

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung
in der Medizinischen Fakultät



Westfälische Wilhelms-Universität
Münster

Die Chronische Krankheit

Progress Report 2005

(Berichtszeitraum 01.01. - 31.12.2005)



Progress Report 2005

Herausgegeben von:

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

Redaktion

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

Layout und Grafik

Dennis Braun

Herstellung ZEITDRUCK GmbH, Münster

Auflage 200

April 2006

Inhaltsverzeichnis

A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster	3
B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2005	4
1. Projektübersichten 2005	6
2. Neue Forschungsprojekte ab Januar 2006	8
C. Wissenschaftliche Ergebnisse in der Projektförderung	13
1. Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion	13
Schu1/001/04 – E. Schulze-Bahr, D. Etzrodt <i>Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung</i>	13
Mü1/021/04 – F.U. Müller, W. Schmitz <i>Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse</i>	14
Ko1/031/04 – K. Kopka, M. Schäfers <i>Molekulare Bildung der Apoptose in vivo durch SPECT- und PET-kompatible kleinmolekulare Caspaseinhibitoren</i>	15
Ku1/040/04 – M. Kuhn <i>Mechanismen und Bedeutung der Desensitisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A, für die Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz</i>	16
The1/068/04 – G. Theilmeier, H. van Aken <i>Untersuchung der anti-inflammatorischen Effekte der Lektin-Domäne des Thrombomodulin (TMLeD) für das reparative myokardiale Remodeling nach regionaler und globaler Hypoxie – Identifikation von Liganden und Signaltransduktionswegen</i>	18
Ki1/099/04 – P. Kirchhof, T. Wichter <i>Funktionelle Bedeutung von Plakoglobin für Pumpfunktion und Arrhythmien bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Erkrankung</i>	19
Bo1/101/04 – P. Boknik, U. Gergs, J. Neumann <i>Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5</i>	20
2. Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung	22
Schae2/004/04 – L. Schaefer, R. Schaefer, F. Echtermeyer <i>Pathogenetische Bedeutung von Proteoglycanen bei Glomerulosklerose und obstruktiver Nephropathie</i>	22
Vest2/006/04 – D. Vestweber <i>Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten</i>	23
Na2/009/04 – W. Nacken <i>Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung</i>	24
Kess2/023/04 – T. Kessler, R.M. Mesters <i>Hämatopoetische Stammzellen als Ziel für antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren</i>	25
Fö2/026/04 – D. Föll, J. Roth <i>Funktionelle Charakterisierung des Granulozyten-spezifischen, Calcium-bindenden Proteins S100A12</i>	26
Re2/033/04 – U. Rescher, V. Gerke <i>Aktivierung und Regulation des Formylpeptid-Rezeptors durch exogene und endogene Liganden</i>	28
Ser2/041/04 – H. Serve, C. Brandts <i>Funktionelle Relevanz von Flt3-Zielgenen in der Hämatopoese</i>	29
Hei2/042/04 – C. Heilmann, C. von Eiff, K. Becker <i>Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida</i>	30
Si2/048/04 – B. Sinha, C. Heilmann, G. Peters <i>Struktur-Funktions-Beziehung von Staphylococcus aureus-FnBPs bei der Invasion humaner Wirtszellen</i>	32
Ka2/061/04 – H. Karch, A.W. Friedrich <i>Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen enterohämorrhagischen Escherichia coli und intestinalen Epithelzellen</i>	33
Lo2/065/04 – K. Loser, S. Beissert <i>Untersuchungen zur Bedeutung von Interleukin-15 für die Verbindung von angeborenen und erworbenen kutanen Immunantworten</i>	34
Mül2/096/04 – C. Müller-Tidow <i>Bedeutung des neuen Zyklin A1 interagierenden Proteins (FOCA1 - Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen</i>	35

Stei2/103/04 – M. Steinhoff, T.A. Luger	36
<i>Molekulare Mechanismen der kutanen neurogenen Entzündung</i>	
Pa2/108/04 – H. Pavenstädt	38
<i>Die Rolle von "C/EBP-homologous protein" (CHOP) bei der Sauerstoffradikal-vermittelten Schädigung des Podozyten</i>	
Ra2/109/04 – M. Raschke, T. Fuchs	39
<i>Neue Strategien zur Therapie implantat-assoziiertes Infektion in der Chirurgie des Stütz- und Bewegungsapparates – molekulare, biochemische und mikrobiologische Untersuchungen in einem Infektmodell an der Ratte</i>	
3. Schwerpunkt 3 – Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems	40
Tha3/005/04 – S. Thanos	40
<i>Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten</i>	
Bro3/054/04 – J. Brosius, B. Skryabin	41
<i>Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen</i>	
Küh3/064/04 - J. Kühn	42
<i>Analyse des reziproken Assembly / Disassembly-Pathways bei der neuroepithelialen Ausbreitung von Herpes simplex-Virus Typ 1</i>	
Kie3/071/04 - R. Kiefer	43
<i>Charakterisierung funktioneller Unterschiede zwischen residenten Mikrogliazellen und hämatogenen Makrophagen in der Pathophysiologie des Hirninfarkts in vivo</i>	
Kne3/074/04 - S. Knecht, C. Breitenstein	44
<i>Dopaminerge Lernverstärkung</i>	
Ker3/086/04 - C. Kerkhoff	46
<i>Rolle des Proteolipid-Komplexes S100A9-GM2AP-GM2 in der Pathogenese der Multiplen Sklerose</i>	
D. Nachwuchsförderung	47
1. Forschungsgruppen des IZKF	47
FG 2 – S. Knecht, Hemisphärenspezialisation für Sprache	47
FG 3 – C. Bremer, Molekulare Bildgebung zur Tumordiagnostik	49
FG 4 – A. Engelen, Neurobiologie des Lernens	50
FG 5 – K. Tenbrock, Transkriptionelle Regulation von CREM α	52
2. Rotationsprogramm – Freistellung vom Klinikdienst	53
3. Diplomarbeiten, Dissertationen, Habilitationen des Jahres	54
E. Zentrale Projektgruppen – Service für die Forschung	62
ZPG 1 – Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	62
ZPG 2 – Transgene Tiermodelle	64
ZPG 4a – Kleintierdiagnostik: EKG, Sonographie und Telemetrie bei Mäusen	65
ZPG 4b – Kleintierdiagnostik: Kleintier-PET	67
IZKF Gerätepool	68
F. Geschäftsbericht des IZKF Münster – Scientific Office	71
Finanzierung	71
Einwerbung qualifizierter Drittmittel	71
Forschungs-Output	75
Technologieverwertung, Patente/Lizenzen	76
Gremien, Mitglieder, Organisation	76
Satzung des IZKF Münster	79
G. Publikationsverzeichnis 2005	81

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

A. Aufgaben und Ziele des IZKF Münster

Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster wurde 1994 als interdisziplinärer Forschungsverbund innerhalb der Medizinischen Fakultät etabliert. Im Rahmen der bundesweiten Fördermaßnahme ‚Gesundheitsforschung 2000‘ wurden 1995 das IZKF Münster und sieben weitere Zentren ausgewählt, um die Forschungsaktivitäten an deutschen Medizinischen Fakultäten zu stärken und international konkurrenzfähig zu machen. In den Jahren 1996 – 2004 finanzierte das IZKF Münster insgesamt 107 Forschungsvorhaben (Teilprojekte, Forschungsgruppen, Rotationsprojekte und Zentrale Dienstleistungsprojekte) mit einem Gesamtvolumen von rund 34,5 Mio. €, davon 14,2 Mio. € Bundesmittel in drei Förderperioden.

Nach Beendigung der Fördermaßnahme und Konsolidierung im Landeshaushalt für Forschung und Lehre hat sich das Zentrum mittlerweile am Münsteraner Hochschulstandort als Instrument der Exzellenzförderung innerhalb der Medizinischen Fakultät hervorragend etabliert. Zur Stimulierung der Forschungsaktivitäten wurde ein effizientes, zukunftsweisendes und transparentes System zur Forschungsförderung geschaffen. Unter Einbeziehung interner und externer Evaluierungsmechanismen wird auf die konstante Verbesserung des wissenschaftlichen Outputs und die konsequente Einwerbung qualifizierter Drittmittel größten Wert gelegt.

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

Die Nachwuchsförderung ist ein zweites wichtiges Ziel des Zentrums, das mit einer Reihe von wirksamen Maßnahmen umgesetzt wird. Dabei wird auch hier größten Wert auf die Qualität der Bewerber und eine ergebnisorientierte Vergabe der Fördermittel gelegt.

Das dritte Standbein des IZKF Münster sind die zentralen Serviceeinrichtungen, die methodische Dienstleistungen auf höchstem technologischen Standard anbieten. Hier wurde in den vergangenen Jahren konsequent in neueste Technologien investiert, die für die gesamte Medizinische Fakultät, aber auch darüber hinaus anderen Hochschulen unter Kostenbeteiligung zur Verfügung gestellt werden.



Unter dem gemeinsamen Leitthema des IZKF Münster **Die Chronische Krankheit** arbeiteten im Berichtsjahr 2005 Arbeitsgruppen in 28 Forschungsvorhaben, 4 Forschungsgruppen im Rahmen der Nachwuchsförderung und 4 Zentrale Servicegruppen innerhalb der thematischen Schwerpunkte:

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

Im Jahr 2006 begeht das IZKF Münster sein 10-jähriges Bestehen und freut sich auf ein interessantes wissenschaftliches Symposium. In diesen vergangenen 10 Jahren wurden an der Medizinischen Fakultät insgesamt 5 Sonderforschungsbereiche gegründet, die maßgeblich aus Initiativen von IZKF-Mitgliedern stammen. Daher wird das IZKF Münster sich auch weiterhin auf den wissenschaftlich / technologischen Fortschritt konzentrieren und das Forschungsprofil gemäß der Satzung des Zentrums und des Entwicklungsplans der Medizinischen Fakultät stets im Sinne der Exzellenzförderung weiterentwickeln.

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



B. Arbeit des Zentrums im Jahr 2005

Im Jahr 2005 hat das IZKF Münster seine Strategie zur Ausrichtung als Exzellenzzentrum für Fakultäts-interne Forschungsförderung weiter geschärft und adäquate Anpassungen der Bedingungen diskutiert. Um die Förderungsmöglichkeiten insgesamt zu flexibilisieren und einen ersten Schritt zur mittelfristigen Steigerung des Forschungs-Outputs zu erzielen, wurde eine Verkürzung des Begutachtungsverfahrens auf den Weg gebracht (s.u.). Weitere Maßnahmen werden derzeit vorbereitet und voraussichtlich im nächsten Jahr umgesetzt. Die Inhalte der derzeit geförderten Forschungsvorhaben und alle Aktivitäten des IZKF sind hier zusammenfassend dargestellt.

SP1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Im Schwerpunkt 1 stehen in 7 Forschungsvorhaben vor allem molekularbiologische Untersuchungen häufiger menschlicher Erkrankungen des Herzens im Vordergrund. Die Herzinsuffizienz, die ein gemeinsames Endstadium verschiedener myokardialer Erkrankungen darstellt, wird in Krankheitsmodellen mittels transgener oder Gen-deletierter Mäuse auf eine kausale Beteiligung bestimmter Proteine am spezifischen Krankheitsgeschehen hin untersucht. Die idiopathische Sinusknotenerkrankung (SND) und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) sind zwei erbliche Erkrankungen des Herzens. Bei beiden Erkrankungen werden bestimmte Gene bzw. Genprodukte auf ihre Beteiligung an der Entstehung der Krankheit überprüft.

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

SP2: Molekulare Aspekte der Entzündung

Die Entzündungsforschung ist eine traditionell starke Forschungsrichtung an der Medizinischen Fakultät und als Forschungsschwerpunkt bereits hinreichend etabliert. Dementsprechend findet sich auch ein deutlicher Schwerpunkt der Entzündungsforschung im IZKF wieder. Derzeit befassen sich 15 Forschungsvorhaben mit den Grundlagen und den therapeutischen Möglichkeiten bei entzündlichen Organerkrankungen. Im Rahmen der Grundlagenforschung stehen vor allem Untersuchungen molekularer Entzündungsmechanismen wie zum Beispiel der Charakterisierung bestimmter Proteine und deren Einfluss auf das Entzündungsgeschehen im Vordergrund.

Mehrere infektiologische Projekte analysieren Wechselwirkungen und Invasionsmechanismen zwischen Krankheitserregern und Wirtszellen und versuchen, neue therapeutische Strategien zu entwickeln. Auch der Einfluss neuer Proteine auf die Proliferation und die Zellzyklusprogression hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen wird in diesem Forschungsschwerpunkt untersucht.

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

SP3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Die Forschungsprojekte des dritten Schwerpunkts befassen sich überwiegend mit weit verbreiteten Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Allerdings sind die Projekthalte der

sechs geförderten Forschungsvorhaben sehr unterschiedlich. Neben einem rein molekularbiologisch orientierten Thema aus dem Bereich der neuropsychiatrischen Erkrankungen befassen sich drei Projekte mit der Charakterisierung der Rolle bestimmter Proteine bei zerebraler Ischämie, axonaler Regeneration und Multipler Sklerose. Ein weiterer Forschungsansatz beleuchtet die Ausbreitung von Herpesviren in einem Organmodell des peripheren Nervensystems. Aus dem Bereich der kognitiven Forschung wird versucht, die Kombination aus massiertem Training und dopaminergener Neuromodulation bei Lernprozessen zu erforschen und zur Klinikreife zu bringen.

Umstellung des Begutachtungsverfahrens

Die Forschungsmittel des IZKF Münster waren bisher immer in dreijährigen Förderperioden gebunden. Lediglich bei Mittelüberschuß konnten bevorzugt neu berufene Professoren mit sogenannten Quereinsteigerprojekten in das IZKF aufgenommen werden. Da diese vergleichsweise einfacheren Aufnahmebedingungen dem Exzellenzcharakter des Zentrums nicht gerecht wurden, hatte der Vorstand im Laufe der letzten Förderperiode bereits eine Umstellung der Förderung auf das Haushaltsjahr beschlossen. Im Berichtsjahr wurde nun zum ersten Mal das Begutachtungsverfahren für eine jährliche Beantragung und Aufnahme von Forschungsprojekten umgesetzt. Die Beiratsbegutachtung wird dazu im Wesentlichen auf schriftlicher Basis durchgeführt und im Rahmen einer Panelbegutachtung mit drei bis vier Stellvertretern des Beiratsgremiums abschließend bewertet. Durch diese zeitliche Straffung können nun die Projektmittel des Zentrums innerhalb eines halben Jahres vergeben werden. Die Förderdauer der Projekte bleibt davon unberührt.

Berufung eines neuen Wissenschaftlichen Beirates

Im Januar 2005 wurde vom Rektor der WWU ein neuer Wissenschaftlicher Beirat für das IZKF Münster berufen (s. Satzung des IZKF). Auf dem Statusseminar im Mai 2005 hat sich das Gremium konstituiert und erste Stellungnahmen zur wissenschaftlichen Ausrichtung des Zentrums gegeben. Die nächste große Begutachtung des IZKF Münster findet im Januar 2007 statt.

Preisträger 2005

Auch im Jahr 2005 konnten etliche Wissenschaftler (aktuell oder früher durch das IZKF gefördert) Preise und Auszeichnungen entgegennehmen. Unter anderem wurden für hervorragende Forschungsarbeiten ausgezeichnet:

Prof. Dr. Stefan Beissert, Hautklinik, Paul Langerhans Preis 2005 für innovative dermatologische Forschungstätigkeit.

Dr. Peter Kies, Nuklearmedizin, Von-Hevesy-Preis, Basel für seine Arbeiten zu Störungen der Innervation des Herzmuskels.

Dr. Sven Hermann, Nuklearmedizin, Alpenländerpreis, Basel in Anerkennung seiner Experimente zur quantitativen Darstellung einer Steigerung der Herzmuskeldurchblutung durch HDL mittels molekularer Bildgebung.

PD Dr. Carsten Müller-Tidow, Medizinische Klinik A, Johann-Georg-Zimmermann-Forschungspreis 2005/2006 in Anerkennung seiner Arbeiten über die genetischen Grundlagen der akuten myeloischen Leukämie und der Entwicklung molekularer Behandlungsstrategien. Außerdem erhielt Herr Müller-Tidow den Nachwuchswissenschaftlerpreis der WWU 2005.

Prof. Dr. Martin Steinhoff, Hautklinik, Rosazea-Preis 2005 der Rosazea-Foundation.

Dr. Dirk Föll, Klinik und Poliklinik für Kinderheilkunde, Forschungspreis "Experimentelle Rheumatologie" 2005, Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Bremen.

PD Dr. Gregor Theilmeier, Institut für Anatomie, August Wilhelm und Liselotte Becht-Preis der Deutschen Stiftung für Herzforschung 2005.

Prof. Dr. Dr. Solon Thanos, Augenklinik, Forschungsförderpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft 2005.

Prof. Dr. Igor Buchwalow, Gerhard-Domagk-Institut für Pathologie, Jan Jessenius Medaille der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Anerkennung seiner hohen Verdienste um die Entwicklung der Immunohistochemie.

Veranstaltungen im Jahr 2005

Neben dem jährlich stattfindenden Statusseminar im Mai 2005, das für alle IZKF-Wissenschaftler obligatorisch ist, hat das Zentrum außerdem die Reihe der methodisch orientierten IZKF Workshops fortgesetzt. Sowohl der Workshop Imaging 2005 (20./21. Januar) als auch die 2. Conference on Single Cell Analysis 2005 (01./02. Dezember) waren sehr gut besucht und präsentierten neuste methodische Verfahren und praktische Anleitungen.

Am 20. Februar präsentierte sich wie an vielen Standorten in Deutschland auch das Klinikum Münster mit dem '1. Tag der Gesundheitsforschung'. Die Idee zu diesem bundesweiten Tag entstand im März 2003 durch eine Initiative von Vertretern der Wissenschaft, unter anderem auch der Interdisziplinären Zentren für Klinische Forschung. Mit wechselnden thematischen Schwerpunkten sollen jährlich die Leistungen, der aktuelle Stand und die Perspektiven der Gesundheitsforschung einer breiten Öffentlichkeit dargestellt werden. Der erste Tag der Gesundheitsforschung war in Münster ein voller Erfolg. Der Aktionstag, der 2005 unter dem Motto stand 'Kinder. Gesundheit. Zukunft. Wie helfen die Forscher unseren Kindern?', lockte etwa 1000 wissbegierige Eltern mit Kindern ins Klinikum. Wissenschaftler des IZKF waren innerhalb der beteiligten Kliniken und Institute an der Organisation dieses Tages beteiligt.

Im November 2005 fand auf Gut Havichhorst in Münster zum 4. Mal das Internationale IZKF-Symposium statt unter dem neuen Titel *Future Perspectives in Bio-Medicine*. An zwei Tagen diskutierten Wissenschaftler des IZKF und auswärtige Gäste mit den international eingeladenen Sprechern über *Innate Responses and Autoimmunity*, *Molecular Mechanisms of Infection* und *Novel Strategies of Cell Therapy*. Das nächste Symposium ist für 2007 geplant.



Wechsel im Vorstand - Professor Sorg wird im Oktober 2005 Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck

Der langjährige Vorsitzende und Mitinitiator des Münsteraner IZKF, Professor Dr. Clemens Sorg verließ zum Oktober Münster und das IZKF und wurde zum Rektor der Medizinischen Universität Innsbruck ernannt. 'Kurz vor der Emeritierung lockt neuer Karrieresprung' titelte der Pulsschlag (Ausgabe Juli). 'Was Professor Sorg für die Medizinische Fakultät erreicht habe, so wird immer mit Respekt hervorgehoben, sei enorm. Ob ZMBE oder IZKF - wichtige strukturelle Weichenstellungen für die Hochschulmedizin in Münster werden unmittelbar mit seinem Namen verbunden.'

Münster zum vierten Mal hintereinander auf Platz 1 im Landesvergleich

Bei der Leistungsbewertung der Medizinischen Fakultäten durch das Landesministerium NRW, die zugleich die Basis für die Mittelvergabe im Rahmen des Zuschusses für Forschung und Lehre darstellt, konnte die Medizinische Fakultät Münster in allen vier Parametern, nämlich bei wissenschaftlichen Publikationen, Einwerbung von Drittmitteln, Engagement in der Lehre und bei der Berücksichtigung des Gleichstellungsgesetzes, alle anderen Fakultäten des Landes hinter sich lassen. Ganz entscheidend hat hier das IZKF Münster zur Erfolgsgeschichte der Fakultät beigetragen, denn der überwiegende Teil der Fächer, die landesweit an der Spitze liegen, wurde und wird durch das IZKF gefördert. Auch der wissenschaftliche Beirat des IZKF Münster bescheinigte dem Zentrum eine Katalysatorfunktion für den dynamischen wissenschaftlichen Aufwärtstrend der Medizinischen Fakultät.

ACRC

Seit der Gründung der *Association of Clinical Research Centers (ACRC) at German Universities* als überregionale Arbeitsgemeinschaft aller IZKFs in Deutschland im Jahr 1998 hat das IZKF Münster, insbesondere aufgrund der Funktion von Professor Sorg als Sprecher und später als Generalsekretär der ACRC, stets gestalterisch und unterstützend an den vielfältigen Aufgaben mitgewirkt. Im Herbst 2005 wurde Professor Emmrich (Leipzig) als neuer Generalsekretär für die ACRC gewählt und die Geschäftsstelle entsprechend nach Leipzig umgezogen.

SFBs

Seit Juli 2005 wird der neue SFB 656 'Molekulare kardiovaskuläre Bildgebung (MoBil) - von der Maus zum Menschen' (Sprecher Prof. Schober) an der Medizinischen Fakultät mit insgesamt ungefähr 5 Mio € für zunächst vier Jahre gefördert. Dieses ist neben dem SFB 629 'Molekulare Zelldynamik' (Sprecher Prof. Klämbt, FB Biologie) der zweite interfakultäre SFB in der Medizin, denn neben den Wissenschaftlern der Medizinischen Fakultät sind auch Vertreter der Fachbereiche Chemie und Pharmazie sowie Mathematik und Informatik beteiligt. Im Herbst 2005 wurden sowohl der SFB 293 'Mechanismen der Entzündung' (Sprecher Prof. Peters) als auch der SFB 492 'Extrazelluläre Matrix' (Sprecher Prof. Bruckner) um weitere zwei Jahre verlängert.

1. Projektübersichten 2005

Schwerpunkt 1: Kardiovaskuläre Signaltransduktion

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn	Projektende
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	12.05
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	Projektende
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
Na2/009/04	Nacken	Analyse des S100 Protein assoziierten Proteoms in der Entzündung	Exp. Dermatologie	06.04	12.06
Kess2/023/04	Kessler / Mesters	Bedeutung hämatopoetischer Stammzellen für die postnatale Vaskulogenese bei malignen Tumoren	Innere Medizin A	06.04	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

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn	Projektende
Stei2/103/04	Steinhoff / Luger	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 / Fuchs	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

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn	Projektende
Tha3/005/04	Thanos	Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Die Rolle wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten	Exp. Ophthalmologie, Augenheilkunde	06.04	12.06
Bro3/054/04	Brosius / Skryabin	Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen	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 Makrophagen 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)

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn	Projektende
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 Zwischenbegutachtung
FG4	Engelien	Neurobiologie des Lernens und der Pathophysiologie beeinträchtigten Lernens bei affektiven und psychotischen Erkrankungen	IZKF Münster, Psychiatrie u. Psychotherapie	08.03	07.08
FG5	Tenbrock	Transkriptionelle Regulation von CREM α und dessen Wirkung auf Zielgen-Expression von Immunzellen	IZKF Münster, Allg. Kinderheilkunde	07.03	06.08

Schwerpunkt: Zentrale Projektgruppen (ZPG)

TV Nr.	Projektleitung	Titel	Institut / Klinik	Projektbeginn	Projektende
ZPG1	Sorg	Integrierte Funktionelle Genomik (IFG)	IZKF Münster	06.01	12.06
ZPG2	Brosius	Transgene Tiermodelle	Exp. Pathologie (ZMBE)	06.96	12.06
ZPG4a	Kirchhof / Stypmann	Kleintierdiagnostik – Sonographie, Echokardiographie, Telemetrie	Innere Medizin C	06.01	12.07
ZPG4b	Schäfers	Kleintierdiagnostik – PET	Nuklearmedizin	06.04	12.06

2. Neue Forschungsprojekte ab Januar 2006

Teilvorhaben Fö2/005/06 (D. Föll, D. Viemann; Klinik u. Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin - Allg. Pädiatrie) **Molekulare Charakterisierung der RAGE-vermittelten Endothelaktivierung**

Entzündungsreaktionen werden entscheidend von dem in Endothelzellen durch extrazelluläre Stimuli initiierten Genexpressionsprogramm bestimmt. Die Triggerung unterschiedlicher Signaltransduktionswege aktiviert die Transkription pro- und anti-inflammatorischer Proteine, die die große Vielfalt endothelialer Entzündungsmuster in vivo erzeugen. Der „Receptor for Advanced Glycation End products“ (RAGE) ist ein Multiligand-Rezeptor, der proinflammatorische Signale u. a. in Endothelzellen vermittelt und in vielen entzündlichen Reaktionen eine entscheidende Rolle spielt. Eine spezifische Blockade dieser Signalübermittlung kann Entzündungsprozesse effektiv hemmen.

Mit diesem Projekt sollen die molekularen Mechanismen, die der Bindung verschiedener Liganden von RAGE auf Endothelzellen folgen, identifiziert werden. Das über RAGE aktivierte

genetische Programm soll durch Microarray-Analysen in Endothelzellen analysiert werden, die mit verschiedenen RAGE-Liganden oder RAGE-blockierenden Antikörpern bzw. löslichem RAGE-Rezeptor inkubiert wurden. Für die Identifikation spezifischer Signalkaskaden sollen Genexpressionsprofile in RAGE-stimulierten Endothelzellen unter pharmakologischer Blockierung oder nach stabiler Transfektion dominant negativer Mutanten von Signalmolekülen untersucht werden. Mit Hilfe von phänotypischen wie auch funktionellen Ansätzen werden wir die biologische Relevanz der Ergebnisse auf Proteinebene bestätigen. Schließlich sollen die in vitro-Ergebnisse durch den Einsatz einer RAGE-/- Maus auf der einen Seite sowie einer ubiquitär RAGE überexprimierenden Maus auf der anderen Seite in verschiedenen bei uns etablierten Entzündungsmodellen in vivo überprüft werden.

Teilvorhaben Ge2/017/06 (V. Gerke; Institut für Medizinische Biochemie - ZMBE)

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

Durch Ausschüttung verschiedenster Faktoren reguliert das vaskuläre Endothel Gefäßhomöostase wie auch Leukozytenextravasation im Entzündungsfall. So werden in der Frühphase einer Endothelaktivierung der von-Willebrand-Faktor (vWF) und P-Selektin abgegeben bzw. auf der Endotheloberfläche präsentiert, um die Plättchenaggregation zu befördern bzw. einen Kontakt mit Leukozyten zu vermitteln. Beide Moleküle werden in charakteristischen Granula der Endothelzellen, den sog. Weibel-Palade bodies (WPBs), gespeichert und nach Stimulus-induzierter Erhöhung des intraendothelialen Ca²⁺-Spiegels freigesetzt. Erst dieser Prozess der Ca²⁺-regulierten Exozytose erlaubt die genau abgestimmte Präsentation thrombogener und Leukozyten-Adhäsion-fördernder Faktoren auf z.B. einen entzündlichen Reiz. Die Mechanismen, die Bio-

genese und regulierte Exozytose der WPBs steuern, sind bislang nur in Anfängen geklärt. Sie stehen aus diesem Grund im Mittelpunkt des Projekts. Durch Lebendzellanalysen, u.a. mittels Einsatz der totalen internen Reflektionsmikroskopie, wollen wir die Dynamik der WPBs in hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung darstellen, um so die für eine gerichtete Oberflächenpräsentation von P-Selektin und vWF notwendigen morphologischen Grundlagen zu beschreiben. Parallel sollen, basierend auf unseren bisherigen Arbeiten, weitere endotheliale Faktoren identifiziert werden, die die Reifung der WPBs, ihre gerichtete Bewegung und regulierte Exozytose steuern. Von der Identifizierung dieser Faktoren erhoffen wir uns neue Ansätze zur selektiven Beeinflussung der vWF bzw. P-Selektin Präsentation bei pathologischen Veränderungen.

Teilvorhaben Kuc2/018/06 (T. Kucharzik, A. Lügering; Medizinische Klinik u. Poliklinik B)

Inhibition von Peyer'schen Plaques und isolierten lymphatischen Follikeln durch Deletion von CCR6 - Bedeutung des organisierten GALT für die intestinale Immunantwort

Der menschliche Darm besitzt ein differenziertes lokales Immunsystem, zu dessen organisierten Strukturen sog. Peyer'sche Plaques (PP), Cryptopatches (CP) und isolierte Lymphfollikel (ILF) gehören, die parallel auch spezifischer Angriffspunkt von Pathogenen sind; möglicherweise haben auch Veränderungen im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen hier ihren Ursprung. Eine wichtige Funktion besitzen in diesem Kontext sog. M-Zellen, die als „Gatekeeper“ des intestinalen Immunsystems gelten.

Das Projekt fokussiert sich auf den Chemokinrezeptor CCR6, der eine Schlüsselrolle für die Funktion des Darm-assoziierten lymphatischen Gewebes einnimmt. In dem beantragten Projekt werden Aspekte seines physiologischen Wirkmechanismus und sein therapeutisches Potential für immunologisch-vermittelte Darmerkrankungen untersucht.

