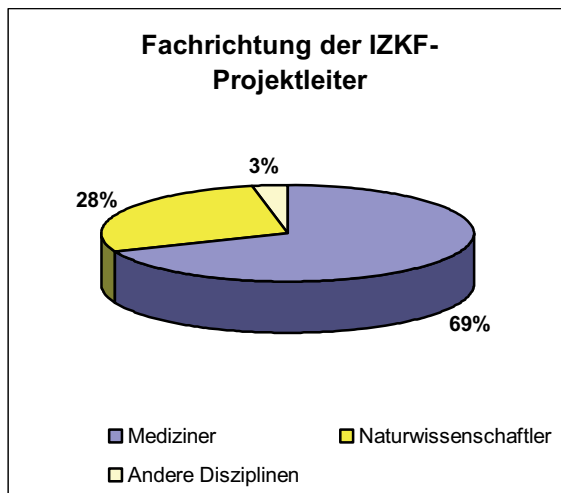
Fabritz, Dr. med. Larissa
 Faust, Andreas
 Fehrmann, Carsten
 Fehrmann, Frauke
 Föll, Dr. med. Dirk
 Fortmüller, Lisa
 Friedrich, Dr. med. Alexander W.
 Gabriëls, PD Dr. med. Gert
 Gergs, Dr. rer.nat. Ulrich
 Gerke, Prof. Dr. rer.nat. Volker
 Große-Vogelsang, Karl
 Gründker, Nicole
 Grundmeier, Matthias
 Hafezi, Wali

Hagemann, Ruth
 Hahnenkamp, Dr. med. Klaus
 Heilmann, Dr. rer.nat. Christine
 Herrmann, Dr. med. Sven
 Herzog, Christine
 Jansen, Andreas
 Karch, Prof. Dr. rer.nat. Helge
 Kerkhoff, Dr. rer.nat. Claus
 Kessler, Dr. med. Torsten
 Keul, Petra
 Kiefer, PD Dr. med. Reinhard
 Kies, Dr. Peter
 Kilic, Ana
 Kirchhof, Dr. med. Paulus
 Klimmek, Kerstin
 Knecht, Prof. Dr. med. Stefan
 König, Dr. rer.nat. Simone
 Kopka, Dr. rer.nat. Klaus
 Kühn, Prof. Dr. med. Joachim
 Kuhn, Prof. Dr. med. Michaela
 Kuhnert, Katharina
 Kulms, PD Dr. rer.nat. Dagmar
 Lange, Carsten
 Law, Marilyn
 Lewin, Geertje
 Loser, Dr. rer.nat. Karin

Luger, Prof. Dr. med. Thomas A.
 Mellmann, Alexander
 Menke, Ricarda
 Mesters, Prof. Dr. med. Rolf
 Müller, Prof. Dr. med. Frank U.
 Müller-Tidow, PD Dr. med. Carsten
 Nacken, Dr. rer.nat. Wolfgang
 Neumann, Prof. Dr. med. Joachim
 Pavenstädt, Prof. Dr. med. Hermann
 Pavlidis, Mitrofanis
 Peters, Prof. Dr. med. Georg
 Raschke, Prof. Dr. med. Michael
 Rescher, Dr. rer.nat. Ursula
 Riehemann, Dr. rer.nat. Kristina
 Roostermann, Dirk
 Rose, Dr. rer.nat. Karin
 Roth, Prof. Dr. med. Johannes
 Schaefer, PD Dr. med. Liliana
 Schaefer, Prof. Dr. med. Roland M.
 Schäfers, Prof. Dr. med. Michael
 Schlatter, Prof. Dr. rer.nat. Eberhard
 Schmitz, Prof. Dr. med. Wilhelm
 Scholzen, Dr. med. Thomas
 Schöning, Sonja
 Schulze-Bahr, PD Dr. med. Eric
 Serve, Prof. Dr. med. Hubert

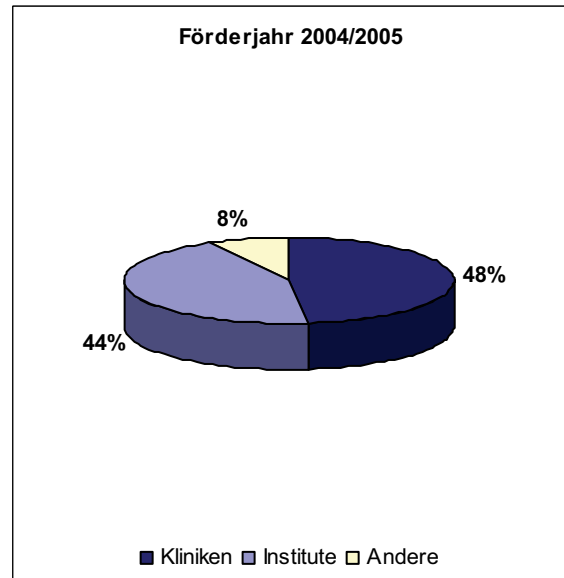
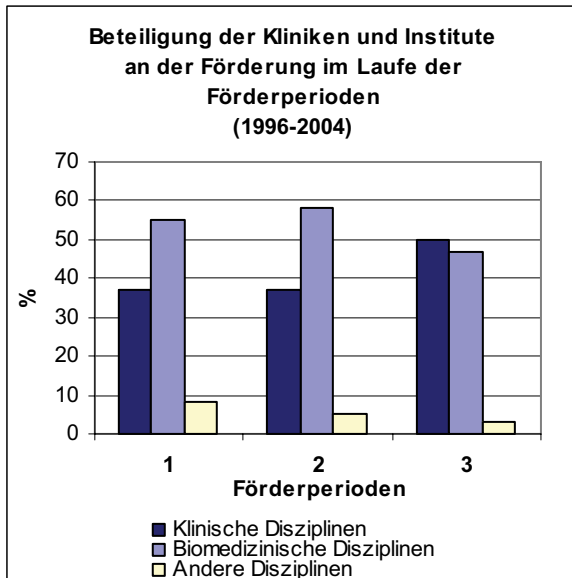
Sieberts, Dr. rer.nat. Kurt
 Sinha, Dr. med. Bhanu
 Skryabin, Dr. med. Dr. rer.nat. Boris
 Sommer, Jens
 Sopalla, Dr. rer.nat. Claudia
 Sorg, Prof. Dr. rer.nat. Clemens
 Steinhoff, PD Dr. med. Dr. Martin
 Stupp, Dr. med. Tobias
 Stypmann, Dr. med. Jörg
 Tenbrock, Dr. med. Klaus
 Thanos, Prof. Dr. Dr. med. Solon
 Theilmeier, PD Dr. med. Gregor
 Tholema, Nancy
 Van Aken, Prof. Dr. med. Hugo
 Velic, Ana
 Vestweber, Prof. Dr. rer. nat. Dietmar
 Von Eiff, Prof. Dr. med. Christof
 von Wallbrunn, Angelika
 Wegmann, Frank
 Weidner, Jürgen
 Wichter, PD Dr. med. Thomas
 Winter, Bernward
 Witt, Henning
 Wolf, Susanne
 Zwiener, Melanie

Insgesamt waren 119 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mitglieder des IZKF Münster im Jahr 2004. Davon 57 (48%) Projektleiter/innen und 62 (52%) wissenschaftliche Mitarbeiter/innen.