Die o.g. Strukturen werden z.T. genetisch prädestiniert gebildet (PP) und durch Kontakt mit intestinalen Antigenen differenziert. Der Chemokinrezeptor CCR6 wird v.a. durch lymphatische

Zellen innerhalb der o.g. organisierten Strukturen des intestinalen Immunsystems exprimiert und ist essentiell für ihre Funktion. Seine Deletion kann die Entwicklung von ILF aus CP verhindern, inhibiert parallel die Entwicklung von M-Zellen in Peyer'schen Plaques und vermittelt so z.B. eine Resistenz gegenüber einer Infektion mit Yersinien.

In dem vorliegenden Projekt soll die Bedeutung des Chemokinrezeptors CCR6 für die Entwicklung von ILF aus CP im Mausmodell untersucht werden, um aus den daraus resultierenden Daten entsprechende Zellpopulationen und Strukturen im menschlichen Darm zu identifizieren und Veränderungen unter pathologischen Bedingungen zu charakterisieren. Ein zweiter wichtiger Zielpunkt ist die Identifikation von CCR6-exprimierenden Lymphozytenpopulationen in PP, die für die Konversion von Epithelzellen in M-Zellen verantwortlich sind. Schließlich wird untersucht, inwieweit das organisierte GALT für die Entwicklung entzündlicher Darmerkrankungen verantwortlich ist und ob CCR6 als therapeutisches Angriffsziel dienen kann.

Teilvorhaben Lud2/032/06 (S. Ludwig; Institut für Molekulare Virologie - ZMBE)
Molekulare Basis der onkolytischen Aktivität von RNA Viren

RNA Viren wie Influenza Viren oder Reoviren können sich in Zellen, welche Raf-, Sos-, oder Ras-transformiert sind, effektiver vermehren und diese selektiv zerstören. Medizinisch ist dies von großer Relevanz, da diese onkolytischen Viren und abgeleitete Varianten geeignet sind, um therapeutisch Tumorzellen anzugreifen. Für die selektive Vermehrungsfähigkeit der Viren scheint eine durch Ras/Raf Signaling vermittelte Inaktivierung der antiviral wirkenden dsRNA-abhängigen Kinase PKR entscheidend zu sein. Allerdings ist der molekulare Mechanismus, der von einer aktivierten Sos/Ras/Raf Kaskade schließlich zur Inhibition von PKR führt, derzeit noch vollkommen unverständlich. Ein Effektorenzym des Raf/MEK/ERK Signalwegs ist die MAP Kinase-aktivierte Protein Kinase 3pK.

In einem Two-Hybrid Assay konnten wir ein PKR-regulatorisches Protein, p52, als Bindepartner der 3pK identifizieren, was nahe legt, dass 3pK eine p52 modifizierende Kinase darstellen könnte, die zur PKR Inhibition führt. Übereinstimmend mit dieser Annahme findet man, dass Expression aktiver 3pK Mutanten zu einer deutlichen Steigerung der Virus Replikation führt, vermutlich bedingt durch PKR Inhibition. Dies wäre der erste Mechanismus, der die onkolytische Aktivität bestimmter RNA Viren molekular erklären kann, eine unabdingbare Voraussetzung für die Weiterentwicklung onkolytischer Viren als Anti-Tumor Therapeutika. Daher soll die Relevanz dieses Mechanismus und damit die molekulare Basis der virusfördernden Wirkung von 3pK im Detail geklärt werden.

Teilvorhaben Ro2/012/06 (J. Roth; Institut für Experimentelle Dermatologie)
Anti-entzündliche Mechanismen von Makrophagen

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

Das vorliegende Projekt verfolgt drei Hauptziele, um entsprechende Mechanismen zu identifizieren:

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

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

Teilvorhaben Schae2/026/06 (L. Schaefer, R.M. Schaefer, P. Bruckner; Medizinische Klinik u. Poliklinik D)
Isoformen des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors: Regulation und Bedeutung bei Lupus-Nephritis

Die Infiltration von Monozyten/Makrophagen stellt eine verbreitete Initialreaktion bei zahlreichen Nierenerkrankungen dar und ist mit einer lokalen Überexpression des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (M-CSF), einem Regulator der Proliferation, Differenzierung und des Überlebens von Makrophagen, assoziiert. Die Regulation und Bedeutung der M-CSF Isoformen ist bislang nicht aufgeklärt. Die MRL-Faslpr Maus ist ein etabliertes Modell der Lupus-Nephritis, einer renalen Manifestation des systemischen Lupus erythematodes mit Makrophagen-Infiltration und Überexpression von M-CSF. Vor kurzem konnten wir zeigen, dass das kleine leuzinreiche Proteoglycan Biglycan ein endogener Ligand für die Toll-like Rezeptoren-4 und -2 in Makrophagen ist und hierdurch proinflammatorische Effekte entfaltet.

Als Arbeitshypothesen postulieren wir, dass: 1. Biglycan in glomerulären Mesangialzellen, tubulären Epithelzellen und Makrophagen die Proteoglycanform des Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (PG-M-CSF), einer inaktiven, in der Matrix sequestrierten Form von M-CSF, induziert; 2. Proteolytisch prozessierte, lösliche Formen von PG-M-CSF die Proliferation und Rekrutierung von Makrophagen und damit die renale Inflammation und Destruktion steigern; 3. Biglycan ein wichtiges therapeutisches Target bei inflammatorischen Nierenerkrankungen im Allgemeinen und bei der Lupus-Nephritis im Besonderen ist.

Wir interessieren uns deshalb für: 1. Die Regulation der PG-M-CSF-Produktion durch Biglycan in vitro in Mesangialzellen, tubulären Epithelzellen und Makrophagen sowie für die Prozessierung von PG-M-CSF; 2. Die Kontrolle der Proliferation, Adhäsion, Migration und Apoptose von Makrophagen durch PG-M-CSF (inkl. dessen proteolytisch modifizierte Formen) in vitro; 3. Die Mechanismen der Biglycan-abhängigen Regulation von PG-M-CSF, speziell für die involvierten Rezeptoren und intrazellulären Signalübertragungswege; 4. Die Korrelation der Biglycan- und PG-M-CSF-Produktion mit der Anzahl infiltrierender Makrophagen in MRL-Faslpr Nieren sowie in Nierenbiopsaten von Patienten mit verschiedenen Stadien der Lupus-Nephritis; 5. Die Biglycan-induzierte Expression von PG-M-CSF in Mesangialzellen, tubulären Epithelzellen und Makrophagen sowie das Ausmaß der Makrophagen-Infiltration in Nieren von Wildtyp-, Biglycan-defizienten bzw. MRL-Faslpr Mäusen in vivo. Biglycan kann durch ein Ultraschall-basiertes local drug delivery System direkt in die Nieren appliziert werden; 6. Den Einfluss einer Biglycan-Defizienz auf den klinischen Verlauf sowie auf die unter Punkt 5 genannten Parameter bei Lupus-Nephritis in MRL-Faslpr vs. Biglycan-defizienten/MRL-Faslpr Mäusen in vivo.

Teilvorhaben Ser2/038/06 (H. Serve, C. Brandts; Medizinische Klinik u. Poliklinik A)

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

Die akute myeloische Leukämie ist die Folge einer schweren Störung der zellulären Regulation von Proliferation, Differenzierung und Stammzell-Selbsterneuerung in der Hämatopoese. STAT-Proteine und ihre Regulatoren spielen eine wichtige Rolle im Zusammenspiel dieser Funktionen. Genetische Defekte, die zur Entwicklung einer AML führen, betreffen häufig Tyrosinkinase. Vorläufige Ergebnisse zeigen, dass Flt3-ITD, die häufigste Tyrosinkinase-Mutation in der AML, aberrant STAT5-Signale induziert. Diese Aktivierung ist resistent gegen die Regulation durch SOCS-Proteine, die natürlichen negativen Regulatoren von STAT-Proteinen. Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen auch, dass die aberrante STAT-Aktivierung das Resultat einer gestörten subzellulären Lokalisation des neu-synthetisierten Flt3-Proteins sein könnte.

Ziel des Projekts ist es daher, die molekularen Wechselwirkungen von onkogenen Tyrosinkinase, STAT-Proteinen und ihren negativen Regulatoren, den SOCS-Proteinen, zu untersuchen. Im Einzelnen werden die Funktion von STAT-, SOCS- und JAK-Proteinen im Kontext Leukämie-assoziiierter Onkogene in der Zellkultur und im primären Maus-Knochenmark untersucht. Außerdem werden wir die räumliche Organisation und den molekularen Mechanismus der SOCS-resistenten STAT5-Aktivierung analysieren. Dies wird wichtige Erkenntnisse über die molekulare Regulation hämatopoetischer Vorläuferzellen und ihrer leukämischen Transformation erbringen. Außerdem verspricht dieses Projekt grundlegende Erkenntnisse über den Signalmechanismus von Tyrosinkinase und ihren transformierenden Mutationen.

Teilvorhaben Si2/039/06 (B. Sinha, B. Haslinger-Löffler; Institut für Medizinische Mikrobiologie)

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

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten bakteriellen Infektions-Erreger und kann u. a. schwere endovaskuläre Erkrankungen bis hin zu Endokarditis und septischem Schock hervorrufen. Der Verlauf der Infektion wird wesentlich auf zellulärer Ebene mitbestimmt. *S. aureus* kann rasch, ohne direkten Kontakt apoptotischen (programmierten) und nekrotischen Zelltod bei Leukozyten induzieren. Zudem ist *S. aureus* in der Lage, an Endothelzellen zu adhären und diese zu invadieren. Abhängig von der Ausstattung des jeweiligen *S. aureus*-Stammes und der Wirtszelle kann dies zu unterschiedlichen Ergebnissen führen (Abtöten von *S. aureus*, intrazelluläre Persistenz ohne Zellschädigung, oder Induktion von Zelltod). Die Mechanismen der Zelltodinduktion bei Leukozyten sind nur teilweise bekannt und bei Endothelzellen noch weitgehend unklar. Die beteiligten Signal-Mechanismen der *S. aureus*-induzierten Apoptose bei Endothelzellen und Leukozyten unterscheiden sich zellspezifisch, wobei Caspasen bei mononukleären Leukozyten entscheidend beteiligt sind. Ziel des Projektes ist ein besseres Verständnis der Interaktion von *S. aureus* mit Wirtszellen im

Hinblick auf Zellschädigung, und der dabei beteiligten Signalwege. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für die Erarbeitung neuer therapeutischer Strategien von *S. aureus*-Infektionen. Folgende Punkte sollen bearbeitet werden: i) Mechanismus der Signalübertragung durch *S. aureus* α -Toxin von der Zellmembran zum Mitochondrium bei humanen Leukozyten (Bcl-2 Protein-Familie, Translokation) und Vergleich mit dem funktionell verwandten *S. aureus* Panton-Valentin-Leukozidin (PVL) bei verschiedenen Subpopulationen von humanen Leukozyten und bei Endothelzellen. ii) Charakterisierung der phagosomalen Reifung (Ansäuerung, Phago-Lysosom-Fusion) bei Endothelzellen und Nachweis des potentiellen phagosomalen Escape durch *S. aureus*; intrazelluläres Killing von *S. aureus*. iii) Identifizierung von *S. aureus*-Determinanten, neben α -Toxin, für die Induktion von Apoptose bei humanen Endothelzellen (z. B. Rolle von Non-Serin-Proteasen, und weiteren Toxinen). iv) Mechanismus der Signalübertragung für *S. aureus*-induzierter Apoptose bei humanen Endothelzellen und dessen pharmakologische Modulation (Caspase-Inhibitoren, u. a.).

Teilvorhaben Stei2/027/06 (M. Steinhoff, T.A. Luger; Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten - Allg. Dermatologie)

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

Vor kurzem konnten wir einen neuen Mechanismus der Regulation G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) beobachten: Er belegt, dass die endosomal lokalisierte Endopeptidase Endothelin-Converting-Enzyme-1 (ECE-1) aufgenommenes Substance P hydrolytisch inaktiviert und dadurch sowohl den intrazellulären Transport als auch die Resensibilisierung des Neurokinin-Rezeptors (NK1R) reguliert. Diese Ergebnisse haben weitreichende Konsequenzen für das Verständnis der Regulation und Resensibilisierung von Rezeptoren, der Biologie neuronaler Prozesse und der neurogenen Entzündung. Ziel des Projektes ist es daher, die Interaktion zwischen Endopeptidasen, Neuropeptid-Rezeptoren und dem Peptid-Agonisten auf molekularer Ebene zu untersuchen. Aus den Untersuchungen erwarten wir neue Erkenntnisse über die molekularen Mechanismen, die zur Auslösung und Termination der neuro-

genen Entzündung führen. Folgende Fragen sollen im Rahmen des vorliegenden Projektes beantwortet werden:

- 1.) Werden neben Substance P auch andere natürlich vorkommende NK1R-Agonisten durch ECE-1 degradiert (genereller Mechanismus der GPCR-Regulation)?
- 2.) Welche Abbauprodukte entstehen aus der Hydrolyse und zeigen die Abbauprodukte eine biologische Aktivität und Bedeutung?
- 3.) Welchen Einfluss hat ECE-1 auf die Signaltransduktion des NK1Rs?
- 4.) Welche Bedeutung hat ECE-1 für die Regulation primärer afferenter Neurone?

Wir erwarten hieraus neue, innovative Erkenntnisse zu zellulären Regulationsmechanismen der neurogenen Entzündung.

Teilvorhaben Hen3/003/06 (M.T. Heneka, H.-C. Pape; Klinik u. Poliklinik für Neurologie u. Institut für Physiologie I) **Die Bedeutung der Locus coeruleus Degeneration für neuroinflammatorische und neurodegenerative Vorgänge bei der Alzheimer Erkrankung**

Neben den klassischen histopathologischen Veränderungen ist die Alzheimer Erkrankung (AD) durch den Verlust aminerg Kerngebiete im Hirnstamm gekennzeichnet. Die im Verlauf der Erkrankung früh und unabhängig von der Amyloid β Ablagerung und der Hyperphosphorylierung des Tau Proteins auftretende Degeneration des Locus coeruleus (LC) führt zu einer Verminderung der synaptischen und extrasynaptischen Noradrenalinfreisetzung in den kortikalen und hippocampalen Projektionsarealen des LC. Noradrenalin dient als wichtiger Modulator synaptischer Interaktionen und als Mediator anhaltender synaptischer Plastizität im Rahmen von Lern- und Gedächtnisfunktionen. Neben seiner Funktion als Neurotransmitter besitzt Noradrenalin antientzündliche Wirkungen im ZNS und supprimiert astro- und mikrogliale Entzündungsreaktionen. Vorarbeiten zeigten, dass eine chemotoxische Läsion des LC zu einer Verstärkung der Amyloidablagerung, Zunahme der Neuroinflammation, zu vermehrtem neuronalen Zellverlust sowie zu einer deutlichen Verschlechterung mnestischer und kognitiver Leistungen führte.

Dieses Projekt untersucht daher am Amyloid Vorläufer (APP)

transgenen Mausmodell der AD die Hypothese, dass die LC Degeneration und die nachfolgende Reduktion der NoradrenalinKonzentration in den LC- Projektionsarealen AD relevante neuropathologischen und neuropsychologischen Pathomechanismen nachhaltig beeinflusst. Hierzu werden APP transgene Mäuse mit Dopamin - β Hydroxylase *knockout* Tieren (DBH(-/-)) und mit NA-Transporter *knockout* Tieren (NAT(-/-)) gekreuzt, um APP transgene Tiere zu erhalten, die entweder kein NA mehr besitzen (APP/DBH(-/-)) oder die aufgrund einer Störung der NAT-Wiederaufnahme eine erhöhte NA-Konzentration aufweisen (APP/NAT(-/-)). Zusätzlich wird der Effekt einer pharmakologischen NA Erhöhung durch Behandlungsversuche mit der NA-Vorläufersubstanz L-threo-DOPS untersucht. Durch die Kombination der entsprechenden Expertisen beider Antragsteller sowie durch entsprechende Kooperation wird es möglich, die Hypothese einer entzündungsfördernden Wirkung der LC Degeneration weiter zu überprüfen und deren funktionelle Konsequenzen auf zellulärer, synaptischer und Verhaltensebene darzustellen.

Teilvorhaben You/3/016/06 (P. Young; Klinik u. Poliklinik für Neurologie)

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

Primär demyelinisierende hereditäre Neuropathien sind mit einer konsekutiven axonalen Degeneration verbunden, die wesentlichen Anteil am klinischen Verlauf der Erkrankung hat. Die molekularen Grundlagen dieser axonalen Degeneration sind bislang weitgehend unbekannt. In dem Projekt soll untersucht werden, welche Auswirkungen die Demyelinisierung auf der Ebene der neuronalen Genexpression hat. Als tierexperimentelles Modell werden Mäuse mit einer veränderten Gendosis für das periphere Myelinprotein 22 (PMP22) verwendet, die in Analogie zu PMP22-assoziierten, hereditären Neuropathien beim Menschen eine primäre Demyelinisierung mit sekundärer axonaler Degeneration aufweisen.

Anhand von PMP22-überexprimierenden und PMP22-defizienten Mausmutanten sollen die folgenden Arbeitshypothesen überprüft werden:

- 1.) dass die axonale Demyelinisierung mit dem Untergang motorischer Vorderhornzellen einhergeht und
- 2.) dass die PMP22-assoziierte Demyelinisierung im peripheren Nervensystem mit einer differentiellen neuronalen Genregulation verbunden ist.

Es sollen mittels der retrograden Fluoreszenzmarkierung motorischer Vorderhornneurone die sekundäre neuronale Degeneration untersucht und quantifiziert werden. Anschließend sollen in isolierten motorischen Vorderhornneuronen differentiell regulierte Gene mittels GeneChip-Technologie identifiziert und durch Echt-Zeit-PCR-Analyse verifiziert werden. Potentielle Kandidatengene sollen in einem Kokulturmodell von motorischen Vorderhornzellen mit Schwann-Zellen näher untersucht werden, wobei insbesondere ihre Funktion mit Bezug auf Zelldifferenzierung, Zellproliferation, Zelladhäsion, Apoptose sowie den axonalen und transmembranösen Transport von Interesse ist.



Erläuterungen zu den Progress Reports:

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

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

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

C. Wissenschaftliche Ergebnisse

1. Schwerpunkt 1 – Kardiovaskuläre Signaltransduktion

Teilvorhaben Schu1/001/04

Molekulare Genetik der Sinusknotenerkrankung

E. Schulze-Bahr / D. Etzrodt

I. Patientenrekrutierung und Sequenzierung des Gens *HCN4* bei Patienten mit sporadischer oder familiärer Sinusknotenerkrankung („sinus node disease“, SND)

Wir haben im Jahr 2003 erstmals ein Gen für die Sinusbradykardie beim Menschen veröffentlicht (Schulze-Bahr et al. 2003). Die heterozygote Mutation im Schrittmacherkanal-Gen *HCN4* wurde zunächst bei einem sporadischen Fall mit SND nachgewiesen. Innerhalb des Ziels 1 wurden mittlerweile ca. 120 nicht-verwandte Indexpatienten mit idiopathischer SND identifiziert und klinisch charakterisiert (S. Doktorarbeit Yeganeh, 2006). Wir haben derzeit das *HCN4*-Gen in 45 Indexpatienten, hierunter 12 Familien mit SND, auf Mutationen analysiert. Zusätzlich zur veröffentlichten Deletions-Mutation 1631delC wurden keine weitere Genmutationen gefunden, so dass letztendlich *HCN4*-Genmutationen eine seltene Ursache für idiopathische SND sind. Zwischenzeitlich haben zwei weitere Arbeitsgruppen unser Ergebnis aus dem Jahr 2003 bestätigt.

Da der menschliche Schrittmacherstrom I_f nicht nur über das *HCN4*, sondern auch über das *HCN2*-Gen reguliert wird, untersuchen wir derzeit Patienten auf Genmutationen. Ergebnisse von *HCN2* Knock-out Mäusen deuten darauf hin, dass das Gen sowohl für Sinusarrhythmien als auch für Innenohrschwerhörigkeit verantwortlich sein kann.

II. Identifizierung des Krankheitsgens für autosomal dominante SND mit Kopplung zum Chromosom 7q21-q31.1

Wir haben bei einer autosomal dominanten Form von SND (Familie 1) einen Chromosom 7-Abschnitt 16,5 cM identifiziert, wo das Krankheitsgen mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit liegt (Lod score 5,09, $\Theta=0$). Die genom-weite Analyse hat zum Ausschluß aller anderen Chromosomenbereiche geführt. Die Kandidatenregion zwischen den Markern D7S491 und D7S2502 (7q21.3-q31.2) ist mit weiteren Markern, aber auch nicht mit anderen SND-Familien nicht weiter eingrenzbar, so dass eine Direktsequenzierung von 16 potentiellen Kandidatengen vorgenommen wurde. Das kausale Gen ist noch unbekannt, 4-6 weitere Gene sollen noch sequenziert werden. Zusätzlich haben wir eine Untersuchung auf Mikrodeletionen und hochauflösender Kartierung mit SNPs begonnen. Der menschliche 500K-Microarray (Affymetrix), der ca. 500.000 SNPs enthält, wurde jeweils mit der DNA von insgesamt bei vier Familienmitglieder (Familie 1) hybridisiert. Derzeit laufen in Zusammenarbeit mit der Microarray-Unit im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin LOH- und „copy number“-Analysen. Ergebnisse werden im ersten Quartal 2006 erwartet.

III. Identifizierung des Krankheitsgens für autosomal rezessive SND

Die Untersuchungen zur Aufklärung der molekularen Ursache und funktionelle Charakterisierung des Defektproteins sind weitgehend abgeschlossen. Haplotyp- und Zweipunkt-Kopplungsanalysen hatten einen hinweisenden LOD-Score von 1,2 ($\Theta=0$) für den Marker D3S1100 auf dem Chromosom 3p24-p21 gezeigt. Das kardiale Natriumkanalgen *SCN5A* liegt hier und wurde daher direkt sequenziert. Bei vier, zum Teil schwer erkrankten Geschwistern wurde jeweils eine ho-

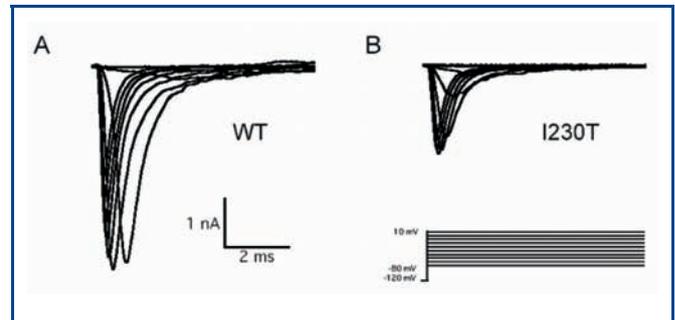


Abbildung 1: Natriumeinwärts- (I_{Na} -) ströme, abgeleitet nach heterologer Expression von *SCN5A*.

A: *SCN5A*-Wildtyp-Ströme (WT) nach Depolarisation von -80mV zu +10mV in 10mV-Stufen, beginnend bei einem Ruhemembranpotential von -120mV.

B: Homomere Expression des mutanten Natriumkanals (T230-*SCN5A*). Stromreduktion (quantitativ) auf ca. 50% ohne wesentliche Veränderung des Stromkurvenprofils (leichter positiver Shift der Aktivierung und verzögerte Inaktivierung).

mozygote Mutation gefunden. Der Befund einer identischen Mutation war ungewöhnlich, da die Eltern eine offensichtliche Verwandtschaft verneinten, jedoch mit dem rezessiven Erbgang kompatibel. Eine Familienbefragung ergab jedoch, dass beide früheren Familienzweige aus zwei ca. 30 km entfernten, osteuropäischen Dörfern stammten und möglicherweise doch Kosanguinität vorliegt. Die 12 heterozygoten Mutationsträger (*SCN5A*-I230T) waren klinisch nicht betroffen. Eine funktionelle Analyse der mutanten *SCN5A*-Proteine mittels Patch Clamp zeigte einen reduzierten, depolarisierenden Natriumeinwärtsstrom bei gleichzeitig positivem Shift der Kanalaktivierung des Kanals und verzögerter Inaktivierung (Abbildung 1). Letztendlich führt diese Mutation zu einer verminderten Depolarisation der Zellmembran und reduziert dadurch die zelluläre Erregbarkeit, was sehr gut mit dem kardialen Phänotyp übereinstimmt. Diese elektrophysiologischen Eigenschaften der Mutante könnten zusätzlich eine Erklärung für die breiten P-Wellen und QRS-Komplexe bei reduzierter Sinusknotenfrequenz der betroffenen Patienten sein, da das Gen atrial und ventrikulär exprimiert wird.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Mönnig G, Köbe J, Löher A, Eckardt L, Wedekind H, Scheld HH, Haverkamp W, Milberg P, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Böcker D (2005) Implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with congenital long-QT syndrome: A long-term follow-up. *Heart Rhythm* 2: 497-504. [kein IF]

Wedekind H, Bajanowski T, Friederich P, Breithardt G, Wülfing T, Siebrands C, Engeland B, Mönnig G, Haverkamp W, Brinkmann B, Schulze-Bahr E (2005) Sudden infant death syndrome and long QT syndrome: An epidemiological and genetic study. *J Leg Med* 13: 1-9. [kein IF]

Smits JPP, Veldkamp M, Bezzina CR, Bhuiyan ZR, Wedekind H, Schulze-Bahr E, Wilde AAM (2005) Substitution of a conserved alanine in

the domain IIIIS4–S5 linker of the cardiac sodium channel causes long QT syndrome. *Cardiovasc Res* 67: 459-466. [IF 4.6]

Verkerk AO, Wilders R, Schulze-Bahr E, Beekman L, Bhuiyan ZA, Bertrand J, Eckardt L, Lin D, Borggreve M, Breithardt G, Tan HL, Wilde AAM, BezzinaCR (2005) Sequence variations in the Human Ether-a-

Go-Go-Related Gene (HERG, KCNH2) contribute to the Brugada syndrome. *Cardiovasc Res* 67: 441-453. [IF 4.6]

Kooperationen

Es bestehen keine Kooperationen innerhalb des Zentrums.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-	
	Dissertationen	1	
	Habilitationen	-	
Berufungen		-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Ki653/13-1	60.272 €	
	SFB 656, C1	60.177 €	
Preise 2005		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa (65%), 1 BAT Vc
Sachmittel 2005	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik C, UKM und Leibnitz-Institut für Arterioskleroseforschung, Abt. Molekular-Kardiologie
Fachgebiet	Kardiologie, Molekularbiologie

Teilvorhaben Mü1/021/04

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.

Die Untersuchung ATF4-defizienter Mäuse in einem Alter von 4 sowie 10 Monaten ergab keine Veränderungen hinsichtlich der kardialen Morphologie, Fibrose sowie der invasiv gemessenen linksventrikulären Funktion unter Basalbedingungen (ohne Stimulation von β -Adrenozeptoren, z.B. durch Isoprenalin). In ersten Untersuchungen nach Stimulation mit Isoprenalin war die linksventrikuläre Funktion ATF4-defizienter Herzen deutlich gesteigert, derzeit werden weitere Experimente zur statistischen Evaluation dieses Effektes durchgeführt.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Da ATF4-defiziente Mäuse eine erhebliche intrauterine Sterblichkeit aufweisen – es werden nach Verpaarung heterozygoter Mäuse nur ca. 2% homozygote ATF4^{-/-}-Mäuse geboren – stehen weniger Tiere als eingeplant für Experimente zur Verfügung. Daher sollen transgene Mäuse mit herzspezifischer Überexpression von ATF4 erzeugt werden, um die Funktion von ATF4 im Herzen zu untersuchen. Derzeit wird das Konstrukt zur Mikroinjektion generiert.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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. [IF 6.4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Kirchhefer U, Hanske G, Jones LR, Justus I, Kaestner L, Lipp P, Schmitz W, Neumann J (2006) Overexpression of junctin causes adaptive changes in cardiac myocyte Ca(2+) signaling. *Cell Calcium* 39: 131-42. [Pub 2005 Nov 9]. [IF 5.2]

Kirchhefer U, Baba HA, Boknik P, Breeden KM, Mavila N, Brüchert N, Justus I, Matus M, Schmitz W, Depaoli-Roach AA, Neumann J (2005) Enhanced cardiac function in mice overexpressing protein phosphatase Inhibitor-2. *Cardiovasc Res* 68: 98-108. [IF 4.6]

Buchwalow IB, Minin EA, Samoilova VE, Boecker W, Wellner M, Schmitz W, Neumann J, Punkt K (2005) Compartmentalization of NO signaling cascade in skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 330: 615-21. [IF 2.9]

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, Albert-Schweitzer-Str. 33, 48149 Münster: Gewebeproben menschlicher Herzen.

Daten des Forschungsvorhabens *			
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-	
	Dissertationen	1	
	Habilitationen	-	
Berufungen		-	
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1	
Patente/Lizenzen		-	
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Mu1376/10-1 u. 10-2	68.562 €	
Preise 2005		-	

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2
Sachmittel 2005	18.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
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

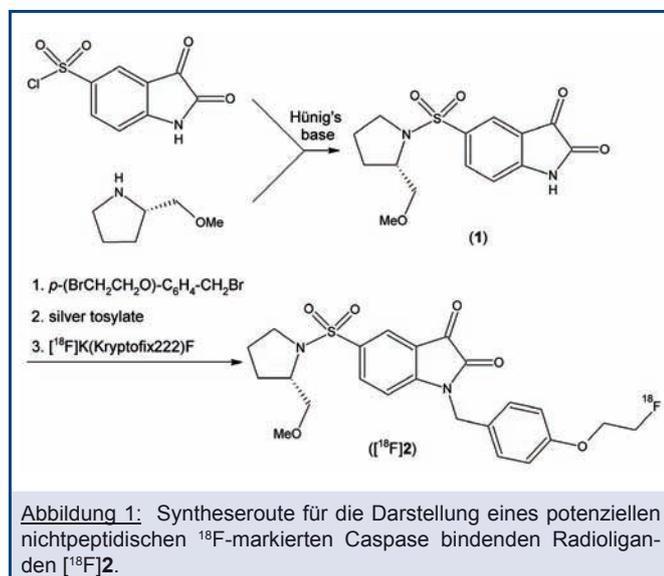
Radiomarkierte Annexin V-Derivate sind als Surrogatmarker für die szintigrafische molekulare *in-vivo*-Bildgebung der Apoptose, d.h. des programmierten Zelltods, entwickelt worden. Dieser Ansatz beruht auf der Bindung von Annexin V an externalisierte anionische Phospholipide (speziell: Phosphatidylserin (PS)). PS wird allerdings bei unterschiedlichem zellulären Stress exprimiert und ist daher kein spezifisches Apoptose-signal. Die Apoptose ist ein fundamentaler biologischer Prozess, der im Falle seiner Dysregulation für eine Anzahl von Krankheiten (z.B. akuter myokardialer Infarkt, Atherosklerose, Abstoßungsreaktion nach Transplantation, Schlaganfall, Tumorbildung, etc.) relevant ist.

Die Enzymklasse der Caspasen (Cysteiny-l aspartate-specific proteases) ist verantwortlich für die Ausführung des programmierten Zelltods und repräsentiert ein exklusives *in vivo* Target für die spezifische molekulare Bildgebung der Apoptose. 5-Pyrrolidinylsulfonylisatine stellen eine seltene Klasse potenter nichtpeptidischer Caspase-Inhibitoren dar, die in radiomarkierter Form als neue Klasse Caspase bindender Radioliganden (CbR) potenziell aktivierte Caspasen *in vivo* markieren können.

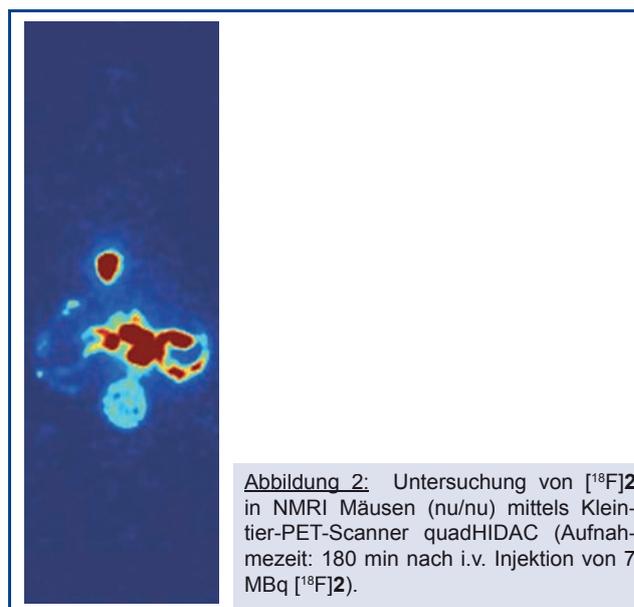
Ein Satz von acht nichtradioaktiven SPECT- und PET-kompatiblen Isatin-Derivaten konnte bisher unter Erhalt ihrer Bindungseigenschaften gegen Caspase-3 (K_i -Werte: 0.4 – 125 nM) hergestellt und analytisch charakterisiert werden.

Ein ausgewählter ^{18}F -markierter PET-CbR-Kandidat (^{18}F 2 in Abbildung 1, $K_i(\text{Caspase-3}) = 36 \text{ nM}$) wurde ausgehend von der Vorläuferverbindung (S)-1-(p-(2-(p-Methylphenylsulfonyloxy)ethoxy)benzyl)-5-[1-(2-methoxymethylpyrrolidinyl)sulfonyl]isatin mit radiochemischen Ausbeuten von >30% (zerfallskorrigiert), radiochemischen Reinheiten >90% und spezifischen Aktivitäten >48 GBq/ μmol (end of synthesis) automatisiert radiosynthetisiert.

Nach Rekonstitution in 0.9% NaCl wurde mittels Kleintier-PET (quadHIDAC, ZPG4b) nach i.v. Injektion von 7 MBq ^{18}F 2 (pH = 8, $A_s = 48 \text{ GBq}/\mu\text{mol}$, $V = 100 \mu\text{l}$) über 180 min eine qualitative *In-vivo*-Biodistributionsstudie in NMRI athymischen Nacktmäusen (nu/nu) durchgeführt. Nach 180 min ist ^{18}F 2 aus nahezu allen peripheren Organen ausgewaschen. Die verbleibende Restradioaktivität verbleibt zum überwiegenden



Teil im Darmbereich sowie in der Gallenblase (Abbildung 2). Ob ^{18}F 2 als potenzieller PET-kompatibler CbR-Kandidat mit geeigneter Pharmakokinetik zur Detektion lokal hochregulierter Caspase-Aktivität und damit als Apoptosemarker angesehen werden kann, wird im nächsten Schritt in *In-vivo*-Studien mittels kardialem Ischämie/Reperusionsmodell der Maus mit bekannter hochregulierter Caspase-Aktivität nach Reperfusion untersucht werden (The1/068/04).



Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Übersichtsartikel aus 2005

Wagner S, Law MP, Riemann B, Pike VW, Breyholz H-J, Hölte C, Faust A, Schober O, Schäfers M, Kopka K (2005) Synthesis of (R)- and (S)-[O-methyl- ^{11}C]N-[2-[3-(2-cyano-phenoxy)-2-hydroxy-propylamino]-ethyl]-N'-(4-methoxy-phenyl)-urea as candidate high affinity β_1 -adrenoceptor PET radioligands. J Label Compd Radiopharm 48: 721-733. [IF 1.0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Breyholz HJ, Schäfers M, Wagner S, Hölte C, Rabeneck H, Levkau B, Schober O, Kopka K (2005) C-5-disubstituted barbiturates as potential molecular probes for non-invasive MMP imaging. J Med Chem 48: 3400-3409. [IF 5.1]

Hölte C, Law MP, Wagner S, Breyholz H-J, Kopka K, Bremer C, Levkau B, Schober O, Schäfers M (2005) Synthesis, in vitro pharmacology and biodistribution studies of new PD 156707-derived ET_A receptor radioligands. Bioorg Med Chem [Epub ahead of print]. [IF 2.0]

Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Kroner N, Stypmann J, Rothenburger M, Wenzelburger F, Schäfers M, Schmidt C, Baba HA, Breithardt G, Scheld HH (2005) Partial left ventriculectomy and mitral valve repair: favorable short-term results in carefully selected patients with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant 24: 1957-1964. [IF 2.8]

Stegger L, Schafer KP, Flogel U, Livieratos L, Hermann S, Jacoby C, Keul P, Conway EM, Schober O, Schrader J, Levkau B, Schäfers M (2005) Monitoring left ventricular dilation in mice with PET. J Nucl Med 46: 1516-1521. [IF 5.4]

Schafers KP, Reader AJ, Kriens M, Knoess C, Schober O, Schafers M (2005) Performance evaluation of the 32-module quadHIDAC small-animal PET scanner. *J Nucl Med* 46: 996-1004. [IF 5.4]

Flogel U, Laussmann T, Godecke A, Abanador N, Schafers M, Fingas CD, Metzger S, Levkau B, Jacoby C, Schrader J (2005) Lack of myoglobin causes a switch in cardiac substrate selection. *Circ Res* 96: e68-75. Epub 2005 Apr 7. [IF 10.0]

Tolle M, Levkau B, Keul P, Brinkmann V, Giebing G, Schonfelder G, Schafers M, von Wnuck Lipinski K, Jankowski J, Jankowski V, Chun J, Zidek W, Van der Giet M (2005) Immunomodulator FTY720 Induces eNOS-dependent arterial vasodilatation via the lysophospholipid receptor S1P3. *Circ Res* 96: 913-20. [IF 10.0]

Pelzer T, Jazbutyte V, Arias-Loza PA, Segerer S, Lichtenwald M, Law MP, Schafers M, Ertl G, Neyses L (2005) Pioglitazone reverses down-regulation of cardiac PPARgamma expression in Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 329: 726-732. [IF 2.9]

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 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-Pyrollidinylsulfonylisatine 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. Erste Isatin-Derivate sollen im Jahr 2006 mit entsprechenden Fluorochromen markiert werden.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 656, Beteiligung an 3 Projekten	110.959 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	2 BAT IIa/2
Sachmittel 2005	40.500 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Fachgebiet	Radiopharmazeutische Chemie, Nuklearmedizin

Teilvorhaben Ku1/040/04 - **SCHLUSSBERICHT**

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

M. Kuhn

In diesem Forschungsprojekt haben wir die molekularen Mechanismen der lokalen, auto/parakrinen Effekte des kardialen atrialen natriuretischen Peptids (ANP) untersucht. Grundlage für diese Arbeit war unsere Beobachtung, dass der Guanylyl Cyclase-A (GC-A)-Rezeptor für ANP im Herzen exprimiert wird und dass die konditionelle, herzspezifische Deletion des GC-A - Gens in Mäusen eine blutdruckunabhängige Herzhypertrophie zur Folge hat. Dies führte zu der Hypothese, dass ANP neben den endokrinen (antihypertensiven) Effekten auch lokale, kardiale, wachstumshemmende Effekte ausübt und dass eine Inhibition dieser Effekte (wie sie beispielsweise bei der hypertensiven Herzerkrankung im Menschen beobachtet wird (A3)) die pathologische Entwicklung einer Herzhypertrophie begünstigen kann. Die Untersuchungen wurden an zwei monogenetisch veränderten Mausmodellen mit globaler oder konditioneller, herzspezifischer Deletion des GC-A-Rezeptors durchgeführt. Funktionelle, fluorimetrische Messungen an isolierten, adulten, elektrisch gereizten Kardiomyozyten zeigten, dass GC-A-defiziente Kardiomyozyten eine gesteigerte Aktivität des Na⁺/H⁺-Austauschers NHE-1 aufweisen, welche zu zellulärer Alkalinisierung und erhöhten, intrazellulären freien

Ca²⁺-Transienten führt. Für letztere sind ein erhöhter Na⁺-abhängiger Ca²⁺-Einstrom (NCX), zusammen mit einer drastisch erhöhten Speicherung und Freisetzung von Ca²⁺ durch das Sarkoplasmatische Retikulum (SR), verantwortlich. Die erhöhten Ca²⁺-Transienten führen, Ca²⁺/Calmodulin-mediiert, zu exzessiver Aktivierung der Kinase CaMKII und der Phosphatase Calcineurin und darüber zu einem gesteigerten Wachstum der Kardiomyozyten. Diese pathologischen Prozesse werden durch die Verschiebungen des intrazellulären pH und eine NHE-1-vermittelte Aktivierung der Kinase Akt weiterhin beschleunigt (A6). Die pathophysiologische Relevanz dieser Beobachtungen wurde in einer pharmakologischen Studie bestätigt. Chronische Behandlung GC-A-defizienter Mäuse mit einem spezifischen NHE-1-Inhibitor (Cariporid) oder einem selektiven Blocker der CaMKII (KN-93) führte zu signifikanter, blutdruckunabhängiger Regression der Herzhypertrophie. Die Regression der kardialen, morphologischen Umbauprozesse korrelierte mit einer Normalisierung des pH_i, der Ca²⁺_i-Transienten und der Aktivität von CaMKII und Akt (unter Cariporid-Behandlung) bzw. der CaMKII-Aktivität (unter KN-93) in GC-A-defizienten Kardiomyozyten. Wir folgern daraus, dass ANP,

GC-A / cGMP-mediert, physiologischerweise die Aktivität des NHE-1 in Kardiomyozyten hemmt und dass eine pathophysiologische (in Patienten mit hypertensiver Herzerkrankung (A3)) oder experimentelle (in transgenen Mäusen) Dysfunktion des GC-A-Rezeptors, pH und Ca^{2+} -abhängig, zu pathologischer Herzhypertrophie führen kann (A1, A2, A4-A6, zur Übersicht siehe A7, A8).

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Es sollten jedoch nicht nur die lokalen, kardialen wachstumshemmenden Effekte des ANP charakterisiert werden (siehe Ergebnisse im Abschnitt 1), sondern auch die molekularen Mechanismen, welche zu einer verminderten Stimulierbarkeit des GC-A-Rezeptors im menschlichen Herzen führen können. Auf der Basis von publizierten Beobachtungen an GC-A-exprimierenden Zelllinien wollten wir phosphorylierungsspezifische Antikörper generieren, um damit das Verhältnis von phosphoryliertem (aktivem) zu dephosphoryliertem (desensitiertem) GC-A-Rezeptor im hypertrophierten, insuffizienten Herzen zu untersuchen. Tatsächlich konnten wir zeigen, dass diese Prozesse der GC-A-Desensitierung im menschlichen Herzen bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz stattfinden (A3). Aber leider ist es uns nicht gelungen, phosphorylierungsspezifische Antikörper zur Charakterisierung der verantwortlichen posttranslationalen Veränderungen zu generieren. Dennoch bleibt dies ein wichtiges Ziel der Arbeitsgruppe. Mit dem Wechsel der Projektleiterin an die Universität Würzburg konnte das vorliegende Projekt in einen laufenden SFB überführt werden. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dr. Albert Sickmann (AG Protein Massenspektrometrie, Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin, Universität Würzburg) werden wir die proteinchemischen Modifikationen des GC-A-Rezeptors und ihre funktionelle Bedeutung weiter charakterisieren. Diese Arbeiten werden seit Januar 2006 von der DFG im Rahmen des SFB 487 (Regulatorische Membranproteine) finanziell unterstützt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

A1. Kuhn M, Domingos Ng CK, Kilic A, Mitko D, Yeung C-H, Bien-Ly N, Kömüves LG, Cooper TG, Yang R-B (2004) Identification of an orphan guanylyl cyclase receptor selectively expressed in mouse testis. *Biochem J* 379: 385-393. [IF 4.3]

A2. Kirchhof P, Fabritz L, Kilic A, Begrow F, 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 4.2]

A3. 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 4.6]

A4. Bubikat A, De Windt LJ, Zetsche B, Fabritz L, Sickler H, Eckardt D, Goedecke A, Baba HA, Kuhn M (2005) Local ANP signaling prevents hypertensive cardiac hypertrophy in endothelial NO synthase (eNOS) - deficient mice. *J Biol Chem.* 280: 21595-21599. [IF 6.4]

A5. Sabrane K, Kruse MN, Fabritz L, Zwiener M, Zetsche B, Skryabin BV, 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.* 115: 1666-1674. [IF 14.2]

A6. Kilic A, Velic A, De Windt L,J, Fabritz L, Voß M, Mitko D, Zwiener M, Baba H. van Eickels M, Schlatter E, Kuhn M (2005) Enhanced activity of the myocardial Na^+/H^+ exchanger NHE-1 contributes to cardiac remodeling in ANP - receptor deficient mice. *Circulation* 112: 2307-2317. [IF 12.6]

Übersichtsartikel aus 2005

A7. Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling (2004). *Basic Res Cardiol* 99: 76-82. [IF 3.009]

A8. Kuhn M Physiology of natriuretic peptides: insights from genetically modified mice (2005). *Peptides*, 26: 1078-1085. [IF 2.511]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kooperationen

Dieses TP war sehr gut im IZKF Münster vernetzt und hat mit folgenden anderen Teilprojekten zusammengearbeitet:

- Prof. E. Schlatter: Messung des intrazellulären pH in isolierten, adulten Kardiomyozyten
- Dr. Larissa Fabritz, Dr. Jörg Stypmann: Doppler-echokardiographische Darstellung der Herzmorphologie und Herzfunktion von GC-A-defizienten Mäusen

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Berufungen	Ruf nach Würzburg angenommen	
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine Angaben	0 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc, 1 Stud. HK
Sachmittel 2004	23.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2005 #
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Wird fortgesetzt im SFB 487 in Würzburg
Beteiligte Institutionen	Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Fachgebiet	Kardiovaskuläre Pharmakologie, Physiologie

Anm. der Geschäftsstelle: Das Teilvorhaben wurde aufgrund der Berufung der Projektleiterin nach Würzburg vorzeitig zum Ende 2005 abgeschlossen.

Teilvorhaben The1/068/04

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

G. Theilmeier / H. van Aken

1. Subtraktionshybridisierung zur Identifikation von Triggern für die Myokardfibrose: Wir haben in unseren Vorarbeiten zeigen können, dass Lectindomänen-defiziente Mäuse durch eine verstärkte Leukozytenrekrutierung signifikant größere Infarkte nach transienter Myokardischämie zeigen, was nach 72 Stunden zu einer vermehrten Transkription der mRNA für Kollagen-1 und im weiteren Verlauf zu einer deutlich verstärkten Myokardfibrose mit funktionellen Einbußen führt. Diese Unterschiede sind möglicherweise auf Unterschiede im Transkriptionsprofil zurückzuführen. Wir haben deshalb das Transkriptionsprofil von TMLed/Led-Mäusen mit dem von Wildtyp-Mäusen mittels Repräsentationaler Differenzanalyse verglichen und dabei circa 30 differentiell regulierte Genprodukte identifiziert. Diese gehören in die Bereiche der Signaltransduktion, des kontraktiven Apparates, der Proteinbiosynthese, des zytosolischen Protein-Processings und -Traffickings, sowie des programmierten Zelltodes. Diese Kandidaten werden derzeit gescreent und ihre differentielle Expression durch RT-PCR und auf Proteinebene verifiziert, bevor die funktionelle Analyse einzelner Moleküle und Pathways begonnen werden soll.

2. TMLed-abhängige Inflammation bei der Entwicklung der Nachlast-induzierten linksventrikulären Hypertrophie:

Die hypertensive Herzerkrankung ist eine häufige Ursache für perioperative kardiale Dekompensationen. Thrombomodulin (TM) spielt nicht nur eine Rolle als Thrombin-Inaktivator und Protein C-Aktivator sondern hat durch die Lektin-artige Domäne (LeD) wichtige antiinflammatorische Effekte. Wir untersuchen an TMLed-defizienten Mäusen (TM^{LeD/LeD}), welche Rolle TMLed für das myokardiale Remodelling bei chronischer Nachlasterhöhung durch eine transversale Aortenkonstriktion (TAC) spielt. 7 Tage nach TAC haben TM^{LeD/LeD}-Mäuse im PET größere linksventrikuläre (LV) Volumen-Indizes, was mit der LV/RV-Masse nach 14 Tagen korrespondiert. Echokardiographisch zeigen TM^{LeD/LeD} verglichen mit WT an Tag 14 eine schlechtere LV-Funktion. Der Myozyten-Querschnitt war ebenfalls vergrößert. CD45-positive Leukozyten und Kollagen sind vermehrt im Myokard von TM^{LeD/LeD} nachweisbar. 28 Tage post-operativ unterscheiden sich verringerte EF sowie vergrößerte LV/RV-Masse und Myozytenquerschnitt nicht mehr zwischen den Genotypen, während die Dilatation in den TM^{LeD/LeD} ausgeprägter bleibt. Durch eine Nachlasterhöhung hypertrophieren WT-Mäuse kontinuierlich konzentrisch, während TM^{LeD/LeD} primär dilatieren. Die Lektin-artige Domäne des Thrombomodulins scheint also vor allem in der Frühphase des myokardialen Remodellings bei Nachlasterhöhung in das Remodelling des linken Ventrikels involviert zu sein.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Larmann J, Schmidt C, Gammelin H, Van Aken HK, Frenzel T, Lanckohr C, Lox M, Boese N, Jurk K, Theilmeier G. (2005) Intercellular adhesion molecule-1 inhibition attenuates neurologic and hepatic damage after resuscitation in mice. *Anesthesiology* 103: 1149-55. [IF 4.0]

Bremer C, Ntziachristos V, Weitkamp B, Theilmeier G, Heindel W, Weissleder R. (2005) Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing 'smart' optical probes. *Invest Radiol.* 40: 321-327. [IF 2.3]

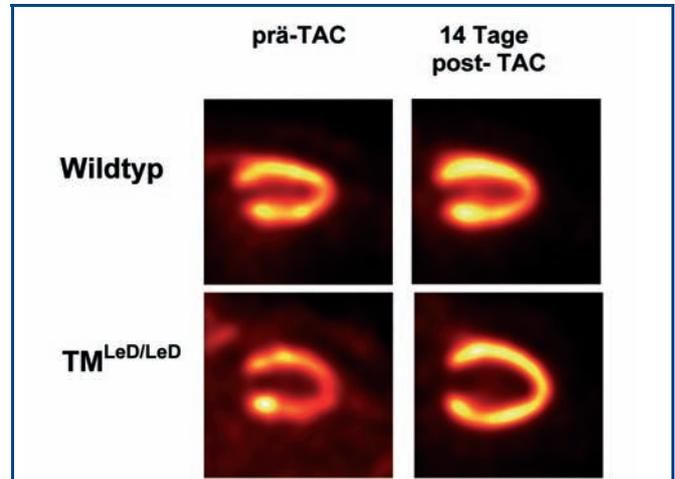


Abbildung 1: LV-Hypertrophie durch Nachlasterhöhung.

TM^{LeD/LeD}-Mäuse zeigen eine dilatative Kardiomyopathie als Reaktion auf eine Nachlasterhöhung durch transversale aortale Konstriktion. Im 18-F-D-Glukose-PET zeigt sich bei der Konturanalyse des linken Ventrikels eine Zunahme der LV-Volumenindizes und ein Anstieg der %-injected-dose-Werte. Diese Daten korrespondieren mit den echokardiographisch erhobenen Daten und den post-mortal ermittelten Herzgewichten. Die durch TAC induzierte LV-Hypertrophie geht mit einer vermehrten Leukozyten-Rekrutierung in das Myokard und einer verstärkten transkriptionellen Aktivierung von Kollagen-1 einher. Eine inflammatorische Komponente einer LV-Hypertrophie ist bislang nicht beschrieben und stellt einen, pathophysiologisch wie therapeutisch, neuen Ansatz dar.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Schmidt C, Theilmeier G, Van Aken H, Korsmeier P, Wirtz SP, Berendes E, Hoffmeier A, Meissner A (2005) Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal Doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth.* 95: 603-10. [IF 2.5]

Schmidt C, Theilmeier G, Van Aken H, Flottmann C, Wirtz SP, Kehl HG, Hoffmeier A, Berendes E (2005) Effective systolic orifice area of the aortic valve: implications for Doppler echocardiographic cardiac output determinations. *Acta Anaesthesiol Scand.* 49: 1135-41. [IF 1.4]

Schmidt C, Hinder F, Van Aken H, Theilmeier G, Bruch C, Wirtz SP, Burkle H, Guhs T, Rothenburger M, Berendes E (2005) The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg.* 100: 1561-9. [IF 2.2]

Kooperationen

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

Stypmann, J. (ZPG 4a) Echokardiographie an transgenen Mäusen.

Bremer, C. (FG3) Entwicklung optischer Imaging-Strategien zur Detektion des Traffickings von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten in infarziertes Myokard.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 656, Z2	34.194 €
Preise 2005	August Wilhelm u. Liselotte Becht-Preis	k.A.

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2005	27.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	> 3 Jahre
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 die Entwicklung der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC)

P. Kirchhof / T Wichter

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

Bisherige Ergebnisse: Heterozygot Plakoglobin-defiziente Mäuse entwickeln im Alter (>40 Wochen) einen Phänotyp der ARVC mit Vergrößerung der rechten Herzkammer (Echo, PET) und rechtsventrikulärer Funktionsstörung (Doppler-Echokardiographie). Zusätzlich besteht im Alter eine Neigung zu spontanen Kamertachykardien im isolierten Herzen nach AV-Block. Jüngere Tiere (12 Wochen und 24 Wochen alt) weisen noch keine Veränderungen auf (kein Unterschied in der rechtsventrikulären Größe und Funktion, keine Neigung zu Arrhythmien). Ausdauertraining scheint die 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 Kamertachykardien in Plakoglobin +/- Tieren wie sie im Spontanverlauf erst im Alter von > 40 Wochen auftritt. Es findet sich

kein Hinweis auf erhöhte Apoptoserate, fibrös-fettigen Umbau der Myozyten oder eine Veränderung der Gen-Expression in betroffenen rechten Ventrikeln. Die wesentliche elektrophysiologische Änderung ist eine Leitungsverzögerung im rechten Ventrikel, die bei alten und bei trainierten transgenen Tieren nachweisbar ist. Auch bei Patienten mit ARVC und Kammerarrhythmien findet sich eine solche Leitungsverzögerung bei rechtsventrikulärer Stimulation. Interessanterweise konnten wir bei 3 Patienten mit ARVC histologisch (Immun-Histochemie) eine erniedrigte Plakoglobin-Expression nachweisen.

Weiteres Vorgehen: Ein Manuskript über die Beobachtungen ist eingereicht. Ein Antrag (DFG-Einzelfverfahren) zur weiteren Untersuchung der pathophysiologischen Faktoren und zur Erprobung einer Behandlung der ARVC durch Vorlast-senkende Eingriffe ist in Vorbereitung. Dieser soll in Anlehnung an den SFB 656 unter Nutzung der dort zur Verfügung stehenden in-vivo-Messmethoden der autonomen Innervation des Herzens gestellt werden. Im Rahmen von Kooperationen wurden funktionelle (Echokardiographie) und elektrophysiologische Messungen an anderen transgenen Modellen der ARVC durchgeführt (Plakophilin-IV-defiziente Maus, Plakophilin-II-defiziente Maus).

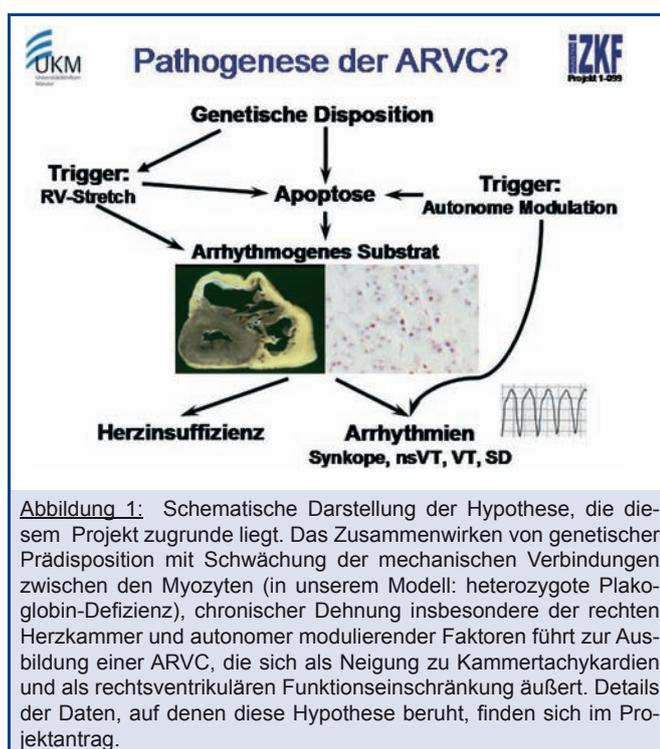


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hypothese, die diesem Projekt zugrunde liegt. Das Zusammenwirken von genetischer Prädisposition mit Schwächung der mechanischen Verbindungen zwischen den Myozyten (in unserem Modell: heterozygote Plakoglobin-Defizienz), chronischer Dehnung insbesondere der rechten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

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Übersichtsartikel aus 2005

Kirchhof P. Cardiovert! - or better wait a little? First systematic evidence that the initial hours of atrial fibrillation are a „special time“ (2005) Heart Rhythm 2: 1330-1331.

Schauerte P, Kirchhof P (2005) Medikamentöse Therapie von Vorhofflimmern. Med Welt 56: 370-77.

Wichter T, Paul M, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, et al. (2005) Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Herz: in press. [IF 1.0]

Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Bocker D, et al. (2005) Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Antiarrhythmic Drugs, Catheter Ablation, or ICD? Herz 30: 91-101. [IF 1.0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Kirchhof P, Fetsch T, Hanrath P, Meinertz T, Steinbeck G, Lehmann W, et al (2005) Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion—rationale and design of the Flecainide Short-Long (Flec-SL) trial. Am Heart J 150: 899. [IF 3.7]

Kirchhof P, Mönnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, et al. (2005) A trial of self-adhesive patch electrodes and handheld paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBIPAPA). *Eur H J* 26: 1292-7 [IF 6.2]

Kirchhof P, Engelen M, Franz M, Wasmer K, Ribbing M, Breithardt G, et al. (2005) Electrophysiological effects of flecainide and sotalol in the human atrium during persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 100: 112-120 [IF 3.0]

Schulze-Bahr E, Kirchhof P, Eckardt L, Bertrand J, Breithardt G (2005) Gender differences in cardiac arrhythmias. *Herz* 30: 390-400 [IF 1.0]

Kooperationen

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

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

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

Kooperation mit Professor Ludwig Thierfelder, Charité Universitätsmedizin (Max Delbrück Centrum und Standort Berlin-Buch) bei der Untersuchung weiterer transgener Modelle der ARVC.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse, Gesamtsumme	363.236 €
Preise 2005	Sibylle Hahne-Preis der WWU Münster (Kirchhof)	N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT IVb
Sachmittel 2004	19.400 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Mind. 5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Med. Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie und Angiologie
Fachgebiet	Kardiologie

Teilvorhaben Bo1/101/04

Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5

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

Ziel dieses Projektes ist es, die physiologische und pathophysiologische Funktion der Serin/Threonin-Proteinphosphatase Typ 5 (PP5) im Herzen besser zu verstehen.