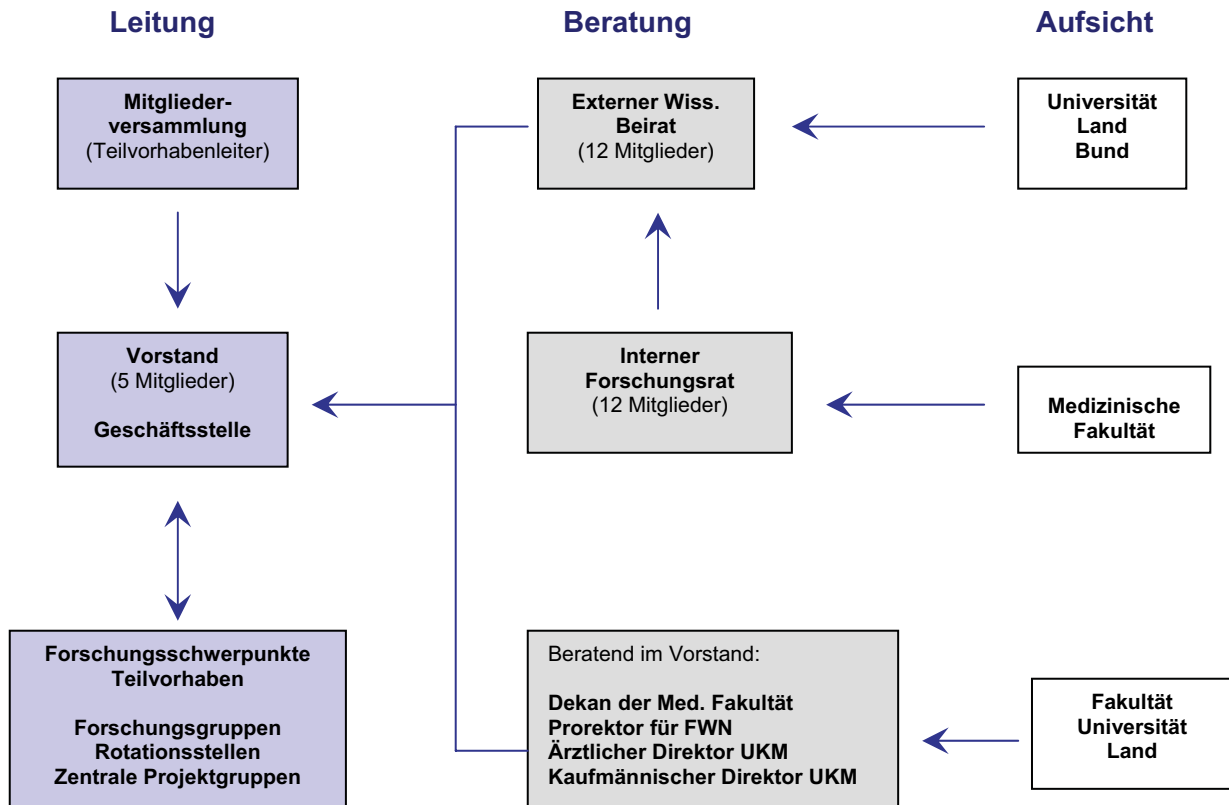


Beteiligung der Kliniken und Institute an der Förderung durch das IZKF Münster

Die Förderung von Forschungsprojekten aus Kliniken hat im Laufe der letzten 8 Jahre stets zugenommen und liegt im Jahr 2004 bei 48% aller geförderten Institutionen. Unter den anderen geförderten Disziplinen befinden sich das Leibnitz-Institut für Arterioskleroseforschung (LiFA), das Max-Planck-Institut für Molekulare Biomedizin sowie wenige Institute aus der Naturwissenschaftlichen Fakultät.



Struktur des IZKF Münster



IZKF - Publikationsverzeichnis 2004 (Originalartikel in ISI-registrierten Journalen; IF 2003)