Dazu werden Untersuchungen an transgenen PP5-überexprimierenden Mäusen und an explantierten menschlichen Herzen durchgeführt. 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.

Während die Funktion von linken und rechten Vorhöfen PP5-transgener Mäuse unverändert war, zeigten echokardiographische Untersuchungen eine linksventrikuläre Dilatation und verminderte Kontraktilität bei transgenen Tieren. Invasive Blutdruckmessungen haben diese Ergebnisse bestätigt. Unter Ruhebedingungen waren zwar der maximale linksventrikuläre Druck, sowie die Druckanstiegs- als auch die Druckabfallsgeschwindigkeit unverändert im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen, aber die Antwort auf eine β -adrenerge Stimulation (500 μ g/kg

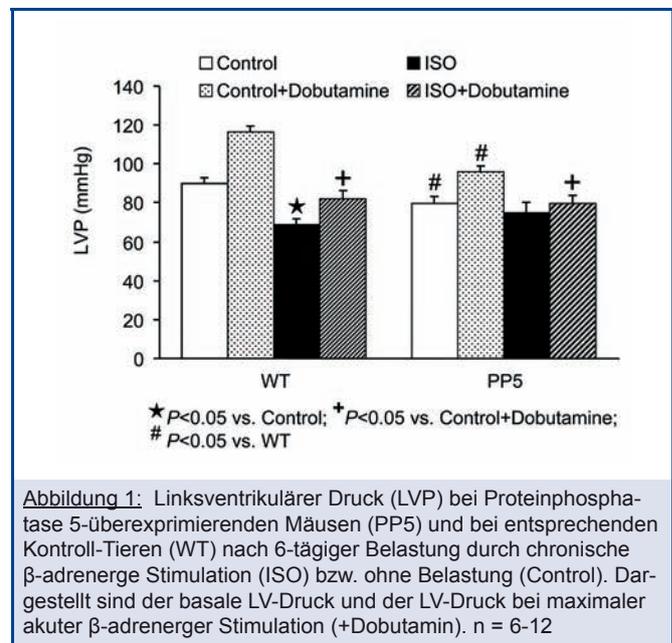


Abbildung 1: Linksventrikulärer Druck (LVP) bei Proteinphosphatase 5-überexprimierenden Mäusen (PP5) und bei entsprechenden Kontroll-Tieren (WT) nach 6-tägiger Belastung durch chronische β -adrenerge Stimulation (ISO) bzw. ohne Belastung (Control). Dargestellt sind der basale LV-Druck und der LV-Druck bei maximaler akuter β -adrenerger Stimulation (+Dobutamin). n = 6-12

Dobutamin i.v.) war signifikant vermindert. Um die Bedeutung der PP5 für die Antwort auf Belastung zu untersuchen, wurden transgene und Wildtyp-Mäuse einer chronischen β -adrenergen Stimulation (Isoprenalin-Infusion mittels osmotischer Minipumpen) ausgesetzt. Erste Auswertungen dieser Versuchsreihen haben eine verminderte Kontraktilität und β -adrenerge Stimulierbarkeit nach Belastung bei Wildtyp- und transgenen Tieren ergeben. Interessanterweise war die Kontraktilität von Wildtyp- und transgenen Mäusen auf das gleiche Niveau

verringert (Abbildung 1). Somit scheint die PP5-Überexpression die negativen Auswirkungen einer chronischen β -adrenergen Belastung abgeschwächt zu haben, was eventuell auf die verringerte β -adrenerge Stimulierbarkeit PP5-transgener Herzen zurückzuführen ist.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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. [IF 6.5]

Weber T, Neumann J, Meissner A, Grosse Hartlage M, Van Aken H, Hanske G, Schmitz W, Boknik P. (2005) Reduced serine-16 and threonine-17 phospholamban phosphorylation in stunning of conscious dogs. No evidence for any involvement of protein kinase A or protein phosphatases. *Basic Res Cardiol* [Epub ahead of print]. [IF 3.0]

Kirchhefer U, Baba HA, Boknik P, Breeden KM, Mavila N, Bruchert N, Justus I, Matus M, Schmitz W, Depaoli-Roach AA, Neumann J. (2005) Enhanced cardiac function in mice overexpressing protein phosphatase Inhibitor-2. *Cardiovasc Res* 68: 98-108. [IF 5.2]

Minin EA, Buchwalow IB, Wellner M, Palmes D, Spiegel HU, Neumann J, Boecker W, Herbst H. (2005) L-arginine-NO-cGMP signaling following acute liver injury in the rat, *Exp Toxicol Pathol* 57: 161-171. [IF 0.6]

Vahlhaus C, Neumann J, Lüss H, Wenzelburger F, Tjan TD, Hammel D, Scheld HH, Schmitz W, Breithardt G, Wichter T (2005) Ischemic preconditioning by unstable angina reduces the release of CK-MB following CABG and stimulates left ventricular HSP-72 protein expression. *J Card Surg* 20: 412-419. [IF 0.2]

Buchwalow IB, Minin EA, Samoilova VE, Boecker W, Wellner W, Schmitz W, Neumann J, Punkt K (2005) Compartmentalization of NO signalling cascade in skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 330: 615-621. [IF 2.9]

Kooperationen

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

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten Dissertationen Habilitationen	- - 1
Berufungen	C4 Halle/Wittenberg #	1
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise		-

IZKF Förderung

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

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

2. Schwerpunkt 2 – Molekulare Aspekte der Entzündung

Teilvorhaben Schae2/002/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Pathogenetische Bedeutung von Proteoglycanen bei Glomerulosklerose und obstruktiver Nephropathie

L. Schaefer / R. M. Schaefer / F. G. 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. Bei experimentellen Nieren-Erkrankungen in *Decorin*- bzw. *Biglycan*-defizienten Mäusen konnten wir zeigen, dass die Beeinflussung der renalen Inflammation und Fibrose durch diese Proteoglycane auch durch TGF- β -unabhängige Mechanismen bedingt ist. Dabei fanden wir, dass beide Proteoglycane die Synthese (Fibrillin-1) und den Turnover (Kollagen I) von Matrix-Komponenten beeinflussen, die Expression und Aktivität von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (TNF- α , IGF-I) regulieren sowie als direkte Rezeptor-vermittelte Signale die Proliferation, Differenzierung, Apoptose, Adhäsion und Migration renaler Zellen modulieren. Trotz struktureller Ähnlichkeiten sind die Signalübertragungswege von Decorin und Biglycan und damit die biologischen Effekte unterschiedlich. Decorin aktiviert durch Bindung und Phosphorylierung des IGF-I Rezeptors Akt/PKB und p21^{WAF1/CIP1} und beeinflusst hierdurch die Apoptose von Endothel- und tubulären Epithelzellen. Das *Biglycan*-Gen ist NO-reguliert und inhibiert die Adhäsion und Proliferation von Mesangialzellen der Niere.

Der wichtigste Befund unserer Untersuchungen war der Nachweis, dass eine mesangiale oder tubuloepitheliale Überexpression von Biglycan mit einer gesteigerten Infiltration von Makrophagen verbunden ist, dieser aber zeitlich vorausgeht. Hinsichtlich der zugrundeliegenden Mechanismen konnten wir zeigen, dass: 1) Biglycan ein endogener Ligand für TLR4 und TLR2 in Makrophagen ist und durch Aktivierung von MyD88, Erk1/2 und p38 MAP Kinasen sowie NF- κ B die Expression von TNF- α und MIP-2 stimuliert. Die biologische Relevanz dieses Befundes konnte *in vivo* am Modell einer LPS- (TLR4-abhängigen) bzw. Zymosan-induzierten (TLR2-abhängigen) Sepsis gezeigt werden. Diese Ergebnisse weisen auf eine bislang nicht bekannte, allgemeine Bedeutung von Biglycan bei angeborenen Immunitätsreaktionen einschließlich inflammatorischer Prozesse hin. Darüber hinaus betreffen Syndecan-4-spezifische Effekte die TGF- β 1-abhängige Differenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 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]

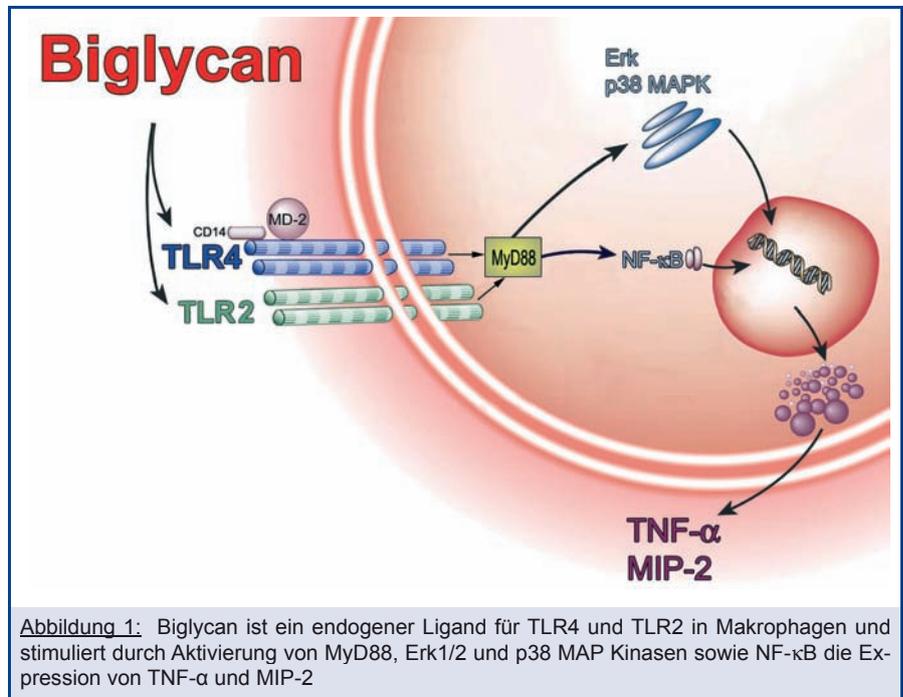


Abbildung 1: Biglycan ist ein endogener Ligand für TLR4 und TLR2 in Makrophagen und stimuliert durch Aktivierung von MyD88, Erk1/2 und p38 MAP Kinasen sowie NF- κ B die Expression von TNF- α und MIP-2

Schönherr E, Sunderkötter C, Schaefer L, Thanos S, Grässel S, Robenek H, Oldberg A, Iozzo R-V, 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* 280: 15767-15772. [IF 6.5]

Seidler DG, Schaefer L, Robenek H, Iozzo RV, Kresse H, Schönherr E (2005) A three-dimensional fibroblast cell culture model to study the role of decorin in an *in vivo*-like situation. *Biochem Biophys Res Commun* 332: 1162-1170. [IF 2.8]

Beck KF, Güder G, Schaefer L, Pleskova M, Babelova A, Behrens MH, Mihalik D, Beck M, Schaefer RM, Pfeilschifter J (2005) Nitric oxide upregulates induction of Platelet-derived growth factor receptor- α expression in rat renal mesangial cells and in anti-THY-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 16: 1948-1957. [IF 6.6]

Schaefer L, Babelova A, Kiss E, Hausser H-J, Baliaova M, Krzyzankova M, Marsch G, Mihalik D, Götte M, Young MF, Malle E, Schaefer RM, Gröne H-J (2005) The matrix component biglycan promotes is proinflammatory and signals through Toll-like receptor-4 and -2 in macrophages. *J Clin Invest* 115: 2223-2233. [IF 14.3]

Wahab NA[#], Schaefer L[#], Weston BS, Yiannikouris O, Wright A, Babelova A, Schaefer RM, Mason RM (2005) Glomerular expression of TSP-1, TGF- β and CTGF at different stages of diabetic nephropathy and their interdependent roles in mesangial response to diabetic stimuli. *Diabetologia* 48: 2650-2660. [IF 5.6]

[#] These authors made an equal contribution to the work reported in this paper.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Heeg MHJ, Koziolk 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* 68: 96-109. [IF 2.6]

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 3.8]

Schmidt A, Echtermeyer F, Alozie A, Brands K, Buddecke E (2005) Plasmin- and thrombin-accelerated shedding of syndecan-4 ectodomain generates cleavage sites at Lys(114)-Arg(115) and Lys(129)-Val(130)bonds. *J Biol Chem* 280: 34441-34446. [IF 6.5]

Kooperationen

- Prof. Pavenstädt, Einfluss von BGN auf die Podozyten;
- Prof. Bruckner, Interaktion von DCN und BGN mit Matrix-Suprastrukturen;
- Prof. Roth, Analyse von tubulointerstitiellen Makrophagen bei Ureterligatur;
- PD Sinha, Funktion von Syndecanen bei Adhäsionsmechanismen von *Staphylococcus aureus*;
- Prof. Steinhoff, Rolle von Syndecan-4 in Hautfibroblasten bei der Narbenbildung;
- PD Theilmeier, Einfluss von Syndecan-4 auf Zelldifferenzierung und Fibrose nach Herzinfarkt

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	5
	Habilitationen	-
Berufungen	Ruf nach Frankfurt	1
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 492, B10 und B12	67.872 €
		38.481 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung	
Personal	2 BAT IIa/2, 1 Stud. HK
Sachmittel 2005	25.000 €
Förderdauer	6/2004 - 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

Teilvorhaben Vest2/006/04

Die Funktion von CD99 bei transendothelialer Migration und Extravasation von Leukozyten

D. Vestweber

Ziel des Projektes ist es, die molekularen Mechanismen der transendothelialen Migration (Diapedese) von Leukozyten *in vivo* besser zu verstehen. Dabei konzentrieren wir uns auf endotheliale Proteine, die beim Hindurchtreten von Leukozyten durch den Endothelverband eine Rolle spielen. Im Verlauf des hier dargestellten Projekts haben wir das Maus Homologe des menschlichen CD99 kloniert, das bis dato noch nicht beschrieben war. Für humanes CD99 war *in vitro* gezeigt worden, dass es an der transendothelialen Migration von Monozyten durch eine aus HUVEC Zellen gebildete Zellschicht beteiligt ist. Es ist sowohl auf Leukozyten als auch auf Endothelzellen zu finden. Wir konnten für Maus CD99 zeigen, dass polyklonale Ak gegen dieses Protein die Diapedese von aktivierten T-Zellen durch die Zellschicht kultivierter Maus Endotheliumzellen blockiert. Mit Hilfe dieser Antikörper konnten wir erstmals zeigen, dass CD99 auch *in vivo* für die Extravasation von Leukozyten relevant ist, u.z. konnten wir dies für die Einwanderung von T-Lymphozyten in entzündete Areale der Haut zeigen (Kontakt-

hypersensitivitätsassay). Wir haben nun eine ganze Reihe von monoklonalen Antikörpern (mAk) gegen Maus CD99 hergestellt. Dazu wurde ein Maus CD99-Fc Fusionsprotein konstruiert, das zur Immunisierung von Ratten und zum ELISA-Testen der Hybridomaüberstände benutzt wurde. Drei dieser mAk sind in der Lage, gemeinsam die Funktion von CD99 in der Diapedese zu blockieren. Außerdem haben wir die Relevanz von CD99 für die Extravasation von neutrophilen Granulozyten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* getestet. In einem durch Thioglycollat induzierten Peritonitis-Modell konnten wir zeigen dass Antikörper gegen CD99 die Einwanderung neutrophiler Granulozyten inhibiert. Obwohl CD99 in der Lage ist, die homotypische Zellaggregation von CD99-transfizierten Zellen zu vermitteln, sind auch andere Funktionsweisen von CD99 denkbar, die die Leukozytenextravasation vermitteln. So konnten monomere Fab Fragmente gegen CD99 die Diapedese von Lymphozyten nur stören, wenn sie durch sekundäre Ak kreuzvenetzt wurden,

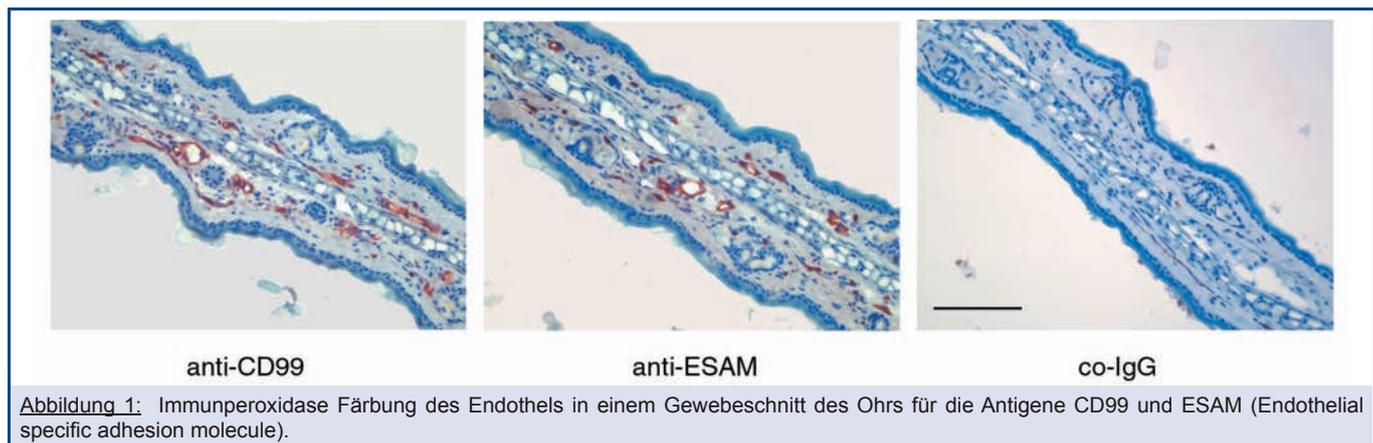


Abbildung 1: Immunperoxidase Färbung des Endothels in einem Gewebeschnitt des Ohrs für die Antigene CD99 und ESAM (Endothelial specific adhesion molecule).

während dimere F(ab)₂ gegen CD99 allein blockierend wirkten. Dies könnte ein Hinweis auf signalling Funktionen von CD99 sein. Inhibition der Expression von CD99 durch RNAi führte ebenfalls zur Blockade der Diapedese. Dies zeigt, dass CD99 in der Tat notwendig ist für den Diapedese Prozess.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Die genomische Struktur des CD99 Gens muss Sequenzen enthalten, die einer Klonierung kaum zugänglich sind. Trotz intensiver Suche in zahlreichen Genbanken konnten genomische Sequenzen nicht kloniert werden. Erst kürzlich wurde dann von einer koreanischen Gruppe eine Sequenz publiziert, die die Exons von CD99 abdeckt, allerdings ist diese Sequenz nur etwa 4 kb lang und nicht ausreichend für ein Konstrukt zur Gendelektion. Flankierende Sequenzen sind bisher in keiner Datenbank weltweit vorhanden. Auf Grund dieser Probleme kompliziert sich die Strategie, gendefiziente Mäuse für CD99 herzustellen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Buddenkotte J, Stroth 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. [IF 4.2]

Baumeister, U, Funke, R, Ebnet, K, Vorschmitt, H, Koch, S, Vestweber, D (2005) Association of Csk to VE-cadherin and inhibition of cell proliferation. *EMBO J.* 24: 1686-1695. [IF 10.5]

Dorner AA, Wegmann F, Butz S, Wolburg-Buchholz K, Wolburg H, Mack A, Nasdala I, August B, Westermann J, Rathjen FG, Vestweber D (2005) Coxsackievirus-Adenovirus-Receptor (CAR) is essential for early embryonic cardiac development. *J. Cell Sci.* 118:3509-3521. [IF 6.9]

Engelhardt B, Kempe B, Merfeld-Clauss S, Laschinger M, Furie B, Wild MK, Vestweber D (2005) P-Selectin Glycoprotein Ligand 1 Is Not Required for the Development of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in SJL and C57BL/6 Mice. *J. Immunol.* 175:1267-75. [IF 6.5]

Langer H, May AE, Daub K, Heinzmann U, Lang P, Schumm M, Vestweber D, Massberg S, Schönberger T, Pfisterer I, Hatzopoulos AK, Gawaz M. (2005) Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. *Circ Res* (Epub ahead of print). [IF 10.0]

Matsubara A, Iwama A, Yamada, Y, Yamazaki S, Furuta C, Hirasawa R, Morita Y, Osawa M, Motohashi T, Eto K, Ema H, Kitamura T, Vestweber D, Nakauchi H. (2005) Expression of Endomucin, a CD34-like sialomucin, marks definitive hematopoietic stem cells from their development through life. *J. Exp. Med.* 118: 3509-3521. [IF 14.6]

Kooperationen

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

Interaktion mit der Gruppe Steinhoff (Stei2/103/04) auf dem Gebiet der Induktion von Zelladhäsionsmolekülen durch Proteinase aktivierbare Rezeptoren (PAR).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse SFB-Projekte	218.675 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BATIIa
Sachmittel 2005	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 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 Identifikation von intrazellulären Targetproteinen ist Ziel des Projektes. Dafür soll unter anderem die innovative TAP (tandem affinity purification)-tag Strategie eingesetzt werden.

In ersten Experimenten konnte ausgeschlossen werden, dass die S100A8/A9 Proteine eine Rolle bei dem Calcium vermittelten Signalweg in myeloiden Zellen spielt (Nacken et al., 2004). Weiterhin konnten wir eine Assoziation der S100A8/A9 nicht jedoch des S100A12 Proteins an sogenannte lipid rafts zeigen (Nacken et al., 2004). Die Identifizierung von Interaktionspartnern der beiden S100 Proteine in diesen Membranstrukturen mit Hilfe von chemischen Crosslinkern gelang leider nicht.

Die für die TAP-Tag Strategie notwendigen Expressionsvektoren konnten konstruiert werden. Dabei mussten wir jedoch

feststellen, dass Konstrukte mit dem MSV Promotoren eine sehr schwache Expression in HEK Zellen zeigten. Es erwies sich als notwendig, den starken CMV Promoter für die Expression zu nutzen. Außerdem konnte nur das C-terminal fusionierte S100A9 von TEV abgespalten werden. Wir konnten die epitheliale Carcinomzelllinie MCF-7 als eine S100A8/A9 exprimierende Zelllinie identifizieren, die für unsere Experimente gut geeignet ist. Wir stellten MCF-7 Klone her, die das TAP-Tag-S100A9 und das wt S100A8 überexprimieren. Nach Aufzucht genügender Zellmengen konnte mittels der Affinitätschromatographie das interagierende S100A8 gereinigt werden. Damit scheint sich das Konstrukt wie das wt S100A9 zu verhalten. Weitere Arbeiten sind im Gange.

In biochemischen Experimenten mit myeloiden Zellen konnte das p67phox und rac2 Protein (Kerkhoff et al., 2005), die beide zum NADPH-Oxidase-Komplex gehören, als S100A9/A9 interagierende Partner in myeloiden Zellen identifiziert werden. Beide Proteine sind jedoch in Brustkrebszellen nicht vorhanden. Weiterhin bindet das S100A8/9 an Tubulin und modu-

liert dadurch deren Polymerisation (Vogl et al., 2005). Beide Beobachtungen wurden funktionell untermauert.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Aufgrund aktueller Publikationen und eigener Arbeiten hat sich der Schwerpunkt unserer Arbeiten von der myeloiden Seite der S100A8/A9 Forschung zur epithelialen hingewendet. Wir identifizierten zwei weitere epitheliale Brustkrebszelllinien, die die beiden S100 Proteine z.T. stark exprimierten. Die Expression in diesen Zellen ist mit TNF-alpha hochregulierbar. Eine die wt S100A8/A9 Proteine überexprimierende MCF-7 Zelle hat eine erhöhte Neigung zur Apoptose. Da diese Phänomene uns bei der Aufklärung der Funktion der beiden Proteine neue Erkenntnisse liefern können, sind sie zusätzlich in den Focus unserer Arbeit gerückt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Nacken W, Mooren FC, Manitz MP, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C. (2005) S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 1241-1253. [IF 3.6]

Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J. (2005) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. *FASEB J* 19: 467-469. [IF 6.8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Temchura VV, Frericks M, Nacken W, Esser C. (2005) Role of the aryl hydrocarbon receptor in thymocyte emigration in vivo. *Eur J Immunol* 35: 2738-47. [IF 5.0]

Kooperationen

Loser / Beissert (Lo2/065/04): Die beiden S100A8/A9 Proteine sind in entzündlichen Veränderungen der Haut z.T. massiv exprimiert. Die Gruppe Loser/Beissert hat transgene Mausmodelle, bei deren pathologische Veränderungen der Haut auftreten und bei denen S100A8/A9 offensichtlich eine Rolle spielt.

Mit den Gruppen Roth (Ro2/012/06), Föll / Viemann (Fö2/005/06) und Ludwig (Lud2/032/06) besteht eine enge Zusammenarbeit in technischen und wissenschaftlichen Fragen, die auch in Publikationen im Berichtszeitraum dokumentiert ist (siehe: Vogl et al., 2005).

Ebenso wird eng mit der Gruppe Kerkhoff (Ker3/086/04) bei der Entschlüsselung der S100A8/A9 Funktion zusammengearbeitet (siehe: Kerkhoff et al., 2005; Nacken et al., 2004).

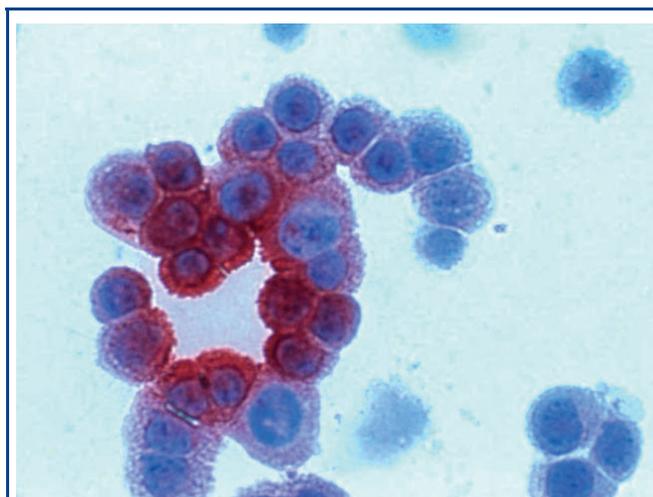


Abbildung 1: Immunzytochemische Färbung der Brustkrebszelllinie MCF-7 mit dem antiS100A8 Antikörper.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2005	15.200 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Weitere 3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut f. Experimentelle Dermatologie
Fachgebiet	Molekulare Medizin

Teilvorhaben Kess2/023/04

Hämatopoetische und endotheliale Stammzellen als Zielstruktur für Therapiestrategien bei malignen Tumoren

T. Kessler / R. M. Mesters

Die Rekrutierung von hämatopoetischen Stammzellen (HSC) und endothelialen Vorläuferzellen (EPC) aus Knochenmark und peripherem Blut spielt eine bedeutsame Rolle für die pathologische Gefäßneubildung im erwachsenen Organismus. Aktivierung, Proliferation und Migration der HSC/EPCs werden durch Faktoren vermittelt, die häufig konstitutiv durch Tumorzellen produziert werden. Im Tumor nehmen EPCs aktiv an der Neubildung von Gefäßen (Neoangiogenese) teil und offerieren damit einen viel versprechenden therapeutischen Ansatz, EPCs als autologe Vektoren einer Gentherapie zu verwenden und so anti-angiogene, bzw. Tumor inhibierende Substanzen zielgerichtet in den Tumor zu bringen.

Im Hinblick darauf soll in diesem Projekt zunächst das Ausmaß der Beteiligung humaner EPCs an der Tumorangio-genese in

einem Mausmodell untersucht werden.

CD34⁺/CD133⁺ EPCs aus G-CSF-mobilisiertem peripheren Blut freiwilliger Spender wurden mittels magnetischer Kügelchen isoliert und unter ausgewählten Bedingungen expandiert. Die einsetzende Differenzierung der EPCs in die endotheliale Lineage und die Expression spezifischer endothelialer Marker wurden durch RT-PCR und Immunfluoreszenz nachgewiesen.

Vor der Transplantation in Tumor tragende Nacktmäuse wurden die EPCs mit lipophilen Fluoreszenzmarkern (Dialkylkarbozyanine, z.B. DiR) und/oder Eisenoxid-Nanopartikeln in vivo markiert. Während DiR durch Near Infrared Fluorescence (NIRF) Imaging und Fluoreszenzmolekulartomographie (FMT) nachgewiesen werden kann, dient die Markierung mit Eisen

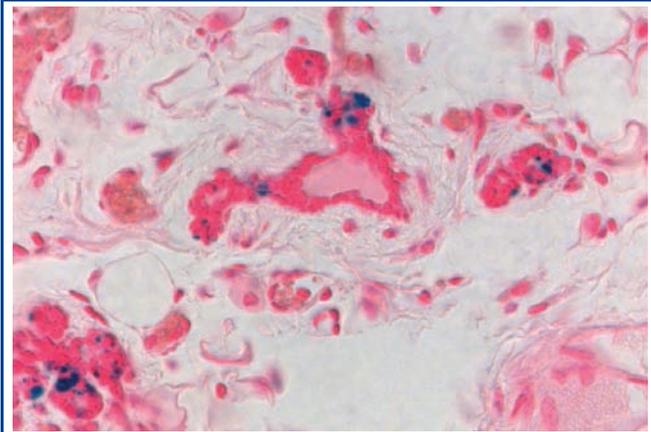


Abbildung 1: Mikroskopische Aufnahme eines Maus implantierten humanen M21-Tumors (400x). Transplantierte Eisen markierte humane EPCs werden durch Berliner Blau angefärbt und sind lokalisiert in den Tumorgefäßen.

der Darstellung im Magnetresonanztomographen (MRT). Die Untersuchung der Maus in periodischen Abständen nach der intravenösen Transplantation mit markierten EPCs zeigte, einsetzend 24 Stunden nach Gabe, starke Signale in Leber, Milz und Knochenmark. Im MRT konnte die Ansiedelung der Eisen markierten EPCs im Tumor nachgewiesen werden. Die spezifische Inkorporation humaner EPCs in Tumorgefäße wurde außerdem durch die histochemische Anfärbung der eisenhaltigen EPCs im explantierten Tumor bestätigt (Abbildung 1). Die Resultate demonstrieren, daß humane EPCs in vitro expandiert und in funktionell aktive endotheliale Zellen differenziert werden können. Weiterhin wurde die Beteiligung von exogen zugeführten humanen EPCs an der Tumorangio-genese im Mausmodell dargestellt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Kessler T, Bieker R, Padro T, Schwöppe C, Persigehl T, Bremer C, Kreuter M, Berdel WE, Mesters RM. (2005) Inhibition of tumor growth by RGD peptide-directed delivery of truncated tissuefactor to the tumor vasculature. Clin Cancer Res 11: 6317-24. [IF 5.6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Bisping G, Kropff M, Wenning D, Dreyer B, Bessonov S, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Stelljes M, Scheffold C, Muller-Tidow C, Liebisch P, Lang N, Tchinda J, Serve HL, Mesters RM, Berdel WE, Kienast J. (2005) Targeting receptor kinases by a novel indolinone derivative in multiple myeloma: abrogation of stroma-derived interleukin-6 secretion and induction of apoptosis in cytogenetically defined subgroups. Blood (Epub ahead of print). [IF 9.8]

Kreuter M, Retzlaff S, Enser-Weis U, Berdel WE, Mesters RM. (2005) Acquired haemophilia in a patient with gram-negative urosepsis and bladder cancer. Haemophilia 11:181-5. [IF 2.1]

Kooperationen

Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe molekulare Bildgebung von Prof. Dr. Bremer für das Imaging antivaskulärer Therapiestrategien.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, ME 950/3-2	116.470 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2005	20.200 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5-6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Hämatologie, Onkologie

Teilvorhaben Fö2/026/04 - SCHLUSSBERICHT

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 exprimierten Multiligand-Rezeptor RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) bindet. Für S100A12 wurden eindeutige pro-inflammatorische Effekte und eine deutliche chemotaktische Wirkung auf Leukozyten beschrieben. Die genauen Mechanismen dieser S100A12-Wirkungen sind bis heute unbekannt. Zweck des vorliegenden Projektes war einerseits die weitere Aufklärung der direkten pro-inflammatorischen Effekte von S100A12. Zum anderen wurden die klinischen Studien zur Eignung von S100A12 als Serummarker für chronisch entzündliche Erkrankungen, insbesondere der Juvenilen Idiopathischen Arthritis

(JIA), fortgesetzt.

Der Arbeitsplan des experimentellen Teiles umfasst die zellbiologische Charakterisierung der S100A12-induzierten proinflammatorischen Effekte unter besonderer Berücksichtigung der Interaktion mit RAGE auf Leukozyten und Chondrozyten. Wir haben durch spezifische Blockade einzelner Schlüsselfaktoren mittels spezifischer Inhibitoren Signalwege aufgeklärt, die bei dieser induzierbaren Sezernierung eine Rolle spielen. Die Bindung von S100A12 an den Rezeptor RAGE wurde charakterisiert. Der direkte Einfluss auf die transendotheliale Migration von Leukozyten wurde mit Hilfe von Transwell-Filtern und einem Zweikammer-Modell analysiert. Außerdem wurde die durch S100A12 stimulierte Sekretion verschiedener Zytokine/Chemokine durch Leukozyten untersucht. In einem weiteren Ansatz zur Aufklärung der pathophysiologischen Effekte von S100A12 in Arthritiden wurden Effekte in Kulturmodellen

mit Chondrozyten untersucht. Schließlich wurde die differentielle Genexpression für einzelne Chemokine/ Cytokine, Adhäsionsmoleküle, oder Zellkontaktproteine im S100A12-stimulierten mononukleären Leukozyten bzw. in Chondrozyten mittels RT-PCR bestätigt. Im klinisch orientierten Teil haben wir weiterhin gezeigt, dass erhöhte S100A12-Serumkonzentrationen lokale, synoviale Entzündungen anzeigen können, die keine sonstigen erkennbaren Krankheitszeichen verursachen. Das Projekt konnte zum Beginn des Jahres 2006 erfolgreich in eine externe Förderung durch die DFG überführt werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Yeh 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. [IF 3.1]

Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmelting 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: 1286-95. [IF 7.2]

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: 311-6. [IF 4.9]

Übersichtsartikel seit 2004

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. [IF 2.0]

Foell D, Roth J. (2004) Pro-inflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 50: 3762-71. [IF 7.4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Kruihof E, Baeten D, De Rycke L, Vandooen B, Foell D, Roth J, Cañete JD, Boots AM, Veys EM, De Keyser F (2005) Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7: 569-580. [IF 4.6]

Srikrishna G, Turovskaya O, Shaikh R, Newlin R, Foell D, Murch S, Kronenberg M, Freeze HH (2005) Carboxylated Glycans Mediate Colitis Through Activation of NF-κB. *J Immunol* 175: 5412-22. [IF 6.5]

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 proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 105: 2955-62. [IF 9.8]

De Rycke L, Baeten D, Foell D, Kruihof E, Veys EM, Roth J, De Keyser F (2005) Differential expression and response to anti-TNFalpha treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in autoimmune arthritis. *J Pathol* 206: 17-27. [IF 5.3]

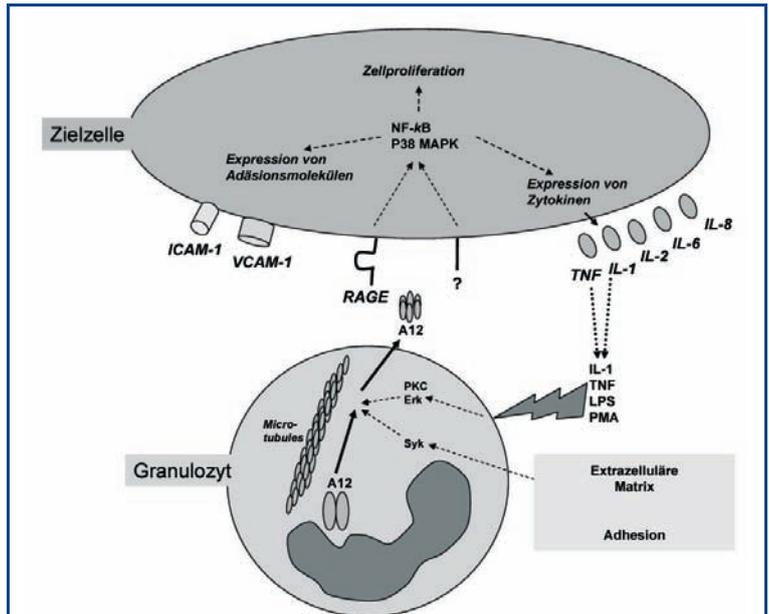


Abbildung 1: Pro-inflammatorische Effekte von S100A12

S100A12 fehlt eine Signalsequenz für den Transport durch das Endoplasmatische Retikulum bzw. den Golgi-Apparat. Es wird über einen alternativen Sekretionsmechanismus freigesetzt. Die Sekretion ist abhängig von intakten Mikrotubuli und Protein Kinase C (PKC). Freigesetztes S100A12 bildet Hexamere und bindet an den Rezeptor for Advanced Glycation End products (RAGE) und möglicherweise andere Rezeptoren auf Zielzellen, wodurch Leukozyten aktiviert werden.

Frosch M, Metze D, Foell D, Vogl T, Sorg C, Sunderkotter C, Roth J (2005) Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Exp Dermatol* 14: 259-65. [IF 1.7]

Feldmann R, Weglage J, Roth J, Foell D, Frosch M (2005) Systemic juvenile idiopathic arthritis: Cognitive function and social adjustment in children and adolescents. *Ann Neurol* 58: 605-9. [IF 8.1]

Kooperationen

- 1) Institut für Experimentelle Dermatologie, Leiter Prof. Dr. Roth: Signaltransduktion in Monozyten und Granulozyten.
- 2) Institut für Medizinische Biochemie, ZMBE, Leiter Prof. Dr. Gerke: Calcium-abhängige Signaltransduktion in Granulozyten.
- 3) 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 (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Broad Medical Res. Progr., IBD-0076	72.347 €
Preise 2005	Forschungspreis „Exp. Rheumatologie“	N.D.

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2005	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	voraussichtlich bis 2009
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Allg. Kinderheilkunde
Fachgebiet	Pädiatrie, Rheumatologie

Teilvorhaben Re2/033/04 - **SCHLUSSBERICHT****Aktivierung und Regulation des Formylpeptid-Rezeptors durch exogene und endogene Liganden**

U. Rescher / V. Gerke

Formylpeptidrezeptoren (FPRs), eine Subklasse G-Protein-gekoppelter Chemotaxisrezeptoren, werden in erster Linie auf Granulozyten und Monozyten exprimiert und vermitteln die gerichtete Extravasation von Leukozyten an Orten bakterieller Infektionen. Wir konnten ein N-terminales Peptid aus dem Ca²⁺/Lipid-bindenden Protein Annexin1 (Anx1) als endogenen Liganden der Formylpeptidrezeptor-Familie identifizieren, das Granulozyten gegenüber fMLF desensitiviert, ihre transendotheliale Migration hemmt und so anti-inflammatorisch wirkt. Da wir mit dem Annexin1-Peptid auch die bis zu 80% homologen weiteren Formylpeptid-Rezeptoren FPRL1 und FPRL2, die allerdings abweichende Affinitäten gegenüber fMLF zeigen, funktionell aktivieren konnten, sollten die im Projekt erzielten Ergebnisse nicht nur Aufschluß über neue Agonisten der bislang weniger charakterisierten Rezeptoren FPRL1 und FPRL2 geben, sondern auch ein umfassenderes Bild zur Bedeutung dieser Formylpeptid-Rezeptoren im entzündlichen Geschehen sowie wichtige Erkenntnisse zum pharmakologischen Nutzen von Annexin1 liefern.

Basierend auf den Vorarbeiten des IZKF-Projekts C22 wurde in diesem Fortsetzungsantrag die mechanistische Grundlage der Anx1-vermittelten Rezeptor-Desensitivierung durch Analyse der intrazellulären Signalwege und der Endozytose sowie Resensitivierung des Rezeptors nach Agonist-Aktivierung weiter aufgeklärt. Zusammenfassend zeigen die bislang untersuchten Agonist-induzierten Signalwege ein für Annexin 1 im Vergleich zu fMLF unterschiedliches Wirkprofil, das Annexin 1 als partiellen Agonisten der FPR-Familie charakterisiert. Die begonnene Analyse der Veränderung im Genexpressionsmuster Anx1-stimulierter Monozyten durch Micro-Arrays (gene chips) wurde im Projekt abgeschlossen und ergab eine komplexes Bild der Anx1-vermittelten transkriptionellen Regulation, wobei die Bereiche „Apoptose“ und „Entzündung“ signifikant überrepräsentiert erschienen.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 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 3.8]

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 4.8]

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 6.5]

Übersichtsartikel seit 2004

Rescher U, Gerke V (2004) Annexins – unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci* 117: 2631-2639. [IF 6.9]

Hayes MJ, Rescher U, Gerke V, Moss SE (2004) Annexin-actin interactions. *Traffic* 5: 571-576. [IF 7.2]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Tatenhorst L, Rescher U, Gerke V, Paulus W (2005) Knockdown of annexin 2 decreases migration of human glioma cells in vitro. *Neuropathol Appl Neurobiol*, in press. [IF 3.4]

Viemann, D., Strey, A., Janning, A., Jurk, K., Klimmek, K., Vogl, T., Hirono, K., Ichida, F., Foell, D., Kehrel, B., Gerke, V., Sorg, C. and Roth, J. (2005) Myeloid-related protein 8 and 14 induce a specific in-

flammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 105: 2955-2962. [IF 9.8]

Chasserot-Golaz, Vitale, N., Umbracht-Jenck, D., Knight, D., Gerke, V. and Bader, M.-F. (2005) Annexin 2 promotes the formation of lipid micro-domains required for calcium-regulated exocytosis of dense-core vesicles. *Mol. Biol. Cell* 16: 1108-1119. [IF 7.5]

Hackmann, K., Markoff, A., Qian, F., Bogdanova, N., Germino, G.G., Pennekamp, P., Dworniczak, B., Horst, J. and Gerke, V. (2005) A splice form of polycystin-2, lacking exon 7, does not interact with polycystin-1. *Hum. Mol. Genet.* 14: 3249-3262. [IF 7.8]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	4
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse SFB-Projekte	229.039 €
	DFG, GE 514/5-1	37.605 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	2 BAT IIa/2
Sachmittel 2005	29.800 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	längerfristig angelegt, bereits überführt in DFG, Re 2611/1-1
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Biochemie (ZMBE)
Fachgebiet	Biochemie, Zellbiologie

Teilvorhaben Ser2/041/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Funktionelle Relevanz von Flt3-Zielgenen in der Hämatopoese

H. Serve / C. Brandts

Ziel des Projektes ist die funktionelle Charakterisierung der Rezeptortyrosinkinase Flt3 in der Pathogenese der Akuten Myeloischen Leukämie (AML). Etwa 30% aller AML-Fälle sind durch aktivierende Mutationen (internal tandem duplications = ITD) in diesem Rezeptor charakterisiert. In eigenen Vorarbeiten konnten wir nachweisen, dass diese Mutationen in myeloischen Zellen transformierend sind. Flt3-Mutationen gelten auf Grund dieser und anderer Arbeiten als eine der interessantesten therapeutischen Zielstrukturen in der Behandlung dieser aggressiven Leukämieform. Im Rahmen dieses Projekts wurde mit Hilfe einer Kombination aus molekulargenetischen und biochemischen Methoden die Signaltransduktion von Flt3-ITD-Mutationen charakterisiert. Mittels Microarray-Experimenten wurden Zielgene der Rezeptormutationen identifiziert und die Expression der entsprechenden Proteine wurde mittels Immunoblotverfahren verifiziert.

Die funktionelle Charakterisierung der so gefundenen Zielgene von Flt3-Mutationen war Gegenstand der Arbeiten der laufenden Förderperiode. Dabei interessierten wir uns vor allem für SOCS-Proteine, eine Gruppe von Inhibitoren der STAT-Signalproteine, die in der Regulation von myeloischer Differenzierung und Proliferation eine wichtige Rolle spielen (siehe Abbildung 1). STAT-Proteine sind eine Familie von regulierbaren Transkriptionsfaktoren, die in hämatopoetischen Zellen pleiotrope Funktionen erfüllen. Dabei sind differenzierende und proliferationsfördernde Signale in einem Gleichgewicht. SOCS-Proteine sind STAT-Zielgene und wir konnten zeigen, dass Flt3-ITD ihre Expression deutlich induziert. Es war bekannt, dass SOCS-Proteine – je nach zellulärem Kontext – Differenzierung oder Proliferation in der Hämatopoese hemmen. In Knochenmark-Transfektionsexperimenten und in myeloischen Zelllinien konnten wir zeigen, dass SOCS-Proteine in der Abwesenheit von Flt3-ITD proliferative Zytokin-Signale inhibieren, während es in der Anwesenheit von Flt3-ITD zu einer SOCS-resistenten Aktivierung von proliferativen, STAT5-abhängigen Signalen kommt. Somit führen unsere Daten zu der Hypothese, dass die Induktion von SOCS-Proteinen durch Flt3-ITD zur selektiven Inhibition der myelo-monozytären Differenzierung und zur Steigerung der Proliferation hämatopoetischer Vorläuferzellen

führt (siehe Abbildung 1). Der molekulare Mechanismus der STAT5-Aktivierung durch leukämie-assoziierte Onkogene ist Gegenstand eines ab 2006 im IZKF geförderten Projekts.

Neben den Untersuchungen zur Rolle von SOCS-Proteinen in der myeloischen Transformation untersuchten wir die Funktion weiterer Flt3-ITD Zielgene. Pim-2 wurde in primärem Maus-Knochenmark als transformierendes Protein charakterisiert. Wir konnten zudem zeigen, dass Flt3-ITD den Wnt-Signalweg aktiviert (Tickenbrock, Blood 2005), die Funktion von myeloischen Transkriptionsfaktoren der c/EBP-Familie beeinflusst und Auswirkungen auf die Signaltransduktion G-Proteingekoppelter Rezeptoren hat, indem es die Expression von RGS-Proteinen beeinflusst (Schwäble, Blood 2005). Zudem untersuchten wir die Signaltransduktion verschiedener Flt3-Mutationsklassen und fanden entscheidende Unterschiede in der Signaltransduktion der oben geschilderten Flt3-ITD Mutationen im Vergleich zu Punktmutationen des Rezeptors, die ebenfalls in der AML gefunden werden und zur konstitutiven Aktivierung von Flt3 führen, die jedoch im Gegensatz zu Flt3-ITD-Mutationen die Signalqualität des Rezeptors nicht verändern (Choudhary, Blood 2005). Schließlich untersuchten wir die Auswirkungen der Aktivierung der Serin/Threoninkinase Akt in myeloischen Zellen und fanden, dass die Aktivierung von Akt und die damit verbundene Deaktivierung von FOXO-Transkriptionsfaktoren wichtig für die Transformation durch Flt-ITD sind (Brandts, Cancer Research 2005).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Brandts C, Sargin B, Rode M, Biermann C, Lindtner B, Schwable J, Buerger H, Muller-Tidow C, Choudhary C, McMahon M, Berdel WE, Serve H. (2005) Constitutive activation of Akt by Flt3 internal tandem duplications is necessary for increased survival, proliferation, and myeloid transformation. *Cancer Res* 65: 9643-50. [IF 7.7]

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* 106: 265-73. [IF 10.1]

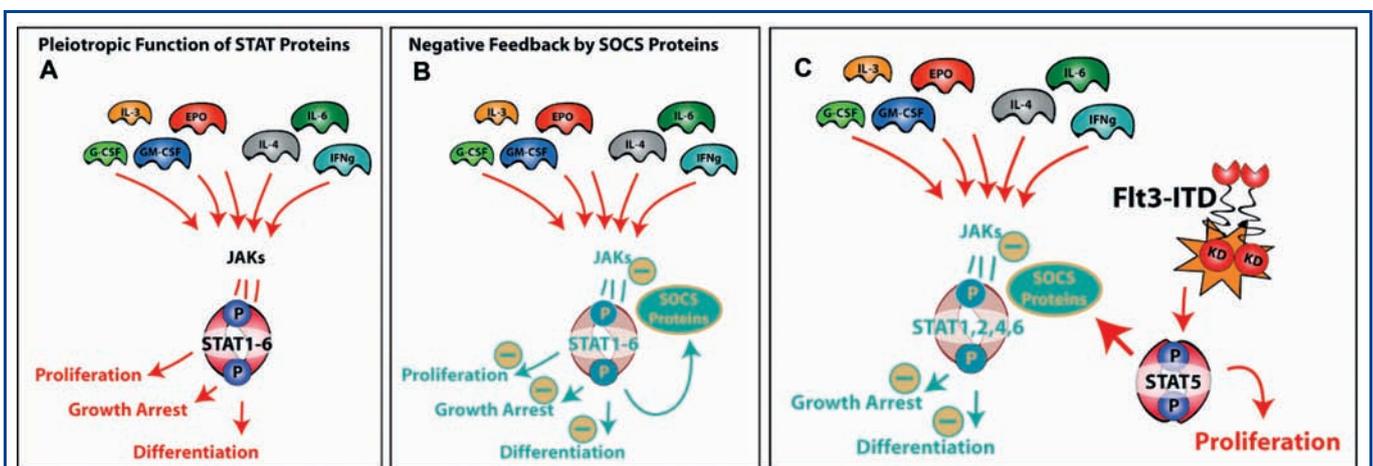


Abbildung 1: **A:** Zytokine vermitteln ihre pleiotropen Funktionen durch Nutzung verschiedener Kombinationen von Mitgliedern des JAK-STAT-Signalwegs. Dabei stehen proliferative, antiproliferative und differenzierende Funktionen in einem Gleichgewicht. **B:** SOCS-Proteine sind wichtige Regulatoren des JAK-STAT-Signalwegs, die im Sinne einer negativen Feedback-Regulation die STAT-Signaltransduktion beeinflussen. In normalem Knochenmark führt die Überexpression von SOCS-Proteinen zu massiver Myelosuppression. **C:** Die Situation in leukämischen Blasten. Leukämie-assoziierte Onkogene wie Flt3-ITD induzieren aberrant die Phosphorylierung von STAT5 auf eine SOCS-resistente Weise. Dies führt gleichzeitig zu proliferativen Signalen und durch STAT-induzierte Überexpression von SOCS-Proteinen zur Hemmung der antiproliferativen und differenzierenden Signale von SOCS-sensiblen zytokin-induzierten STAT-Signalen.

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* 105: 699-706. [IF 10.1]

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 (2005) RGS2 is an important target gene of Flt3-ITD mutations in AML and functions in myeloid differentiation and leukemic transformation. *Blood* 105: 2107-14. [IF 10.1]

Worch J, Tickenbrock L, Schwäble J, Steffen B, Cauvet T, Mlody B, Burger 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: 9162-72. [IF 6.5]

Tiesmeier J, Müller-Tidow C, Westermann A, Czwilinn 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: 1069-74. [IF 2.3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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: 493-8. [IF 2.5]

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: 986-93. [IF 10.1]

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: 335-40. [IF 10.1]

Kooperationen

Dr. Müller-Tidow

Enger methodischer Austausch bei retroviralen Transfektionstechniken; gemeinsame Analyse der Mäuse.

Dr. Thorsten Kessler

Gemeinsame Analysen von leukämischem Knochenmark, methodischer Austausch zur retroviralen Transduktion von Knochenmark, Transplantationsexperimente.

Prof. Volker Gerke

Imaging-Studien zur intrazellulären Lokalisation von STAT-Proteinen.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (Ihd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, SFB, Krebshilfe, EU)	375.305 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2005	20.400 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Onkologie

Teilvorhaben Hei2/042/04

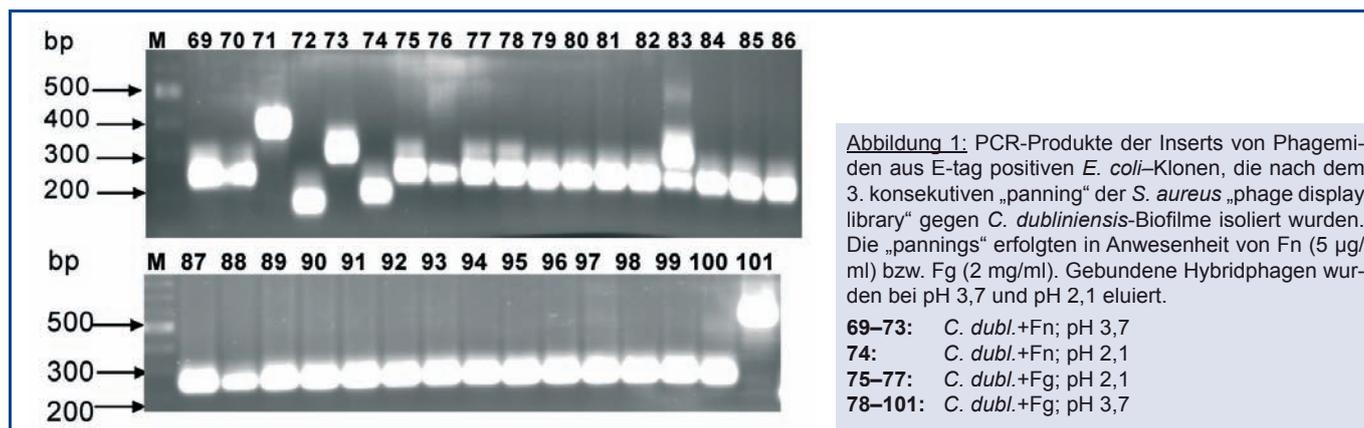
Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida*

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 schwersten Organinfektionen ein besonderes medizinisches Problem dar. Dabei werden die komplexen Interaktionen zwischen Staphylokokken und *Candida* vermutlich über extrazelluläre Matrix- und Plasmaproteine, wie Fibrinogen (Fg) und Fibronectin (Fn), 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 sollten zunächst spezifisch an *Candida* adhätierende Oberflächenproteine von *S. aureus* identifiziert werden. Dazu wurden Biofilme von *C. albicans* oder *C. dubliniensis* in Mikrotiterplatten gebildet. Diese *Candida*-Biofilme wurden verwendet, um spezifisch bindende Hybridphagen, die jeweils einen Teil des *S. aureus*-Genoms als Peptid auf ihrer Oberfläche tragen, in An- sowie in Abwesenheit von physiologischen Konzentrationen an Matrixproteinen (Fg, Fn) durch Affinitätsselektion („panning“) zu gewinnen.