1. Anneken K, Konrad C, Drager B et al (2004) Familial aggregation of strong hemispheric language lateralization. *Neurology* 63: 2433-2435. [IF 5,678]
2. Bixel G, Kloep S, Butz S, Petri B, Engelhardt B, Vestweber D (2004) Mouse CD99 participates in T cell recruitment into inflamed skin. *Blood* 104: 3205-3213. [IF 10,120]
3. Cristofanilli M, Thanos S, Brosius J, Kindler S, Tiedge H (2004) Neuronal MAP2 mRNA: Species-dependent differential dendritic targeting competence. *J Mol Biol* 341: 927-934. [IF 5,239]
4. Drager B, Jansen A, Bruchmann S, Förster AF, Pleger B, Knecht S (2004) How does the brain accommodate to increased task difficulty in word finding. *Neuroimage* 23: 1152-1160. [IF 6,192]
5. Ernst S, Lange C, Wilbers A, Goebeler V, Gerke V, Rescher U (2004) An annexin 1 N-terminal peptide activates leukocytes by triggering different members of the formyl peptide receptor family. *J Immunol* 172: 7669-7676. [IF 6,702]
6. Ernst S, Zobiack N, Boecker K, Gerke V, Rescher U (2004) Agonist-induced trafficking of the low-affinity formyl peptide receptor FPRL1. *Cell Mol Life Sci* 61: 1684-1692. [IF 4,995]
7. Fabritz L, Kirchhof P, Fortmüller L, Auchampach J, Baba H, Breithardt G, Neumann J, Boknik P, Schmitz W (2004) Gene dose-dependent atrial arrhythmias, heart block and atrial brady-cardiomyopathy in mice overexpressing the A3 -adenosine receptor. *Cardiovasc Res* 62: 500-508. [IF 5,164]
8. Foell D, Hernandez-Rodriguez J, Sanchez M, Vogl T, Cid MC, Roth J (2004) Early recruitment of phagocytes contributes to the vascular inflammation of giant cell arteritis. *J Pathol* 204: 311-316. [IF 4,933]
9. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M, Horneff G, Kuis W, Sorg C, Roth J (2004) Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 50: 1286-1295. [IF 7,190]
10. Fuellen G, Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) Computational searches for missing orthologs: The case of S100A12 in mice. *OMICS* 8(4): 334-340. [indexed in PUBMED, IF ?]
11. Gergs U, Boknik P, Buchwalow I, Fabritz L, Matus M, Justus I, Hanske G, Schmitz W, Neumann J (2004) Overexpression of the catalytic subunit of protein phosphatase 2A impairs cardiac function. *J Biol Chem* M405770200. [IF 6,482]
12. Grundmeier M, Hussain M, Becker P, Heilmann C, Peters G, Sinha B (2004) *Staphylococcus aureus* strain Newman expresses truncated Fibronectin-Binding Proteins, which are not cell wall-anchored, leading to a deficient adherence and host cell invasion. *Infect Immun* 72: 7155-7163. [IF 3,875]
13. Heilmann C, Niemann S, Sinha B, Herrmann M, Kehrel B, Peters G (2004) *Staphylococcus aureus* Fibronectin-binding Protein (FnBP) mediates adherence to platelets and platelet aggregation. *J Infectious Dis* 190: 321-329. [IF 4,481]
14. Hyun E, Bolla M, Steinhoff M, Wallace JL, Soldato PD, Vergnolle N (2004) Anti-inflammatory effects of nitric oxide-releasing hydrocortisone NCX 1022, in a murine model of contact dermatitis. *Br J Pharmacol*, 143, 618-625. [IF 3,611]
15. Jansen A, Floel A, Deppe M et al (2004) Determining the hemispheric dominance of spatial attention: A comparison between fTCD and fMRI. *Hum Brain Mapp* 23: 168-180. [IF 6,058]
16. Jiang X, Multhaupt H, Schaefer L, Schaefer RM, Couchman JR (2004) Dual perlecan sources in tumor vascular basement membranes and the contribution of tumor-derived perlecan to tumor growth and angiogenesis. *J Histochem Cytochem* 52: 1575-1590. [IF 2,408]
17. Juuti KM, Sinha B, Werbick C, Peters G, Kuusela PI (equally shared authorship) (2004) Reduced adherence and host cell invasion by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* expressing the surface protein Pls. *J Infectious Dis* 189: 1574-1584. [IF 4,481]
18. Kerkhoff C, Nacken W, Czarny M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2004) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67^{phox} and Rac-2. *FASEB J* (in press). [IF 7,172]
19. Kirchhefer U, Baba HA, Jones LR, Kirchhof P, Schmitz W, Neumann J (2004) Age-dependent biochemical and contractile properties in atrium of transgenic mice overexpressing junctin. *Am J Physiol* 287: H2216-2225. [IF 4,103]
20. Kirchhof P, Fabritz L, Begrow F, Kilic A, Breithardt G, Kuhn M (2004) Ventricular arrhythmias, increased cardiac calmodulin kinase II expression, and altered repolarization kinetics in ANP-receptor deficient mice. *J Mol Cell Cardiol* 36: 691-700. [IF 4,954]
21. Knecht S, Breitenstein C, Bushuven S et al. (2004) Levodopa: Faster and better word learning in normal humans. *Ann Neurol* 56, 20-26. [IF 7,717]
22. Kuhn M, Voß M, Mitko M, Stypmann J, Schmid C, Kawaguchi N, Grabellus F, Baba HA (2004) Hemodynamic unloading by left ventricular assist device reverses altered cardiac gene expression and function of atrial natriuretic peptide and receptors in end-stage heart failure. *Cardiovasc Res*, 64:308-314. [IF 5,164]
23. Levkau B, Hermann S, Theilmeier G, van der Giet M, Chun J, Schober O, Schäfers M (2004). HDL stimulates myocardial perfusion in vivo. *Circulation* 110: 3355-3359. [IF 11,164]
24. Lewejohann L, Skryabin BV, Sachser N, Prehn C, Heiduschka P, Thanos S, Jordan U, Vyssotski AL, Pleskacheva MG, Lipp H-P, Tiedge H, Brosius J, Prior H (2004) Role of a neuronal small non-messenger: Behavioral alterations in BC1 RNA-deleted mice. *Behav Brain Res* 154: 273-289. [IF 2,817]
25. Loser K, Mehling A, Apelt J, Ständer S, Andres PG, Reinecker HC, Eing BR, Skryabin BV, Varga G, Schwarz T, Beissert S (2004) Enhanced contact hypersensitivity and antiviral immune responses in vivo by keratinocyte-targeted overexpression of IL-15. *Eur J Immunol* 34: 2022-2031. [IF 4,536]
26. Mönnig G, Wiekowski J, Kirchhof P, Stypmann J, Plenz G, Fabritz L, Bruns HJ, Eckardt L, Assmann G, Haverkamp W, Breithardt G, Seedorf U (2004) Phytanic acid accumulation is associated with conduction delay and sudden cardiac death in sterol-carrier-protein-2/-x deficient mice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 15: 1-7. [IF 2,688]
27. Mueller FU, Lewin G, Baba HA, Boknik P, Fabritz L, Kirchhefer U, Kirchhof P, Loser K, Matus M, Neumann J, Riemann B, Schmitz W (2004) Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice. *J Biol Chem*, published online Nov 28 2004. [IF 6,482]