Erhaltene Klone wurden bezüglich der Expression des artifizierten E-tags analysiert, um zu überprüfen, ob das entsprechende Insert einen offenen Leserahmen „in frame“ mit dem Hüllprotein VIII des Phagen kodiert. Darauf folgte die Sequenzanalyse E-tag-positiver Klone (s. Abbildung 1). Die Inserts der Klone Nr. 80 – 82 u. 85 – 100 sind identisch und kodieren die Fg-Bindungsregion der Coagulase. Das Insert des Klons 101 kodiert ebenfalls die Fg-Bindungsregion der Coagulase. Die Klone 75, 77 u. 78 kodieren die Fg-Bindungsregion des Fg-Bindeproteins Efb. Klon 71 kodiert ein hypothetisches Membranprotein unbekannter Funktion. In den „pannings“ gegen *C. albicans*-Biofilme wurden zwei bisher weitgehend uncharakterisierte LPXTG-Oberflächenproteine (SasA: „panning“ ohne Matrixproteine; SdrE: „panning“ in Anwesenheit von Fn) bzw. verschiedene hypothetische Proteine identifiziert. Die Spezifität der Bindung der Coagulase, Efb, SasA und SdrE sowie der hypothetischen Proteine an *Candida* wird derzeit untersucht. Bei spezifischer Bindung sollen die entsprechenden Genprodukte 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“ Mutan-



ten, in denen die entsprechenden Gene (*coa*, *efb*, *sasA* und *sdrE* bzw. die Gene für die hypothetischen Proteine) inaktiviert sind, soll die Beteiligung der entsprechenden Genprodukte an der Adhäsion an *Candida* funktionell im Zellsystem analysiert 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 2005

Keine Angaben.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Heilmann, C., Hartleib, J., Hussain, M., and Peters, G. (2005) The multifunctional *Staphylococcus aureus* autolysin Aaa mediates adherence to immobilized fibrinogen and fibronectin. *Infect Immun* 73: 4793-802. [IF 4.0]

Rohde H, Burdelski C, Bartscht K, Hussain M, Buck F, Horstkotte MA, Knobloch JK, Heilmann C, Herrmann M, Mack D. (2005) Induction of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation via proteolytic processing of the accumulation-associated protein by staphylococcal and host proteases. *Mol Microbiol*; 55: 1883 -1895. [IF 6.0]

Becker K, von Eiff C, Keller B, Brück M, Etienne J, Peters G. (2005) Thermonuclease gene as a target for specific identification of *Staphylococcus intermedius* isolates: Use of a PCR-DNA enzyme immunoassay (PCR-DEIA). *Diagn Microbiol Infect Dis* 51: 237 -244. [IF 2.3]

Aepinus C, Spang C, Podbielski A, Becker K, Zimmermann B, Plath C, von Eiff C. (2005) *Staphylococcus aureus* Infection Caused by a Pantone Valentine Leukocidin-Producing Strain. *Pediatr Infect Dis J* 24: 284 -285. [IF 2.7]

Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. (2005) Impact of a molecular approach to improve the microbiological diagnosis of infective heart valve endocarditis. *Circulation* 111: 1415 -1421. [IF 12.6]

Gerdesmeyer L, von Eiff C, Horn C, Henne M, Roessner M, Diehl P, Gollwitzer H. (2005) Antibacterial effects of extracorporeal shock waves. *Ultrasound Med Biol* 31: 115 -119. [IF 2.1]

Joosten U, Joist A, Gosheger G, Liljenqvist U, Brandt B, von Eiff C. (2005) Effectiveness of hydroxyapatite-vancomycin bone cement in the treatment of *Staphylococcus aureus* induced chronic osteomyelitis. *Biomaterials* 26: 5251 -5258. [IF 3.8]

Kipp F, Kahl BC, Becker K, Baron EJ, Proctor RA, Peters G, von Eiff C. (2005) Evaluation of two chromogenic agar media for recovery and identification of *Staphylococcus aureus* small colony variants. *J Clin Microbiol* 42: 1277 -1279. [IF 3.4]

Loddenkötter B, Becker K, Hohoff C, Brinkmann B, Bajanowski T. (2005) Real-time quantitative PCR assay for the detection of *Helicobacter pylori*: no association with sudden infant death syndrome. *Int J Legal Med* 119: 202 -206. [IF 2.1]

Mohammedi I, Berchiche C, Becker K, Belkhouja K, Robert D, von Eiff C, Etienne J. (2005) Fatal *Kytococcus schroeteri* bacteremic pneumonia. *J Infect* 51: e11 -e13. [IF 1.5]

Seifert H, Oltmanns D, Becker K, Wisplinghoff H, von Eiff C. (2005) *Staphylococcus lugdunensis* pacemaker-related infection. *Emerg Infect Dis* 11: 1283 -1286. [IF 5.6]

Senn MM, Bischoff M, von Eiff C, Berger-Bächi B. (2005) sigmaB activity in a *Staphylococcus aureus* hemB mutant. *J Bacteriol* 187: 7397-7406. [IF 4.1]

von Eiff C, Friedrich AW, Becker K, Peters G. (2005) Comparative in vitro activity of cefotaxime against staphylococci displaying normal and the small-colony variant phenotype. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 4372 -4374. [IF 4.2]

Faber C, Stallmann HP, Lyaruu DM, Joosten U, von Eiff C, van Nieuw Amerongen A, Wuisman PI (2005) Comparable efficacies of the antimicrobial peptide human lactoferrin 1-11 and gentamicin in a chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis model. *Antimicrob Agents Chemother* 49: 2438-2444. [IF 4.2]

Samuelsen O, Haukland HH, Kahl BC, von Eiff C, Proctor RA, Ulvatne H, Sandvik K, Vorland LH. (2005) *Staphylococcus aureus* small colony variants are resistant to the antimicrobial peptide lactoferricin B. *J Antimicrob Chemother* 56: 1126-1129. [IF 3.6]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (SFB 293, BMBF, DFG)	293.148 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2005	27.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

Teilvorhaben Si2/048/04 - **SCHLUSSBERICHT****Struktur-Funktions-Beziehung von *Staphylococcus aureus*-FnBPs bei der Invasion humaner Wirtszellen**

B. Sinha / C. Heilmann / G. Peters

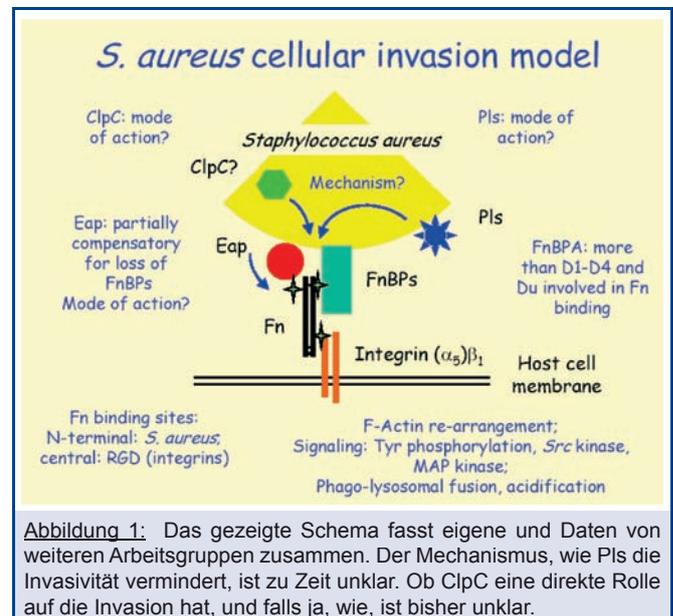
Frühe entscheidende Schritte der mikrobiellen Pathogenese sind Adhärenzprozesse und Invasion von eukaryonten Zellen. Dies ist für eine Reihe von gram-negativen und gram-positiven Bakterien schon sehr detailliert untersucht worden. Der molekulare Invasions-Mechanismus von *S. aureus* wurde von unserer 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) Für die Pathogenese der Endokarditis ist eine kooperative Bindung von Fibrinogen und Fibronectin entscheidend, jedoch ist nur die Fibronectin-Bindung an der Invasion von Endothelzellen *in vivo* verantwortlich. iv) Das *pls*-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. Pilotdaten hierzu zeigen, dass es sich offenbar nicht um einen kompetitiven Effekt handelt, da gereinigtes, lösliches Pls keine Reduktion der Invasivität vermittelt. v) 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 Fibronectin?), Rolle der variablen A-Domänen (Konservierung der Fibrinogen-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; 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-Invasions: Rolle von löslichen Adhäsinen (Eap, Emp) und ClpC.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel seit 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. *Journal of Infectious Diseases* 189: 1574–1584. [IF 4.9]

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. *Journal of Infectious Diseases* 190: 321–329. [IF 4.9]

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. *Infection and Immunity* 72: 7155-7163. [IF 4.0]

Chatterjee I, Becker P, Grundmeier M, Bischoff M, Somerville GA, Peters G, Sinha B, Harraghy N, Proctor RA, Herrmann M. (2005) *Staphylococcus aureus* ClpC is required for stress resistance, aconitase activity, growth recovery and death. *Journal of Bacteriology* 187: 4488-4496. [IF: 4.1]

Que Y-A, Haefliger J-A, Piroth L, François P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P. (2005) Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *Journal of Experimental Medicine* 201: 1627-1635. [IF 14.6]

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. *Cellular Microbiology* 7: 1087-1097. [IF 6.1]

Übersichtsartikel seit 2004

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]

Sinha B, Herrmann M (2005) Mechanism and consequences of invasion of endothelial cells by *Staphylococcus aureus*. *Thrombosis and Haemostasis* 94: 266-277. [IF 3.4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Bielaszewska M, Sinha B, Kuczus T, Karch H. (2005) Cytolethal Disintegrating Toxin from Shiga Toxin-producing *Escherichia coli* O157 causes irreversible G₂/M arrest, inhibition of proliferation and death of human endothelial cells. *Infection and Immunity* 73:552-562. [IF 4.0]

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

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	6
	Habilitationen	2
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (SFB 492, DFG, Stiftung)	176.207 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2005	22.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Mindestens 8 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie, AG Zelluläre Mikrobiologie
Fachgebiet	Medizinische Mikrobiologie

Teilvorhaben Ka2/061/04

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

H. Karch / A.W. Friedrich

Enterohämorrhagische *Escherichia coli* (EHEC) verursachen wässrige Durchfälle, eine hämorrhagische Kolitis und das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Die Pathogenese dieser Erkrankungen ist weitgehend unbekannt. Ziel des Vorhabens ist es, die für die Darmpathogenität von EHEC ursächlichen Virulenzfaktoren zu identifizieren. Um die Pathogen-Wirts-Interaktionen besser zu verstehen, haben wir die funktionellen Konsequenzen der EHEC-induzierten Bindung an unterschiedliche intestinale Epithelzellen analysiert. Durch Infektionsversuche mit humanen (CaCo-2, T84, HCT-8) und porcinen (IPEC-2) Epithelzelllinien konnten wir zeigen, dass EHEC die gesamte Oberfläche epithelialer Zellen besiedeln. Allerdings haben wir Stamm-spezifische Unterschiede hinsichtlich der Bindungsstärke festgestellt. Die Fähigkeit zur Adhärenz ist von der Präsenz sowohl fimbrieller als auch afimbrieller Adhäsine abhängig. Interessanterweise zeigt diese einen Tropismus für Epithelzellen und besitzt eine ausgeprägte Speziespezifität. Wir konnten zeigen, dass die Shiga Toxin-unabhängige Zellschädigung durch ein porenbildendes Zytolysin, ein Zyklomodulin oder durch ein vakuolisierendes Toxin verursacht wird. In einem weiteren Ansatz haben wir untersucht, ob die Interaktion mit Muzin zu Genexpressionsereignissen führt und welche Konsequenzen diese Vorgänge für die Pathogen-Wirtsinteraktion besitzen. Durchschnittlich zeigte sich schon nach kurzer Induktion mit Muzin ein mindestens 5-facher Titeranstieg der zytotoxischen Aktivität.

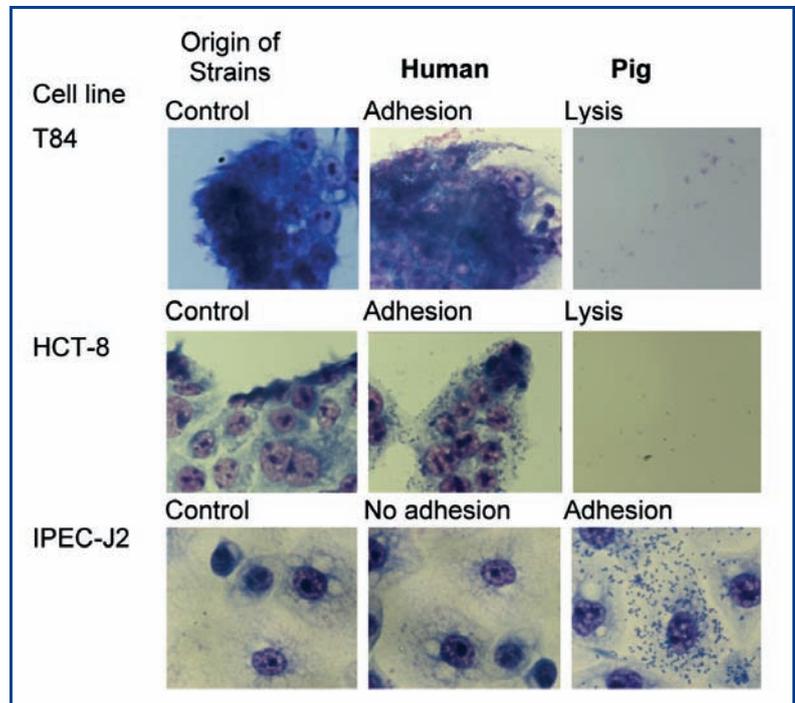


Abbildung 1: Interaktion von humanpathogenen oder schweinepathogenen Shigatoxin-produzierenden *E. coli* mit intestinalen Epithelzellen humanen (T84, HCT-8) oder porcinen (IPEC-J2) Ursprungs. Die Stämme aus dem Kot von Schweinen mit Ödemkrankheit zeigen einen zytotoxischen Effekt auf die humanen Epithelzellen T84 und HCT-8, wohingegen die Stämme humanen Ursprungs lediglich an diesen adhären.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Sonntag AK, Bielaszewska M, Mellmann A, Dierksen N, Schierack P, Wieler LH, Schmidt MA, Karch H (2005) Shiga toxin 2e-producing *Escherichia coli* isolates from humans and pigs differ in their virulence profiles and interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol* 71: 8855-8863. [IF 3.8]

Mellmann A, Bielaszewska M, Zimmerhackl LB, Prager R, Harmsen D, Tschäpe H, Karch H (2005) Enterohemorrhagic *Escherichia coli* in human infection: in vivo evolution of a bacterial pathogen. *Clin Infect Dis* 41: 785-792. [IF 5.6]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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: 558-561. [IF 3.8]

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* 71: 4875-4878. [IF 3.8]

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 4.0]

Bielaszewska M, Zhang W, Tarr PI, Sonntag AK, Karch H (2005) Molecular profiling and phenotype analysis of *Escherichia coli* O26:H11 and O26:NM: secular and geographic consistency of enterohemorrhagic and enteropathogenic isolates. *J Clin Microbiol* 43: 4225-4228. [IF 3.4]

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: 452-454. [IF 3.4]

Friedrich AW, Köck 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: 546-550. [IF 3.4]

Goebel A, Vogel H, Caneris O, Bajwa Z, Clover L, Roewer N, Schedel R, Karch H, Sprotte G, Vincent A (2005) Immune responses to *Campylobacter* and serum autoantibodies in patients with complex regional pain syndrome. *J Neuroimmunol* 162: 184-189. [IF 2.7]

Jung S, Zimmer S, Lüneberg E, Frosch M, Karch H, Korn T, Toyka KV (2005) Lipooligosaccharide of *Campylobacter jejuni* prevents myelin-specific enteral tolerance to autoimmune neuritis--a potential mechanism in Guillain-Barre syndrome? *Neurosci Lett* 381: 175-8. [IF 2.0]

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	8
	Habilitationen	2
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, SPP 1130	53.679 €
	EU, LSHB-CT-2005-512061	0 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2005	16.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Bis voraussichtlich 2009
Beteiligte Institutionen	Institut für Hygiene
Fachgebiet	Hygiene

Teilvorhaben Lo2/065/04

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

K. Loser / S. Beissert

Da IL-15 sowohl Zellen des angeborenen Immunsystems (NK-Zellen) als auch des erworbenen Immunsystems (CD8⁺ Effektor- und Gedächtnis-T-Zellen) moduliert, eignen sich Mäuse mit einer gewebsspezifischen Überexpression von IL-15 besonders für die differentielle Analyse beider Bereiche. Im Rahmen dieses Projekts konnte gezeigt werden, dass die hautspezifische Überexpression von IL-15 in transgenen Mäusen zu einer Stimulation der Antigenpräsentation sowie einer Induktion von CD8⁺ Effektor- und Gedächtniszellen führt. Daraus resultierte eine verstärkte Kontakt-Allergie-Reaktion. Darüber hinaus wiesen IL-15 transgene (tg) Mäuse eine signifikant verstärkte anti-virale Abwehr auf, was insbesondere auf die gesteigerte NK-Zell-Funktion, möglicherweise aber auch auf ein erhöhtes zytotoxisches Potential CD8⁺ Effektor-T-Zellen zurückzuführen war. Da NK-Zellen, ebenso wie CD8⁺ Effektor-T-Zellen, aber auch bei anti-tumoralen Immunantworten wichtige Funktionen ausüben, wäre es möglich, dass IL-15 kanzeroprotektiv wirkt. Um diese Frage zu klären, wurden Balb/c und IL-15 tg Mäuse subkutan mit TS/A-Mammakarzinomzellen inokuliert. Interessanterweise war in den IL-15 tg Mäusen ein gegenüber den Wildtypkontrollen signifikant reduziertes Tumorwachstum zu beobachten. Histologische Analysen ergaben darüber hinaus eine verstärkte Infiltration des Tumorgewebes mit CD8⁺ T-Zellen und CD94⁺ NK-Zellen. Um die Relevanz dieser beiden Zellpopulationen für die anti-tumorale Immunität in IL-15 tg Mäusen getrennt voneinander analysieren zu können, wurden sowohl NK-Zellen als auch CD8⁺ T-Zellen aus IL-15 tg Mäusen, die die injizierten Mammakarzinomzellen abgestoßen hatten, isoliert und in naive Balb/c Rezipienten transferiert. Anschließend erfolgte die Inokulation der Rezipienten mit TS/A-Zellen und das Tumorwachstum wurde dokumentiert. Zur unserer Überraschung hatte der adoptive Transfer von NK-Zellen keinen Einfluss auf die Tumorprogression, da die inokulierten Tumorzellen in Mäusen, welche mit NK-Zellen aus IL-15 tg Tieren

behandelt worden waren, progressiv wuchsen. Jedoch zeigten Rezipienten, die mit CD8⁺ T-Zellen aus IL-15 tg Mäusen behandelt wurden, ein signifikant reduziertes Tumorwachstum. Aus diesen Ergebnissen wurde der Schluss gezogen, dass primär IL-15-aktivierte CD8⁺ Effektorfunktionen für die anti-tumorale Immunität verantwortlich sind. Um dies zu überprüfen, wurden IL-15 tg Mäuse vor der Inokulation von Tumorzellen mit einem depletierenden anti-CD8 Antikörper behandelt. In der Tat wurde durch die Depletion von CD8⁺ T-Zellen die anti-tumorale Immunität unterdrückt, da die injizierten Tumorzellen progressiv wuchsen. Zusammenfassend deuten diese Daten auf eine wichtige Bedeutung von IL-15 für die MHC-Klasse I vermittelte Tumorabwehr hin.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

Das ursprüngliche Ziel eines Teilprojekts bestand in der Analyse der Bedeutung von hautspezifischer IL-15 Überexpression für die UV-induzierte kutane Karzinogenese. IL-15 aktiviert NK-Zellen und induziert deren Proliferation. Neben IL-15 spielt insbesondere IL-12 eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung von NK-Zellen, indem IL-12 die für die NK-Zell-Funktion notwendige IFN- γ Sekretion stimuliert. Daher ist es wichtig, die Relevanz von IL-12 bei den Untersuchungen zur UV-induzierten kutanen Karzinogenese ebenfalls zu berücksichtigen. Dies ist von uns in Kooperation mit dem Teilprojekt Kul2/016/04 (PD Dr. Kulms/Prof. Dr. Schwarz) durchgeführt worden, indem parallel zu IL-15 transgenen auch IL-12 defiziente Mausmutanten in die Photokarzinogenese-Experimente eingeschlossen wurden. In Zukunft ist es geplant IL-15 tg/IL-12^{-/-} Doppelmutanten in einem weiteren Photokarzinogenese-Experiment zu analysieren, um zu untersuchen, ob IL-12 und IL-15 additive Effekte auf anti-tumorale Immunantworten in der UV-induzierten kutanen Karzinogenese haben.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Riemann H*, Loser K*, Beissert S, Fujita M, Schwarz A, Schwarz T, Grabbe S (2005) IL-12 breaks dinitrocyano benzene (DNTB)-mediated tolerance and converts the tolerogen DNTB into an immunogen. *J Immunol* 175: 5866-74. [IF 6.5]

* gleichberechtigte Autoren

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Muller 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 : 6906-14. [IF 6.4]

Loser K, Hansen W, Apelt J, Balkow S, Buer J, Beissert S (2005) In vitro generated regulatory T cells induced by Foxp3-retrovirus infection control murine contact allergy and systemic autoimmunity. *Gene Ther* 12: 1294-304. [IF 5.0]

Kooperationen

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

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

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, B8 DFG, BE 1580/7-1	114.158 € 98.173 €
Preise 2005	Paul Langerhans-Preis der ADF	5.000 €

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2005	23.400 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich 3-4 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten
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-Trip-Hybrid-Assays wurden Interaktionspartner von 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.

Im Jahr 2005 wurden im Rahmen dieses Projektes folgende Fortschritte erzielt:

I. Die Untersuchung der physiologischen Bedeutung von INCA1. Hierzu wurden in einer Zusammenarbeit mit der Zentralen Projektgruppe 2 (ZPG2) Mäuse mit *Inca1*-Gendeletion generiert. Zwei chimäre Mäuse, die von einem im Jahr 2004 erhaltenen für *Inca1* heterozygoten ES-Zellklone abstammten, gaben das mutierte *Inca1*-Allel an ihre Nachkommen weiter. Durch Verpaarung dieser erhielten wir homozygote *Inca1*-Knockout-Mäuse. Sowohl bei verschiedenen Organen dieser Tiere als auch an murinen embryonalen Fibroblasten konnten wir zeigen, dass die Expression von *Inca1* in diesen Mäusen tatsächlich ausgeschaltet ist. Homozygote *Inca1*-Knockout-Mäuse sind lebensfähig und fertil. In Größe und Blutwerten unterscheiden sie sich nicht von ihren Wildtyp-Geschwistern. Im Folgenden untersuchen wir die Funktion von *Inca1* in der Tumorgenese und in der Leukämogenese.

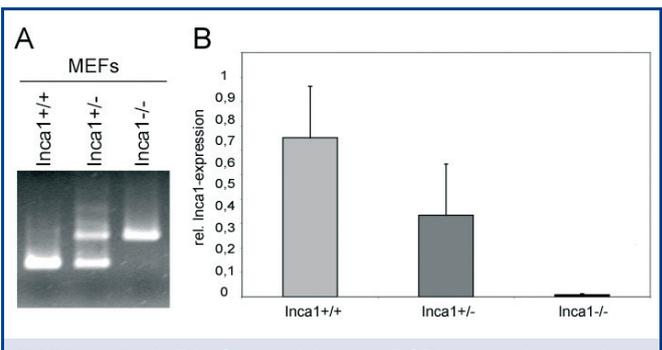


Abbildung 1: A. Die Genotypisierungs-PCR von murinen embryonalen Fibroblasten (MEFs) von *Inca1*-heterozygoten Verpaarungen ergab sowohl Wildtyp (+/+), als auch heterozygote (+/-) und homozygot *Inca1*-mutante Zelllinien.

B. Die Expressionsanalyse bezüglich *Inca1* in den MEF-Linien verschiedener *Inca1*-Genotypen mittels quantitativer RT-PCR zeigte eine etwa 60%ige Reduktion von *Inca1* in den heterozygoten und 99%ige Reduktion von *Inca1* in homozygot mutanten Zelllinien im Vergleich zu Wildtyp-Linie.

II. Die Charakterisierung der Funktionen von INCA1 in der Hämatopoese. Wir untersuchen, ob und wie INCA1 die CFU-Bildung von hämatopoetischen Vorläuferzellen beeinflusst. Das serielle Ausplattieren von *Inca1*^{+/+} und *Inca1*^{-/-}-Knochenmarkzellen in Colony Assays zeigte dabei, dass die

Abwesenheit von *Inca1* nach Replattieren zu einem Wachstumsvorteil führt. Daher werden wir die Funktion von *Inca1* im hämatopoetischen System in den Knockout-Mäusen weiter charakterisieren.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Diederichs S, Bäumer N, Schultz N, Hamra FK, Schrader MG, Sandstedt ML, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Expression patterns of mitotic and meiotic cell cycle regulators in testicular cancer and development. *Int J Cancer* 116: 207-217. [IF 4.4]

Tickenbrock L, Schwäble J, Wiedehage M, Steffen B, Sargin B, Choudhary C, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) Flt3 tandem duplication mutations cooperate with Wnt signaling in leukemic signal transduction. *Blood* 105: 3699-3706. [IF 9.8]

Ji P, Agrawal S, Diederichs S, Bäumer N, Becker A, Cauvet T, Kowski S, Begger C, Welte K, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Cyclin A1, the alternative A-type cyclin, contributes to G1/S cell cycle progression in somatic cells. *Oncogene* 24:2739-2744. [IF 6.3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Bisping G, Kropff M, Wenning D, Dreyer B, Bessonov S, Hilberg F, Roth GJ, Munzert G, Stefanic M, Stelljes M, Scheffold C, Müller-Tidow C, Liebisch P, Lang N, Tchinda J, Serve HL, Mesters RM, Berdel WE, Kienast J (2005) Targeting receptor kinases by a novel indolinone derivative in multiple myeloma: abrogation of stroma-derived interleukin-6 secretion and induction of apoptosis in cytogenetically defined subgroups. *Blood*: Nov 8; [Epub ahead of print]. [IF 9.8]

Brandts CH, Sargin B, Rode M, Biermann C, Lindtner B, Schwäble J, Buerger H, Müller-Tidow C, Choudhary C, McMahon M, Berdel WE, Serve H (2005) Constitutive activation of Akt by Flt3 internal tandem duplications is necessary for increased survival, proliferation, and myeloid transformation. *Cancer Res* 65: 9643-9650. [IF 7.7]

Choudhary C, Schwäble J, Brandts C, Tickenbrock L, Sargin B, Kindler T, Fischer T, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) AML-associated Flt3 kinase domain mutations show signal transduction differences compared with Flt3 ITD mutations. *Blood* 106: 265-273. [IF 9.8]

Ji P, Agrawal S, Diederichs S, Bäumer N, Becker A, Cauvet T, Kowski S, Begger C, Welte K, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Cyclin A1, the alternative A-type cyclin, contributes to G1/S cell cycle progression in somatic cells. *Oncogene* 24: 2739-2744. [IF 6.3]

Müller-Tidow C, Diederichs S, Bulk E, Pohle T, Steffen B, Schwäble J, Plewka S, Thomas M, Metzger R, Schneider PM, Brandts CH, Berdel

WE, Serve H (2005) Identification of metastasis-associated receptor tyrosine kinases in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 65: 1778-1782. [IF 7.7]

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. [IF 3.0]

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. [IF 9.8]

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, NGFN-2, Sander-Stiftung, Krebshilfe)	401.453 €
Preise 2005	Nachwuchsförderpreis der WWU	2.500 €

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2005	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik und Poliklinik A, Hämatologie/Onkologie
Fachgebiet	Innere Medizin

Teilvorhaben Stei2/103/04 - **SCHLUSSBERICHT**

Molekulare Mechanismen der kutanen neurogenen Entzündung

M. Steinhoff / T.A. Luger

Im Zentrum der Untersuchungen dieses Projektes stand die Fragestellung, ob Protease-aktivierte Rezeptoren (PARs) und der transient receptor potential vanilloid type (TRPV1) eine wichtige Bedeutung für die Regulation von Entzündung und Juckreiz in der Haut haben. Zweitens sollte herausgearbeitet werden, durch welche molekularen und zellulären Mechanismen diese Prozesse und eine mögliche Interaktion reguliert werden.

Erstens konnten wir herausarbeiten, dass die Regulation der neurogenen Entzündung von Proteasen unterschiedlich moduliert wird: während Trypsin und Tryptase über die Aktivierung von PAR-2 auch im Mausmodell in vivo zu einer neuronal abhängigen Plasmaextravasation und Vasodilatation kommt, ist dies bei Thrombin (aktiviert PAR1, PAR3, und PAR4) nicht der Fall, da nur im ersteren Fall die Reaktion durch Substanz-P und CGRP-Rezeptor-Antagonisten inhibiert werden konnte.

Dies legt nahe, dass Proteasen sowohl über neuronale als auch nicht-neuronale Aktivierungsmechanismen von PAR2 aber nicht PAR1 an Entzündungsprozessen und möglicherweise Juckreiz beteiligt sind.

Zweitens hatten wir begonnen, die Bedeutung von PAR4 in der Haut zu charakterisieren, da diese unbekannt ist. Mithilfe der Immunhistochemie konnten wir PAR4 auf menschlichen und murinen primär afferenten Neuronen lokalisieren, und deren Funktionalität durch Ca-Mobilisierungsexperimente (Kooperation AG Gerke) aufzeigen. Weiter konnten wir in Zusammenarbeit mit Prof. Vergnolle (University of Calgary) zeigen, dass PAR4 an der Regulation von Schmerz und an der Rekrutierung von Entzündungszellen beteiligt sind. Ein weiterführender Antrag, der diesen Mechanismus weiter untersuchen soll, ist derzeit bei der DFG eingereicht.

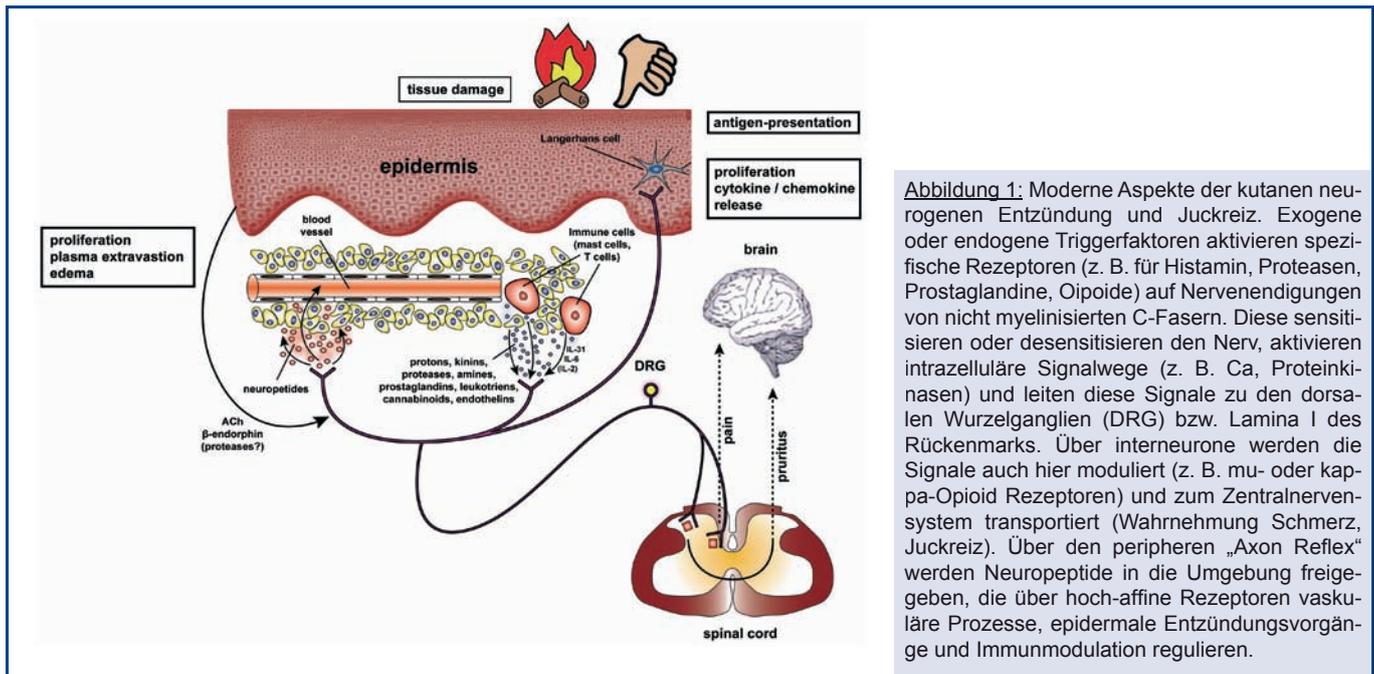


Abbildung 1: Moderne Aspekte der kutanen neurogenen Entzündung und Juckreiz. Exogene oder endogene Triggerfaktoren aktivieren spezifische Rezeptoren (z. B. für Histamin, Proteasen, Prostaglandine, Oioide) auf Nervenendigungen von nicht myelinisierten C-Fasern. Diese sensibilisieren oder desensibilisieren den Nerv, aktivieren intrazelluläre Signalwege (z. B. Ca, Proteinkinase) und leiten diese Signale zu den dorsalen Wurzelganglien (DRG) bzw. Lamina I des Rückenmarks. Über interneurone werden die Signale auch hier moduliert (z. B. mu- oder kappa-Opioid Rezeptoren) und zum Zentralnervensystem transportiert (Wahrnehmung Schmerz, Juckreiz). Über den peripheren „Axon Reflex“ werden Neuropeptide in die Umgebung freigegeben, die über hoch-affine Rezeptoren vaskuläre Prozesse, epidermale Entzündungsvorgänge und Immunmodulation regulieren.