28. Nacken W, Mooren FC, Manitz M-P, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C (2004) A deficiency of S100A9 alters the ATP induced calcium signal but does not generally interfere with the calcium nor the zinc homeostasis of murine neutrophils. *Int J Biochem Cell Biol* (in press). [IF 3,571]
29. Nacken W, Sorg C, Kerkhoff C (2004) The myeloid expressed EF-hand proteins display a diverse pattern of lipid raft association. *FEBS Lett* 572: 289-293. [IF 3,609]
30. Radke S, Austermann J, Russo-Marie F, Gerke V, Rescher U (2004) Specific association of annexin 1 with plasma membrane-resident and internalized EGF receptors mediated through the protein core domain. *FEBS Lett* 578: 95-98. [IF 3,609]
31. Schaefer L, Mihalik D, Babelova A, Krzyzankova M, Gröne H-J, Iozzo RV, Young MF, Seidler DG, Lin G, Reinhardt DP, Schaefer RM (2004) Regulation of fibrillin-1 by biglycan and decorin is important for tissue preservation in the kidney during pressure-induced injury. *Am J Pathol* 165: 383-396. [IF 6,946]
32. Schaefer L, Ren S, Schaefer RM, Mihalik D, Babelova A, Huwiler A, Pfeilschifter J (2004) Increased nephrin expression during the course of anti-Thy1.1-induced glomerulonephritis in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 324: 247-254. [IF 2,836]
33. Schäfers KP, Larmann J, Stypmann J, Theilmeier G, Schäfers M. High resolution positron emission tomography to image myocardial infarction in a mouse (2004). *Nuklearmedizin* 43: N6-N7. [IF 1,849]
34. Schönherr E, Sunderkötter C, Schaefer L, Thanos S, Grässel S, Robenek H, Oldberg A, Iozzo RV, Young MF, Kresse H (2004) Decorin Deficiency Leads to Impaired Angiogenesis in Injured Mouse Cornea. *J Vasc Res* 41: 499-508. [IF 2,613]
35. Schuetz E, Thanos S (2004) Neuro-glial interactions in the adult rat retina after reaxotomy of ganglion cells: Examination of neuron survival and phagocytic microglia using fluorescent tracers. *Brain Res Bull* 62: 391-396. [IF 2,609]
36. Schwable J, Choudhary C, Thiede C, Tickenbrock L, Sargin B, Steur C, Rehage M, Rudat A, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C and Serve H (2004) RGS2 is an important target gene of Flt3-ITD mutations in AML and functions in myeloid differentiation and leukemic transformation. *Blood* 105(5): 2107-2114. [IF 10,120]
37. Skryabin BV, Holtwick R, Fabritz L, Kruse MN, Veltrop I, Stypmann J, et al. (2004) Hypervolemic hypertension in mice with systemic inactivation of the (floxed) guanylyl cyclase-A gene by alphaMHC-Cre-mediated recombination. *Genesis* 39: 288-298. [IF 2,930]
38. Spitzer M, Fuellen G, Cullen P, Lorkowski S (2004) VisCoSe: Visualization and comparison of consensus sequences. *Bioinformatics* 20(3): 433-435. [IF 6,701]
39. Strauch O, Stypmann J, Reinheckel T, Martinez E, Haverkamp W, Peters C (2004) Cardiac and Ocular Pathologies in a Mouse Model of Mucopolysaccharidosis Type VI. *Ped Res* 54: 701-708. [IF 3,064]
40. Teismann IK, Soros P, Manemann E, Ross B, Pantev C, Knecht S (2004) Responsiveness to repeated speech stimuli persists in left but not right auditory cortex. *Neuroreport* 15: 1267-1270. [IF 2,503]
41. Thanos S, Naskar R (2004) Correlation between retinal ganglion cell death and chronically developing inherited glaucoma in a new rat mutant. *Exp Eye Res* 79: 119-129. [IF 2,611]
42. Thanos S, Püttmann S, Naskar R, Rose L, Langkamp-Flock M, Paulus W (2004) Potential role of Pax-2 in retinal axon navigation through the chick optic nerve stalk and optic chiasm. *J Neurobiol* 59: 8-23. [IF 3,145]
43. Velic A, Hirsch JR, Bartel J, Thomas R, Schröter R, Stegemann H, August C, Schlatter E, Gabriëls G (2004) Renal transplantation modulates expression and function of receptors and transporters of rat proximal tubules. *J Am Soc Nephrol* 15: 967-977. [IF 7,499]
44. Viemann D, Goebeler M, Schmid S, Klimmek K, Sorg C, Ludwig S, Roth J (2004), Transcriptional profiling of IKK2/NF-kappa B- and p38 MAP kinase-dependent gene expression in TNF-alpha-stimulated primary human endothelial cells. *Blood* 103(9): 3365-3373. [IF 10,120]
45. Viemann D, Strey A, Janning A, Jurk K, Klimmek K, Vogl T, Hirano K, Ichida F, Foell D, Kehrel B, Gerke V, Sorg C, Roth J (2004) Myeloid-related protein 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 105: 2955-2962. [IF 10,120]
46. Vogl T, Ludwig S, Goebeler M, Strey A, Thorey IS, Reichelt R, Foell D, Gerke V, Manitz MP, Nacken W, Werner S, Sorg C, Roth J (2004) MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood* 104(13): 4260-4268. [IF 10,120]
47. Worch J, Tickenbrock L, Schwäble J, Steffen B, Cauvet T, Mlody B, Buerger H, Koeffler HP, Berdel WE, Serve H and Müller-Tidow C (2004) The serine-threonine kinase MNK1 is post-translationally stabilized by PML-RAR α and regulates differentiation of hematopoietic cells. *Oncogene* 23(57): 9162-9172 [IF 6,495]
48. Zeise E, Weichenthal M, Schwarz T, Kulms D (2004) Resistance of human melanoma cells against the death ligand TRAIL is reversed by ultraviolet-B radiation. *J Invest Dermatol* 123: 746-754. [IF 4,194]