Drittens konnten wir darlegen, dass der TRPV1 (Rezeptor für [H+], Capsaicin, Anandamid, Temperatur über 42 °C), in neuronalen, aber auch nicht-neuronalen Zellen der Haut exprimiert wird (z. B. Mastzellen, Keratinozyten). Weiter konnte gezeigt werden, dass die Expression von TRPV1 unter Bedingungen der Entzündung oder thermalen Stimulation aufreguliert wird, was eine neue Bedeutung des Keratinozyten als „neuronalen Sensor“ nahe legt. Andere Arbeitsgruppen und unsere konnten zeigen, dass die synergistische Wirkung von PAR2 und TRPV1 bei der neurogenen Entzündung (und wahrscheinlich Schmerz und Juckreiz) über die Aktivierung von PKC erfolgt. Die Kreuzung von TRPV1- und PAR2 knockout Mäusen ist derzeit im Versuchsaufbau, um diese Interaktion näher zu studieren. Zusammenfassend bestätigen die Untersuchungen im Rahmen dieses Projektes unsere Vermutung, dass PAR2 und TRPV1 eine wichtige Bedeutung für die Regulation der kutanen neurogenen Entzündung, dem Schmerz und Juckreiz zukommt. Weitere Untersuchungen zur Interaktion dieser Rezeptoren mit neuronalen Rezeptoren sind von der DFG genehmigt (STE 1014/3-1) bzw. eingereicht (STE 1014/4-1).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 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: 618-25. [IF 3.4]

Shpacovitch VM, Varga G, Strey A, Gunzer M, Mooren F, Buddenkotte J, Vergnolle N, Sommerhoff CP, Grabbe S, Gerke V, Homey B, Hollenberg M, Luger TA, 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: 388-98. [IF 4.2]

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. [IF 4.1]

Übersichtsartikel seit 2004

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 immune response. *Endocr Rev* 26: 1-43. [IF 27.5]

Steinhoff M, Roosterman D (2005) How best to fight that nasty itch - Viewpoint 5. *Exp Dermatol* 14: 231-3. [IF 2.0]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Stander S, Moormann C, Schumacher M, Metzke D, Luger TA, Steinhoff M (2005) Stimulation of keratinocyte differentiation - a new role for the vanilloid receptor subtype 1 (VR1/TRPV1). *Exp Dermatol* 14: 155. [IF 2.0]

Hensen P, Fürstenberg T, Steinhoff M, Luger TA, Roeder N (2005) Case Mix Measures and Diagnosis Related Groups: Opportunities and Threats for Inpatient Dermatology. *JEADV* 19:582-8. [IF 1.4]

Cenac N, Cellars L, Steinhoff M, Andrade-Gordon P, Hollenberg MD, Wallace JL, Fiorucci S, Vergnolle N (2005) Proteinase-activated Receptor-1 is an Anti-inflammatory Signal for Colitis Mediated by a Type 2 Immune Response. *Inflamm Bowel Dis*. 11: 792-798. [IF 3.5]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 293, A14	78.330 €
	SFB 492, B13	75.266 €
	Rosazea Foundation	12.503 €
Preise 2005	Rosazea-Preis	25.000 US \$

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2005	15.000 €
Förderdauer	6/2001 - 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	4 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten, Allg. Dermatologie u. Venerologie
Fachgebiet	Dermatologie

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 Integrin 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 wird *in vivo* in einem transgenen Rattenmodell, in dem CHOP podozytenspezifisch überexprimiert wird, untersucht. Nach erfolgreicher Generation der Foundertiere, liegt uns nun die F1 Generation für weiterführende Untersuchungen vor. Abbildung 1 zeigt die nieren- bzw. podozytenspezifische CHOP-Expression im Westernblot (oberes Panel) und in histologischen Färbungen (unteres Panel). Weiterhin sollen nach Induktion einer membranösen Glomerulonephritis und anderen glomerulären Erkrankungen, histologische und funktionelle renale Parameter bestimmt und CHOP assoziierte Schädigungsmechanismen untersucht werden. Durch CHOP veränderte Podozytenfunktionen und durch CHOP regulierte Gene sollen im Podozyten *in vitro* und *in vivo* identifiziert und charakterisiert werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Bek MF, Bayer M, Muller B, Greiber S, Lang D, Schwab A, August C, Springer E, Rohrbach R, Huber TB, Benzinger T, Pavenstädt H (2006) Expression and Function of C/EBP Homology Protein (GADD153) in Podocytes. *Am J Pathol* 168: 20-32. [IF 6.4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Ciarimboli G, Ludwig T, Lang D, Pavenstädt H, Koepsell H, Piechota HJ, Haier J, Jaehde U, Zisowsky J, Schlatter E (2005) Cisplatin nephrotoxicity is critically mediated via the human organic cation transporter 2. *Am J Pathol* 167: 1477-1484. [IF 6.4]

Gombert M, eu-Nosjean MC, Winterberg F, Bunemann E, Kubitzka RC, Da CL, Haahtela A, Lehtimäki S, Müller A, Rieker J, Meller S, Pivarcsi A, Koreck A, Fridman WH, Zentgraf HW, Pavenstädt H, Amara A, Caux C, Kemeny L, Alenius H, Lauerma A, Ruzicka T, Zlotnik A, Homey B (2005) CCL1-CCR8 interactions: An axis mediating the recruitment of T cells and Langerhans-type dendritic cells to sites of atopic skin inflammation. *J Immunol* 174: 5082-5091. [IF 6.5]

Ren S, Xin C, Beck KF, Saleem MA, Mathieson P, Pavenstädt H, Pfeilschiffer J, Huwiler A (2005) PPARalpha activation upregulates nephrin expression in human embryonic kidney epithelial cells and podocytes by a dual mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 338: 1818-1824. [IF 2.9]

Kooperationen

Keine Angaben.

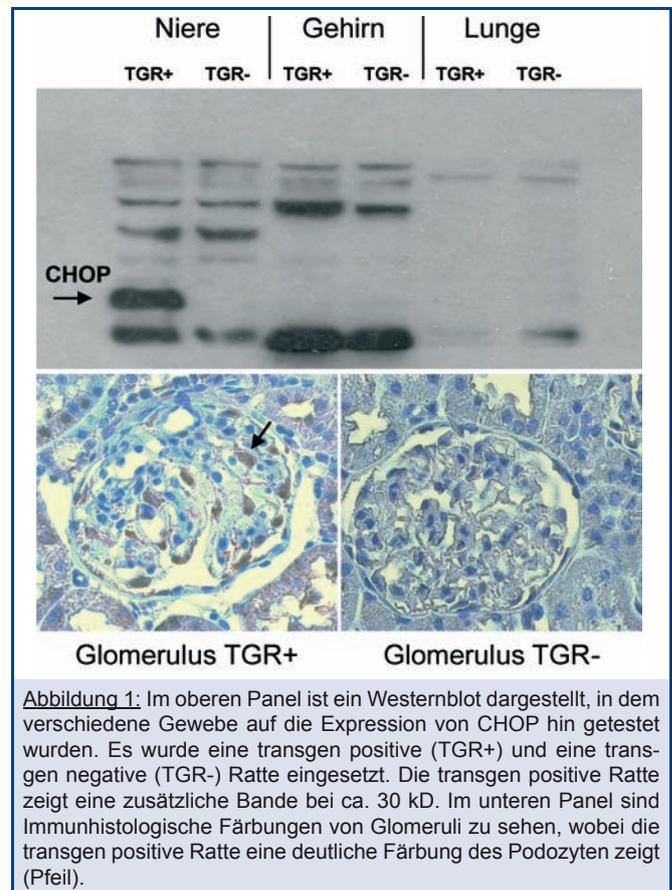


Abbildung 1: Im oberen Panel ist ein Westernblot dargestellt, in dem verschiedene Gewebe auf die Expression von CHOP hin getestet wurden. Es wurde eine transgen positive (TGR+) und eine transgen negative (TGR-) Ratte eingesetzt. Die transgen positive Ratte zeigt eine zusätzliche Bande bei ca. 30 kD. Im unteren Panel sind Immunhistologische Färbungen von Glomeruli zu sehen, wobei die transgen positive Ratte eine deutliche Färbung des Podozyten zeigt (Pfeil).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Pa 483/13-1	88.012 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2005	25.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Voraussichtlich bis Ende 2009
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik D
Fachgebiet	Nephrologie

Teilvorhaben Ra2/109/04

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

M. Raschke / T. Fuchs

Die Implantat-assoziierte Infektion ist eine gefürchtete Komplikation in der operativen Therapie von Knochenkrankungen. Infektionen führen in aller Regel zu einem verlängerten Krankenhausaufenthalt, häufig zu einem schlechten funktionellen Ergebnis und teilweise zur Sepsis - mit bisweilen tödlichem Verlauf. Ziel des Projektes ist deshalb lokale und systemisch ablaufende Mechanismen, die bei der Genese und im Verlauf einer Knocheninfektion (Osteomyelitis) eine Rolle spielen, in einem Rattenmodell zu untersuchen. Eine experimentell induzierte Osteomyelitis soll durch radiologische Auswertungen, biomechanische Tests, histomorphometrische und immunhistochemische Färbungen sowie mikrobiologische Analysen in ihrem Verlauf evaluiert und in einer zweiten Phase der therapeutische Einsatz Gentamicin-beschichteter Implantate bei einer florierenden Osteomyelitis analysiert werden.

Zu diesem Zweck wurde im Kleintiermodell (Ratte) mittels Applikation des Keimes *Staphylococcus aureus* eine Knocheninfektion an der linken Tibia erzeugt und der Verlauf der Osteomyelitis mit beschichteten bzw. unbeschichteten Implantaten (Kirschner-Draht) nach 3, 7, 14 und 28 Tagen evaluiert. Zusätzlich zu radiologischen Verlaufskontrollen wurden Untersuchungen im Positronen-emissionstomographen (PET) durchgeführt. Die Radiologischen Befunde der Gruppe mit unbeschichteten Implantaten zeigten - gestützt durch mikrobiologische Analysen - bereits nach 14 Tagen deutliche knöcherne Destruktionen im Sinne einer Osteomyelitis. Dem entgegen stehen die Verlaufuntersuchungen im Kleintier-PET. Die Analysen mit dem radioaktiven Tracer 18F-Fluorodeoxyglukose (FDG) zeigten nach einem initialen Peak (Tag 7) einen kontinuierlichen Rückgang der Ratio von linker infizierter Tibia zu rechter nicht infizierter Tibia. Folglich scheint FDG ein Indikator für eine akute jedoch nicht für eine chronische Osteomyelitis darzustellen.

Weitere Untersuchungen zeigten, dass das Einbringen eines Gentamicin-beschichteten Implantates wie auch das Fehlen einer metallischen Implantatoberfläche in der Lage ist, die Induktion einer Osteomyelitis in der Ratte zu verhindern. So war es radiologisch nicht möglich in der Gruppe mit den beschichteten Implantaten wie auch in einer Gruppe ohne Implantate eine Infektion nachzuweisen. Auch die mikrobiologische Diagnostik blieb in diesen Gruppen weitestgehend negativ. Die histologischen wie auch die biomechanischen Daten werden derzeit ausgewertet.

Aktuell befindet sich das Projekt in der zweiten Phase, in welcher der therapeutische Einsatz Gentamicin-beschichteter Implantate untersucht werden soll. Sieben Tage nach Applikation des Keimes und Einbringen eines unbeschichteten K-Drahtes wird in der Kontrollgruppe ein steriler, unbeschichteter K-Draht implantiert. In der Versuchsgruppe wird der infizierte K-Draht gegen ein mit Gentamicin beschichtetes Implantat gewechselt und anschließend die Tibiae wie in der erste Phase des Projektes radiologisch, mikrobiologisch, histologisch und biomechanisch evaluiert.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

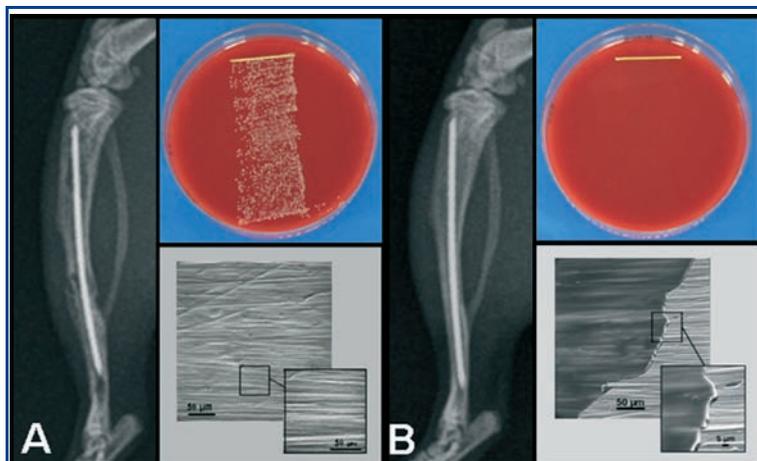


Abbildung 1: Vergleich einer Implantat-assoziierten Infektion mit einem unbeschichteten (A) bzw. Gentamicin-beschichteten (B) Titan-Kirschner-Draht. Radiologisch zeigten sich mit einem unbeschichteten Draht deutliche Destruktionen im Sinne einer Osteomyelitis (A, li.). Mikrobiologisch war nach Explantation des unbeschichteten Drahtes (A, r. oben) im Gegensatz zum beschichteten Draht (B, r. oben), ein deutliches Wachstum des Keimes *S. aureus* nachzuweisen. SEM-Aufnahmen (A und B, r. unten) zeigen die Titanoberfläche mit und ohne Beschichtung.

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kooperationen

Es 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. Es wurde ein Protokoll für die zeitnahe Applikation und Detektion von 18F-FDG und 18F-Fluorid in der Ratte entwickelt.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		-
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2005	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Mindestens 4 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 wachstumsassoziierter Proteine (GAP) und Integrine bei eigens entwickelten Tiermutanten und Primaten

S. Thanos

Im Rahmen dieses Projektes sollten zunächst Proteine analysiert werden, die bei der Regeneration von Axonen aus der organotypisch kultivierten Retina der Affenretina eine Rolle spielen. Wir fanden, dass in der *in vitro* kultivierten Affenretina eine erhebliche spontane axonale Regeneration stattfindet, die substrat- und altersabhängig ist, und optimierten die Regenerationsbedingungen. Es zeigte sich zunächst ganz eindeutig, dass unter den getesteten Substraten Laminin-1 das einzige Substrat ist, auf dem die Axone regenerieren können. Am regenerierenden retinalen Gewebe wurde zunächst die differentielle Expression von Proteinen mittels 2D-Elektrophorese und anschließender MALDI-MS - Analyse untersucht. In Analogie zum selektiven Wachstum auf Laminin-1 fanden wir, dass der Lamininrezeptor Integrin-alpha-6 exprimiert wurde. Demzufolge führte eine Blockade des Rezeptors mit Antikörpern gegen das Integrin alpha-6 zu einer Hemmung der axonalen Motilität und zur Degeneration der Axone. Da Regeneration zu verschiedenen Alterstufen auftritt, war es notwendig auch das Proteommuster zwischen juvenilen und adulten Tieren zu vergleichen. Neben dem Lamininrezeptor fanden wir, dass das wachstumsassoziierte Protein GAP-43 über alle untersuchten Altersstadien der Affenretina hinweg, aber mit abnehmender Intensität exprimiert wird. Dieses Ergebnis erklärt, dass im Gegensatz zu der nichtexprimierenden Rattenretina, die nicht spontan regeneriert, die Affenretina ihre Axone in Abhängigkeit von der persistierenden GAP-43 Expression regenerieren kann.

Das zweite Ziel des Projektes war die altersabhängige Charakterisierung von Faktoren, die mit der Reifung der Netzhaut im Hinblick auf ihre axonale Regenerationsfähigkeit zusammenhängen. Dieses Ziel wurde in der postnatalen Rattenretina verfolgt, bei der die Augenöffnung am postnatalen Tag 14 funktionelle Folgen für das visuelle System hat, da das Auge ab diesem Tag erstmalig sieht und in den Ziegebieten der retinofugalen Fasern massive plastische Verschiebungen im Sinne von Sprossung stattfinden. Wir explantierten deshalb retinale Streifen zu verschiedenen Entwicklungsstadien zwischen Geburt (P0) und dem 2ten postnatalen Monat (P60) und beobachteten zunächst eine Abnahme der axonalen Regenerationsfähigkeit zwischen P0 und P13. Am Tage der Augenöffnung, d. h. am P14 stieg die Zahl der regenerierten Fasern signifikant an. Diese augenöffnungsinduzierte Regenerationsfähigkeit hielt bis P21 an und nahm dann erwartungsgemäß wieder ab. Nach dem P30 tritt bei der Rattenretina keine spontane Regeneration auf, es sei denn die Retina wird induziert durch Verletzung und Hochregulation von GAP-43, das normalerweise reifungsabhängig herunterreguliert wird. Auf proteomischer Ebene konnten wir zwei Proteine (TRAX und PIN-1) identifizieren, die bei dieser augenöffnungsabhängigen Regenerationszunahme reguliert werden.

Die intraretinale Regulation des regenerativen Wachstums von Axonen wurde in zwei verschiedenen Ansätzen auf molekularer Ebene untersucht. Im ersten Ansatz wurde mit Rattenmikroarrays das genomische Profil von Retinae untersucht, die eine deutliche Regeneration ihrer Axone in Organkultur zeigten, und mit den Profilen der nicht-regenerierenden Retinae

unter gleichen Kulturbedingungen, bzw. mit verletzten Retinae *in vivo* verglichen. Eine Kategorisierung der hoch- und herunterregulierten Gene zeigte, dass die Verletzung allein zu einer Regulation von > 100 Genen führt. Die Explantation der Retina und die Kultivierung ohne Regeneration *in vitro* führen zu einer spezifischen Regulation weiterer 25 Gene. Die Gruppe der Retinae mit axonaler Regeneration zeigte weitere 18 Gene, die nur regenerationsabhängig exprimiert werden. Alle Gene aus den gebildeten Gruppen wurden bestimmten retinalen Zelltypen zugeordnet, um ein komplettes Bild der Reaktion des gesamten retinalen Gewebes auf die selektive Regeneration von Axonen aus den Ganglienzellen zu erhalten. Damit konnten wir die proteomische Reaktion von Ganglienzellen selbst aber auch von Gliazellen und Interneuronen identifizieren. Einige der regulierten Proteine wurden auf proteomischer Ebene mittels Immunhistochemie verifiziert.

In einem zweiten Ansatz wurde auf proteomischer Ebene die Frage gestellt, ob das retinale Gewebe seine Regenerationsfähigkeit über autoregulatorische Mechanismen aufrechterhält. Zu diesem Zweck wurden Ratten- und Affenretinae *in vitro* zur Regeneration gebracht. Nach erfolgter axonaler Regeneration wurden Proteine aus gewonnenen Kulturüberständen mittels 2D-Gel-Elektrophorese aufgetrennt und analysiert. Die Ergebnisse können aus patentrechtlichen Gründen hier nicht weiter ausgeführt werden.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Stupp, T, Pavlidis, M, Busse, H, Thanos, S (2005) Lens epithelium supports axonal regeneration of retinal ganglion cells in a coculture model *in vitro*. *Exp Eye Res.* 81: 530-538. [IF 2.8]

Heiduschka, P, Fischer, F, Thanos S (2005): Recovery of visually evoked potentials after regeneration of cut retinal ganglion cell axons within the ascending visual pathway in adult rats. *Rest Neurol Neurosci* 23: 303-31. [IF 1.5]

Übersichtsartikel aus 2005

Stupp T, Thanos S (2005) Can lenticular factors improve the posttrauma fate of neurons? *Prog Retin Eye Res* 24: 241-257. [IF 6.8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Panagis L, Thanos S, Fischer D, Dermon CR (2005) Unilateral optic nerve crush induced bilateral retinal glial cell proliferation. *Eur J Neurosci* 21: 2305-2309. [IF 3.9]

Pavlidis M, Stupp T, Georgalas I, Georgiadou E, Moschos M, Thanos S (2005) Multifocal ERG changes in the macula at high altitude. *Ophthalmologica*, 219: 404-412. [IF 0.6]

Pavlidis M, Stupp T, Grenzbach U, Busse H, Thanos S (2005) Ultrasonic visualization of the effect of blinking on the lacrimal pump mechanism. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 243: 228-34. [IF 1.3]

Pavlidis M, Stupp T, Georgalas I, Georgiadou E, Moschos M, Thanos S (2005) Intraocular pressure changes on high altitude acclimatisation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 16. [IF 1.3]

Kooperationen

1. Es besteht eine Kooperation mit der IFG (Teil Genomik und Proteomik).
2. Weiterhin besteht Kooperation mit dem ZP Transgene Tiere (AG Brosius)
3. Eine enge Kooperation mit dem Institut für Neuropathologie (Prof. Paulus)



Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	8
	Habilitationen	1
Berufungen		
-		
IZKF Publikationen (Ild. Projekt)		
6		
Patente/Lizenzen		
-		
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, Th 386/16-1	76.924 €
Preise 2005	Forschungsförderpreis der DOG	20.000 €

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT IIa/2
Sachmittel 2005	20.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Augenheilkunde, Abt. Experimentelle Ophthalmologie
Fachgebiet	Experimentelle Ophthalmologie

Teilvorhaben Bro3/054/04

Kleine RNAs in neuropsychiatrischen Erkrankungen

J. Brosius / B. Skryabin

Das Hauptziel dieses Projektes war 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 aufeinanderfolgende 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 Hilfe-nahme der pMBI-36 targ. ES-Zellen, und
4. Injektion der richtigen ES-Zellen in Blastozysten mit der darauffolgender Züchtung von Chimaera-Tieren.

Aufgrund der Tatsache, daß HBII-52 snoRNA bei dem Prader-Willi Syndrom nicht die Hauptrolle spielt (Runte, M., 2005), haben wir unsere Strategie dahingehend geändert nun in Analogie das MBII-85 snoRNA Gencluster zu entfernen. Dieses befindet sich in der Nähe des MBII-52 Genclusters. Mit Hilfe des „Chromosome engineering“ sind wir unserem Ziel sehr nahe, die gesamte Anhäufung der MBII-85 Gene in der Maus zu deletieren.

Auf dem Weg dorthin waren zwei Konstrukte notwendig. Zum einen wurde in der 5' Flanke des MBII-85 snoRNA Genclusters als Marker das Gen für Neomycin-Resistenz unter dem Promoter für die große Untereinheit der RNA Polymerase II erfolgreich inseriert. Die Orientierung der Transkription ist in der gleichen Richtung wie das Haupttranskript des PWS Genlokus (von SNRNP bis zum Ende = antisense UBE3A). Zum andern wurde in der 3' Flanke des MBII-85 snoRNA Genclusters als Marker das Gen für Puromycin-Resistenz unter dem PGK Promoter erfolgreich inseriert. Die Orientierung der Transkription ist in der gleichen Richtung wie das Haupttranskript des Angelman Syndrom Genlokus (in reverser Orientierung zum PWS Haupttranskript).

Wir untersuchten die Prägung der jeweiligen neuinserierten Gene in Nachkommen der transgenen Mäuse. Etwa 90% der geborenen Mäuse exprimierten das Neomycin-Resistenz Gen. Etwa 10% der Mäuse zeigten entweder paternelle oder auch maternelle Prägung. Alle der etwa 100 getesteten Mäuse mit dem Puromycin Transgen exprimierten das Gen; also keines der Tiere zeigte Prägung. Eine mögliche Erklärung ist, dass es mehrere Generationen benötigt, um die Prägung der Gene (analog zu den „alteingesessenen“ Genen) zu etablieren. Diese Mäuse stellen daher ein hervorragendes Modellsystem dar, die genomischen und chromosomalen Veränderungen (z.B. Methylierung, Histon-Kode etc.), die zur Prägung führen, zu untersuchen. Versuche in dieser Richtung laufen bereits.

Außerdem erzeugten wir konditionell und konventionell MBI-36 snoRNA Tiere. Die detaillierte phänotypische Charakterisierung dieser Tiere wird später präsentiert.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Ludwig A, Rozhdestvensky TS, Kuryshev VY, Schmitz J, Brosius J (2005) An unusual primate locus that attracted two independent Alu

insertions and facilitates their transcription. J Mol Biol 350: 200-214. [IF 5.5]

Kondrashov AV, Kiefmann M, Ebnet K, Khanam T, Muddashetty RS, Brosius J (2005) Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly(A)-binding protein (PABP). J Mol Biol 353: 88-103. [IF 5.5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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 115: 1666-1674. [IF 14.2]

Brosius J (2005) Echoes from the past--are we still in an RNP world? Cytogenet Genome Res 110: 8-24. [IF 1.3]

Krull M, Brosius J, Schmitz J (2005) Alu-SINE exonization: en route to protein-coding function. Mol Biol Evol 22: 1702-1711. [IF 6.4]

Brosius J (2005) Waste not, want not--transcript excess in multicellular eukaryotes. Trends Genet 21: 287-288. [IF 14.6]

Kriegs JO, Schmitz J, Makalowski W, Brosius J (2005) Does the AD7c-NTP locus encode a protein? Biochim Biophys Acta 1727: 1-4. [IF 3.4]

Churakov G, Smit AF, Brosius J, Schmitz J (2005) A novel abundant family of retroposed elements (DAS-SINEs) in the nine-banded armadillo (*Dasypus novemcinctus*). Mol Biol Evol 22: 886-893. [IF 6.4]

Brosius J (2005) Disparity, causation, adaptation, exaptation, and contingency at the genome level. Paleobiology 31: 1-16. [IF 1.7]

Kooperationen

Keine Angaben.

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (Ihd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (DFG, NGFN, EU)	320.929 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	2 BAT Vb
Sachmittel 2005	14.775 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	3 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulare Neurobiologie

Teilvorhaben Küh3/064/04

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

J. Kühn

Das Projekt befasst sich mit der HSV-1-Infektion des peripheren Nervensystems. Für die Analyse der Virusausbreitung auf zellulärer Ebene setzen wir Trigeminalgplantate (TGE) vom Huhn ein. In der zurückliegenden Förderperiode wurden insbesondere die für die Etablierung von Latenz wichtigen Schritte des Virusentry in distale Axone und der retrograden Virusausbreitung untersucht. Zum Monitoring des Virusentry in TGEs wurde eine replikationskompetente HSV-1-Mutante erzeugt, die extragenisch EGFP unter Kontrolle des ubiquitären Cytomegalievirus-Immediate-Early (CIE)-Promotors exprimiert. Nach Infektion distaler Axone ließ sich eine lang anhaltende EGFP-Expression in den TGEs nachweisen, die innerhalb von 48 Stunden nach Infektion in Neuronen begann, sich dann auf benachbarte Gliazellen ausbreitete und sich schließlich auf einige wenige Neuronen in den TGEs beschränkte. Nach Inhibition der sekundären Virusausbreitung im TGE mit Aciclovir zeigte sich, dass der Beginn der EGFP-Expression in individuellen Neuronen (Abbildung 1 A, B) erheblich variiert. Während einige Neuronen bereits 6 Stunden nach Infektion EGFP exprimierten, begann die EGFP-Expression in anderen Neuronen erst nach 2 Wochen und später. Etwa die Hälfte aller infizierten Neuronen wurde innerhalb von 5 bis 7 Tagen nach Viruszugabe EGFP-positiv (Abbildung 1 C,D). Infectious-Centre-Assays mit Zellsuspensionen aus infizierten TGEs zeigten, dass HSV-1 nach selektiver Aufnahme in distale Axone das Neuronsoma bereits wenige Stunden nach Infektion der TGEs erreicht. Eine verzögerte Expression des EGFP-Reportergens wurde in Primärkulturen von Trigeminalganglionen nicht beobachtet. Hier erreichte die EGFP-Expression ebenso wie

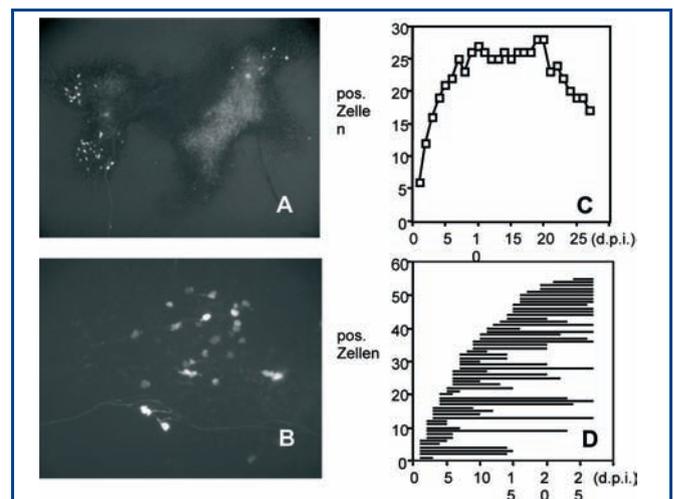


Abbildung 1: Monitoring des Infektionsverlaufs in Trigeminalgplantaten nach Virusentry in distale Axone

Organkulturen wurden unter Aciclovir mit einer HSV-1-Mutante infiziert, die EGFP extragenisch unter Kontrolle des CIE-Promotors exprimiert.

A,B: EGFP-Expressionsmuster an Tag 1 nach Infektion (d.p.i.), A: Übersicht, B: Detailansicht,

C, D: Kinetik der EGFP-Expression in einem Explantat, C: Summe EGFP-positiver Zellen D: kumulative Darstellung, jede Linie repräsentiert Anfang und Dauer der EGFP-Expression individueller Zellen während des 26-tägigen Beobachtungszeitraums.

in permanenten Zellkulturen spätestens 18 bis 24 Stunden nach Infektion ihr Maximum. Unsere Ergebnisse zeigen, dass der Infektionsmodus den Verlauf der HSV-1-Infektion sensorischer Neuronen entscheidend beeinflusst. Während in primären Neuronenkulturen die virale Genexpression ebenso wie in permanenten Zellkulturen simultan und unmittelbar nach Virusaufnahme einsetzt, induziert die selektive Virusaufnahme in distale Axone sensorischer Neuronen, die en bloc in TGEs kultiviert werden, einen deutlichen abweichenden Verlauf der akuten Infektion. Dieser zeichnet sich durch ein asynchrones und um Tage bis Wochen verzögertes Auftreten transkribierbarer viraler Genome im Kern sensorischer Neuronen aus und entspricht hinsichtlich der langfristig persistierenden Infektion von Neuronen der akuten Infektionsphase während der Latenzetablierung im Tiermodell.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Hafezi W, Bernard E, Cook R, Elliott G (2005) Herpes simplex virus tegument protein VP22 contains an internal VP16 interaction domain and a C-terminal domain that are both required for VP22 assembly into the virus particle. *J Virol* 79: 13082-13093. [IF 5.4]

Shahin V, Hafezi W, Oberleithner H, Ludwig Y, Windoffer B, Schillers H, Kühn JE (2006) The genome of HSV-1 translocates through the nuclear pore as a condensed rod-like structure. *J Cell Sci* 119: 23-30. [IF 6.9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		2
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, KU 1314/2-1	20.752 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vc/2
Sachmittel 2005	17.500 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Medizinische Mikrobiologie - Klinische Virologie
Fachgebiet	Klinische Virologie

Teilvorhaben Kie3/071/04 - **SCHLUSSBERICHT**

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

R. Kiefer

Aktiviert residente Mikrogliazellen und hämatogene Makrophagen haben aufgrund ihrer potentiellen Zytotoxizität, aber auch ihrer neurotrophen Funktionen erheblichen Einfluß auf die Pathogenese und die Größe eines Hirninfarkts. Während jedoch hämatogene Makrophagen zur Vergrößerung des Infarkts beitragen, könnte die Aktivierung von Mikrogliazellen eher eine günstige Wirkung haben. Nachdem eine selektive Identifikation dieser Zellen bislang mangels geeigneter differenzierender Marker nicht möglich war, können anhand von Knochenmarkchimären zwischen green-fluorescent-protein-transgenen und Wildtyp-Mäusen residente Mikrogliazellen und hämatogene Makrophagen in unserem Labor jetzt eindeutig identifiziert und funktionelle Unterschiede untersucht werden. Die Analyse der Phagozytose neuronalen Zelldebris war mittels immunhistochemischer Färbungen semidünner Serienschritte Methylnmethacrylat eingebeteter Gehirne möglich. Uns gelang eine Identifikation und quantitative Analyse einzelner Zellen auf unterschiedlichen angrenzenden Serienschritten, welches erst über unterschiedliche immunhistochemische Färbungen eine Differenzierung phagozytierender Mikroglia von phagozytierenden hämatogenen Makrophagen ermöglichte. Die quantitative Differenzierung der Phagozytosefähigkeit ergab, dass Mikrogliazellen im Pool der phagozytierenden Zellen überwiegen und darüber hinaus die frühe Phagozytenantwort bis zum Tag 4 nahezu ausschließlich durch die aktivierte residente Mikroglia bestritten wird. Hämatogene Makrophagen beteiligen sich an der Phagozytose neuronalen Debris nach zerebraler Ischämie nur in geringer Anzahl und zeitlich verzögert. Morphologisch oder anhand des phagozytierten Materials waren die Zellen nicht voneinander zu unterscheiden.

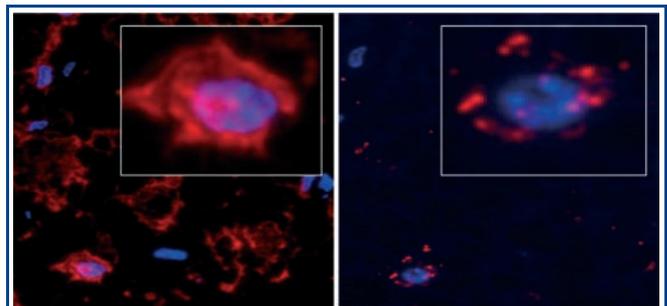


Abbildung 1: Semidünne Serienschritte aus dem Infarktareal 4 Tage nach 30-minütiger, fokaler, zerebraler Ischämie. Links: Iba-1 positive aktivierte Mikroglia/ Makrophagen (rot). Rechts: Die Phagozytose ist durch Inkorporation NeuN-positiven, neuronalen Materials (rot) nachgewiesen. Kerfärbung mit DAPI (blau).

Das Chemokin MCP-1 und sein Rezeptor CCR-2 spielen eine bedeutsame Rolle in der Rekrutierung hämatogener Makrophagen und eine Inhibition dieses Systems führt zur Reduktion des Makrophageneinstroms und zu kleiner Infarkten. Zur Analyse der zellulären Mechanismen wurde durch 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, ein geeignetes System etabliert und diese Tiere einer Untersuchung der zerebralen Ischämie zugeführt.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel seit 2004

Schilling M, Besselmann M, Müller M, Strecker JK, Ringelstein EB, Kiefer R (2005) Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: An investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice. *Exp Neurol* 196: 290-7. [IF 3.7]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kooperationen

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

Dr. W. Nacken, Institut für Exp. Dermatologie: Untersuchung des Calcium-bindenden Proteins MRP14 bei experimentellem Hirninfarkt, speziell auch bei chimären Mäusen

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

PD Dr. Stögbauer: Unterstützung bei der Genomanalyse transgener Tiere

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	1
	Dissertationen	2
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT IVb/2, 1 BAT Vb/2
Sachmittel 2005	18.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	beendet
Beteiligte Institutionen	Klinik und Poliklinik für Neurologie
Fachgebiet	Neurologie

Ergänzung: Fortsetzungsprojekt von TV G5. Projektleiter hat im Herbst 2005 eine Chefarztposition im Diakoniekrankenhaus Rothenburg (Wümme) angenommen. Zwei wiss. Arbeiten sind in 2004 entstanden.

Teilvorhaben Kne3/074/04

Dopaminerge Lernverstärkung

S. Knecht / C. Breitenstein

Das Projekt hat zum Ziel, eine Kombination aus massiertem Training und dopaminergem Neuromodulation zur Klinikreife zu bringen. In den einzelnen Teilprojekten wurden Fragestellungen nachgegangen:

- 1) In einer randomisierten doppelblinden Studie mit 100 gesunden Probanden wurden verschiedene Aufmerksamkeits- oder belohnungsmodulierende Substanzen im Hinblick auf ihr lernförderndes Potential überprüft. Hier zeigte sich, dass eine tonische Erhöhung der dopaminergen Neurotransmission durch Gabe eines Dopaminagonisten (0.1 mg Pergolid) den Lernerfolg im Vergleich zu einer Placebo-Bedingung signifikant verschlechterte (s. beigefügter Manuskriptentwurf von Breitenstein et al., zur Veröffentlichung eingereicht). Dies zeigt, dass eine dopaminerge Lernverbesserung in einer erhöhten phasischen Ausschüttung des Dopamins aus den präsynaptischen Vesikeln begründet ist. Dieser präsynaptische dopaminerge Effekt ist rezeptorunabhängig und kann folglich nicht von Dopaminagonisten simuliert werden. Zur dopaminergen Lernförderung im klinischen Setting gibt es somit derzeit keine Alternative zur Gabe von Levodopa.
- 2) Zur Differenzierung beteiligter Mechanismen der dopaminergen Lernförderung, wie Belohnungseffekte oder Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses, wurde in der unter Punkt 1 genannten Studie mit 100 gesunden Probanden auch die lernfördernde Wirkung der aufmerksamkeitsfördernden Substanz Modafinil überprüft. Im Vergleich zur Placebogruppe war kein Lernvorteil unter Modafinil feststellbar. Dies legt nahe, dass die dopaminerge Lernförderung unter Levodopa über das interne Belohnungssystem vermittelt wird.
- 3) In einer Pilotstudie mit 6 Alzheimer Patienten wurde der lern- und gedächtnisfördernde Effekt einer einmaligen Gabe

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

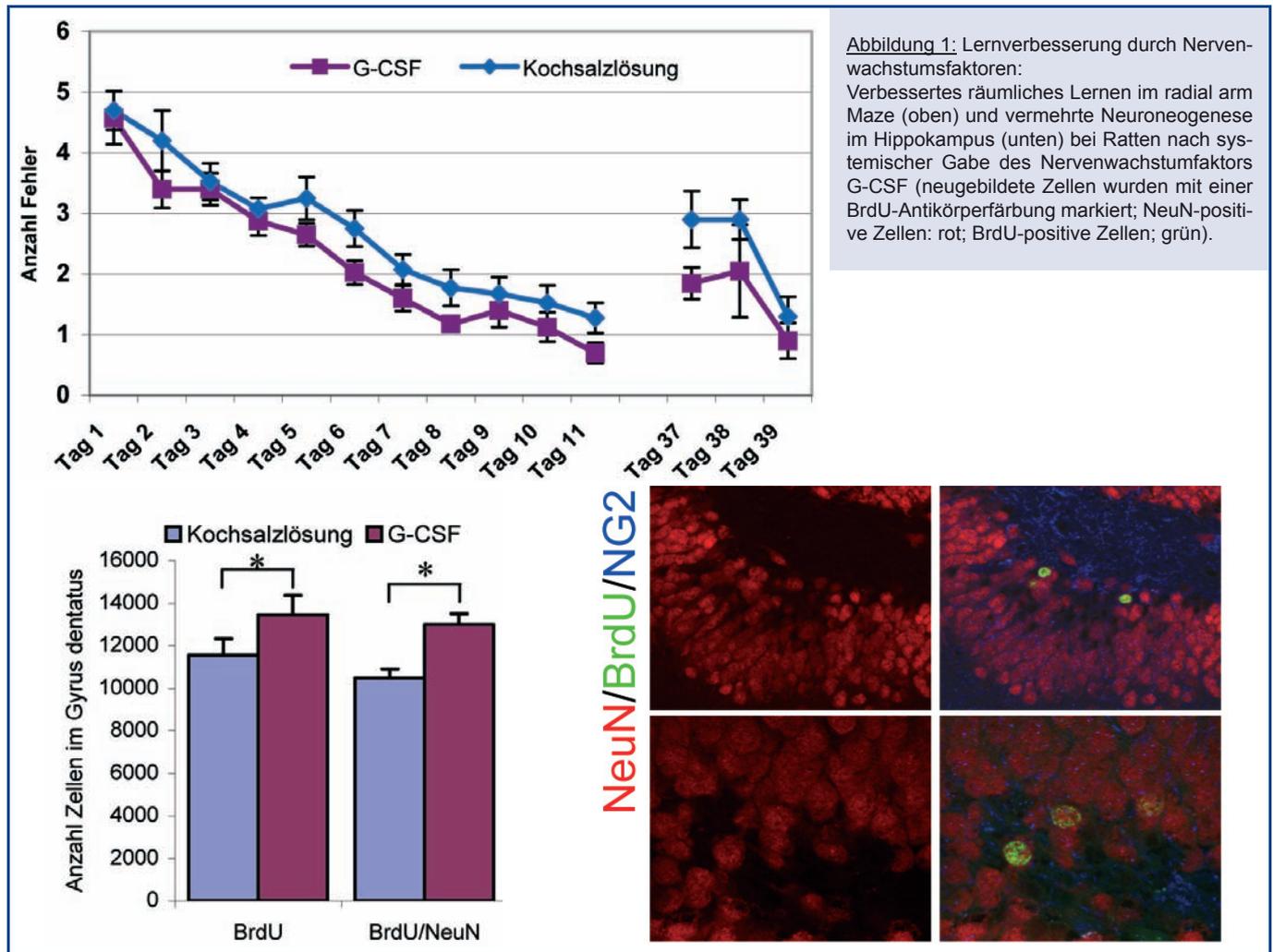
- 4) Zur Klärung der Rolle zellulärer Faktoren wurde ein Tiermodell zum visuell-räumlichen Lernen (radial maze) entwickelt und am Institut für Pharmakologie (Frau Prof. Winterhoff) etabliert. Nach täglicher Levodopagabe gepaart mit Verhaltenstraining über zwei Wochen hinweg zeigten die Ratten eine signifikant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

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster AF, Sommer J, Wolbers T, Knecht S (2005) Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *Neuroimage* 25: 958-968. [IF 4.9]

Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S (2005) Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage*. [IF 4.9]



Floel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol* 58: 121-130. [IF 8.1]

Jansen A, Floel A, Menke R, Kanowski M, Knecht S (2005) Dominance for language and spatial processing: limited capacity of a single hemisphere. *Neuroreport* 16: 1017-1021. [IF 2.4]

Sommer J, Jansen A, Drager B, Steinstraeter O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S (2005) Transcranial Magnetic Stimulation - A Sandwich Coil Design for a Better Sham. *Clin Neurophysiol* (in press: Epub 2005 Dec. 22). [IF 2.5]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel 2005

Breitenstein C, Kamping S, Jansen A, Schomacher M, Knecht S, (2005). Word learning can be achieved without feedback: Implications for aphasia therapy. *Restor Neurol Neurosci* 22: 445-158. [IF 1.4]

Floel A, Jansen A, Deppe M, Kanowski M, Konrad C, Sommer J, Knecht S (2005) Atypical hemispheric dominance for attention: functional MRI topography. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1197-1208. [IF 5.7]

Floel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 65: 472-474. [IF 6.0]

Floel A, Buyx A, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S (2005) Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res* 158: 269-275. [IF 3.0]

Jansen A, Floel A, Van Randenborgh J, Konrad C, Rotte M, Forster AF, Deppe M, Knecht S (2005) Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Hum Brain Mapp* 24: 165-172. [IF 4.8]

Lohmann H, Drager B, Muller-Ehrenberg S, Deppe M, Knecht S (2005) Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 24: 780-790. [IF 4.9]

Rogalewski A, Breitenstein C, Floel A, Knecht S (2005) Prosody as an intermediary evolutionary stage between a manual communication system and a fully developed language faculty. *Behav Brain Sci* 27 (im Druck). [IF 7.1]

Kooperationen

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	3
	Dissertationen	10
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (BMBF, EU, VW-Stiftung)	100.526 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1,5 BAT IIa
Sachmittel 2005	10.256 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6 Jahre
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

In den vergangenen Jahren zeigten verschiedene Arbeiten, das endogene Retroviren eine zentrale Rolle in den Pathogenesen verschiedener Erkrankungen spielen können. So wird z.B. eine Retrovirus-vermittelte Auslösung der Multiplen Sklerose (MS) über den MS-assoziierten Retrovirus (MSRV) diskutiert. Diese Einschätzung basiert auf dem Nachweis von MSRV in MS-Plaques sowie auf der Korrelation von erhöhten MSRV-Proteinspiegeln in der Liquor Cerebrospinalis von MS-Patienten während aktiver Schübe. Es wird angenommen, dass MSRV durch exogene Faktoren getriggert und über die Formation von Superantigenen eine chronischen Entzündungsreaktion im Nervensystem induziert wird, die u.a. zur Zerstörung der Myelinscheiden, dem Charakteristikum der MS, führt.

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

Die molekularen Mechanismen, die zu diesem abnormalen zellulären Routing führen, sind unbekannt. Deshalb sollten mittels Gene-Arrays differentiell regulierte Gene in MS- und Kontroll-Monocyten identifiziert werden. Der MSRV-Status der Proben wurde mittels eines spezifischen ELISA überprüft. Es wurden insgesamt 110 differentiell-regulierte Gene identifiziert, deren n-fold > 2.0 oder < 0.5 ist. Als Cut-off wurde ein p-Wert von < 0.05 definiert. Diese Kandidatengene werden derzeit mittels quantitativer PCR untersucht.

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.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Kerkhoff C, Nacken W, Czarny M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2005) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. FASEB J 19: 467-469. [IF 6.8]

Nacken W, Mooren FC, Manitz M-P, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C (2005) S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. Int. J. Biochem. Cell Biol 37: 124112-53. [IF 3.6]

Übersichtsartikel

Kerkhoff C and Ghavami S (2005) Induction of apoptotic cell death in tumor cells by S100A8/A9 released from inflammatory cells upon

cellular activation. Curr Med Chem – Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents 4: 383-391. [IF 4.4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kooperationen

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

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

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	-
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene	DFG, KE 820/2-2	35.249 €
Drittmittel (p.a.)	DFG, KE 820/4-1	37.202 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa/2, 1 BAT Vb
Sachmittel 2005	18.500 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	5 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 im Jahr 2001 (www.acrc-gu.de/aktuell/00001239.pdf) fehlen im Bereich der späten Postdoc-Förderung (Alter 35-45 Jahre) in Deutschland Fördermöglichkeiten für ambitionierte Wissenschaftler mit hervorragenden Leistungen. Daher gehen die meisten dieser Nachwuchswissenschaftler ins Ausland mit geringer Rückkehrerquote. Das Forschungsgruppen-Konzept des IZKF Münster sieht daher ein Bewerberspektrum für die Gruppenleiterposition in der oben genannten Altersgruppe vor. Forschungsgruppen sind einem Institut oder einer Klinik zugeordnet und arbeiten dort selbständig ohne Rechenschaftspflicht gegenüber dem

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

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. In einzelnen Teilprojekten wurde (u.a.) folgenden Fragestellungen nachgegangen:

(1) Besteht eine Interaktion von atypisch rechtshemisphärisch lateralisierte Sprache mit typischerweise rechtshirnig angesiedelten Hirnfunktionen (wie z.B. räumliche Aufmerksamkeit)?

Sprache ist typischerweise in der linken Hirnhälfte angesiedelt, räumliche Aufmerksamkeit in der rechten. Bei Probanden mit atypisch rechtshemisphärischer Sprachdominanz stellt sich daher die Frage nach dem Einfluss von Sprache auf räumliche Aufmerksamkeit. Ist die Koexistenz zwischen Sprache und räumlicher Aufmerksamkeit in einer Hemisphäre möglich oder nicht? Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei manchen Menschen tatsächlich die selbe Hirnhälfte für beide Hirnfunktionen dominant sein kann, ohne dass es zu funktionellen Einschränkungen kommt. Allerdings werden hier überzufällig häufig bestimmte Areale der subdominanten Hirnhälfte bei Aufmerksamkeitsaufgaben zusätzlich aktiviert. Dieses Ergebnis lässt sich im Kontext des „functional crowding“ interpretieren („Kolumbus-Effekt“).

(2) Lassen sich strukturelle Korrelate funktioneller Hemisphären Dominanz finden?

Londoner Taxifahrer zeigen strukturelle Veränderungen in gedächtnisrelevanten Hirnbereichen. Jongliertraining führt zu einer morphometrischen Veränderung motorischer Hirnregionen, und das Erlernen einer zweiten Fremdsprache zu einer erhöhten Dichte grauer Substanz in sprachassoziierten Hirnregionen der linken Hirnhälfte. Menschen mit typischer und atypischer Sprachdominanz sollten sich daher auch in ihrem strukturellem Hirnaufbau unterscheiden.

Mittels voxelbasierter Morphometrie haben wir strukturelle Korrelate funktioneller Hemisphären Dominanz gesucht. Erste Ergebnisse zeigen, dass Probanden mit linkshemisphärischer Sprachdominanz höhere Grauwertdichten im linken präfrontalen Kortex (nahe dem Broca-Sprachzentrum) aufweisen als Probanden mit atypischer rechtshemisphärischer Sprachlateralisation.

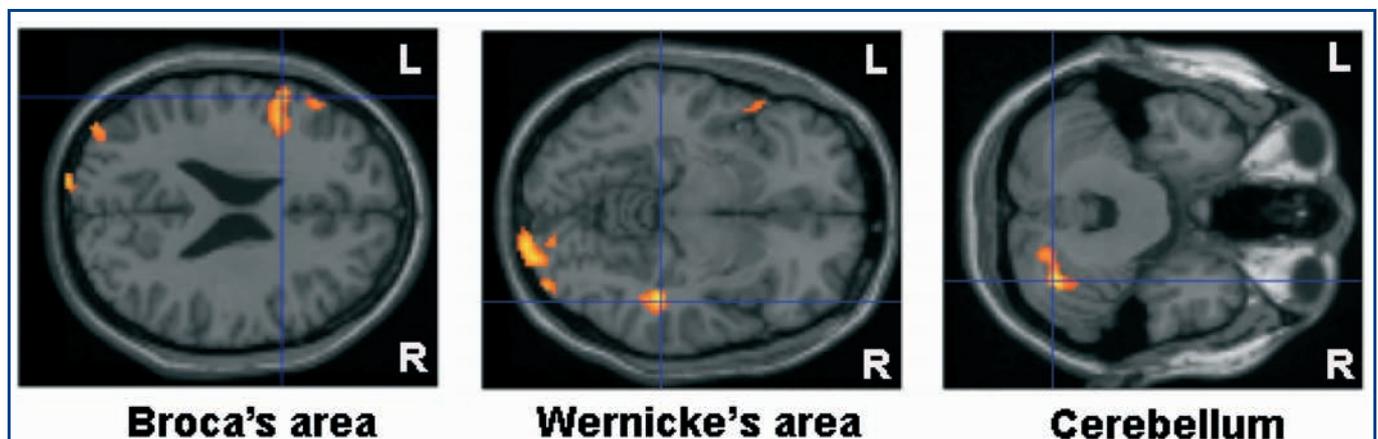


Abbildung 1: Gekreuzte Sprachdominanz als eine Form extremer Variabilität des menschlichen Sprachsystems. Signifikante fMRT- Lateralisationsunterschiede, dargestellt als Interaktion von Aufgabe x Hemisphäre, finden sich in typischen Sprachregionen: linkes Broca-Areal, rechtes Wernicke-Homolog, rechtes Kleinhirn ($p < 0.05$, korrigiert für multiple Testungen).

(3) Was sind die Grenzen funktioneller Variabilität? Untersuchung eines Falles von „gekreuzter Sprachdominanz“:

Sprachfunktionen sind typischerweise innerhalb einer Hirnhälfte angesiedelt. Eine Dissoziation von Broca- und Wernickeareal in verschiedene Hemisphären wurde vereinzelt bei Patienten mit Hirnschädigungen beobachtet (z.B. bei Epileptikern); Folge solcher Reorganisationsprozesse sind typischerweise eingeschränkte kognitive Fähigkeiten. Im Rahmen einer morphometrischen Sprachstudie (vgl. Projekt #2) haben wir einen Probanden identifiziert, der eine Dissoziation von Broca- und Wernickelateralisation aufwies, ohne dass klinische relevante Hirnverletzungen als Ursache oder neuropsychologische Einschränkungen als Folge festzustellen waren (z.B. IQ 141). Dissoziation von Spracharealen hat somit nicht zwangsläufig kognitive Minderleistungen zur Folge.

Mittels Diffusionstensorbildgebung wurde zusätzlich der Aufbau der Faserverbindungen dieses Probanden näher untersucht. Es zeigte sich, dass es hier Korrelate gibt, die seine neuronale Sprachorganisation erklären lassen: Verbindungen in der weißen Substanz im linken temporo-parietalen Bereich waren weniger gut ausgebildet als bei einer vergleichbaren Normgruppe. Aufbau der Faserverbindungen und Sprachlateralisation stehen in engem Zusammenhang. Es wird jetzt untersucht, ob sich die Diffusionstensorbildgebung auch klinisch nutzen lässt, um Sprachdominanz nicht-interaktiv vorherzusagen.

(4) Wie zuverlässig lässt sich die Lateralisation einer kognitiven Hirnfunktion im funktionellen MRT bestimmen? Was ist die beste Methode der Datenanalyse?

Im funktionellen MRT existieren verschiedene Ansätze, die Lateralisation kognitiver Hirnfunktionen qualitativ und quantitativ zu beschreiben. Wir haben systematisch untersucht, welche dieser Ansätze unter den Gesichtspunkten Robustheit und Reproduzierbarkeit am besten abschneidet. Es zeigte sich, dass Signalintensitätswerte, beschränkt auf die Voxel mit höchster Aktivierung in prädefinierten Regions-Of-Interest, die besten Ergebnisse lieferten.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster AF, Sommer J, Wolbers T, Knecht S (2005) Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *Neuroimage* 25: 958-968. [IF 4.9]

Burgmer M, Konrad C, Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S (2005) Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage*. [IF 4.9]

Duning T, Kloska S, Steinstrater O, Kugel H, Heindel W, Knecht S (2005) Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 64: 548-550 [IF 6.0]

Floel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol* 58: 121-130. [IF 8.1]

Floel A, Breitenstein C, Knecht S. (2005) Transkranielle Magnetstimulation und funktionelle Bildgebung [Transcranial magnetic stimulation and functional imaging]. *Klin.Neuropsych* (im Druck). [IF 0.1]

Jansen A, Floel A, Menke R, Kanowski M, Knecht S (2005) Dominance for language and spatial processing: limited capacity of a single hemisphere. *Neuroreport* 16: 1017-1021. [IF 2.4]

Knecht S, Sommer J, Deppe M, Steinstraeter O. (2005) Scalp position and efficacy of transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* (im Druck) [IF 2.5]

Sommer J, Jansen A, Drager B, Steinstraeter O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S (2005) Transcranial Magnetic Stimulation - A Sandwich Coil Design for a Better Sham. *Clin Neurophysiol* (im Druck). [IF 2.5]

Übersichtsartikel aus 2005

Korsukewitz C, Breitenstein C, Schomacher M, Knecht S (2005) Pharmakologische Zusatzbehandlung in der Aphasiotherapie: Status quo und Perspektiven. *Nervenarzt* (im Druck). [ohne IF]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Breitenstein C, Kamping S, Jansen A, Schomacher M, Knecht S, (2005). Word learning can be achieved without feedback: Implications for aphasia therapy. *Restor Neurol Neurosci* 22: 445-158. [IF 1.4]

Floel A, Jansen A, Deppe M, Kanowski M, Konrad C, Sommer J, Knecht S (2005) Atypical hemispheric dominance for attention: functional MRI topography. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1197-1208. [IF 5.7]

Floel A, Hummel F, Breitenstein C, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic effects on encoding of a motor memory in chronic stroke. *Neurology* 65: 472-474. [IF 6.0]

Floel A, Buyx A, Breitenstein C, Lohmann H, Knecht S (2005) Hemispheric lateralization of spatial attention in right- and left-hemispheric language dominance. *Behav Brain Res* 158: 269-275. [IF 3.0]

Jansen A, Floel A, Van Randenborgh J, Konrad C, Rotte M, Forster AF, Deppe M, Knecht S (2005) Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Hum Brain Mapp* 24: 165-172. [IF 4.8]

Lohmann H, Drager B, Muller-Ehrenberg S, Deppe M, Knecht S (2005) Language lateralization in young children assessed by functional transcranial Doppler sonography. *Neuroimage* 24: 780-790. [IF 4.9]

Rogalewski A, Breitenstein C, Floel A, Knecht S (2005) Prosody as an intermediary evolutionary stage between a manual communication system and a fully developed language faculty. *Behav Brain Sci* (Invited Commentary) 27 (im Druck). [IF 7.1]

Kooperationen

Prof. Michael Heneka (Neuroneogenese: Nutzung des Laser-Mikroskops).

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	3
	Dissertationen	15
	Habilitationen	-
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		9
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse; siehe TV Kne3/074/04	100.526 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa
Sachmittel 2005	20.450 €
Förderdauer	6/2001 - 5/2006
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

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 erfolgten experimentelle Untersuchungen an Tumoren mit differentem Vaskularisationsgrad (Nacktm Maus, Xenograft-Modell) unter Verwendung neuer Relaxometrie-Sequenzen, die eine genaue Messung der R2 und R2* Querrelaxationsparameter erlauben. Hierbei zeigte sich eine gute Differenzierbarkeit von Tumoren mit hoher bzw. niedriger Mikrogefäßdichte, wobei die MRT Daten in guter Korrelation zur Immunohistologie (Mikrogefäßdichtebestimmung) und zu Fluoreszenz-basierten Perfusionsassays standen. Erste Therapiestudien an stark vaskularisierten Tumoren mit Injektion eines Tumor-selektiven, thrombogenen Peptids (Kooperation mit Prof. Mester, Onkologie) zeigten, dass Tumorperfusionsänderung frühzeitig (innerhalb von 4 Stunden nach Therapiebeginn) und exakt mit der entwickelten Methode gemessen und 3-dimensional visualisiert werden können. Klinisch konnte die Technologie erfolgreich zur Evaluation der Knochenmarksvaskularisation bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) eingesetzt werden (Abb. 1). Die MRT zeigte dabei eine signifikant höhere vaskuläre Volumenfraktion bei Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Ergebnisse korrelierten gut mit entsprechenden immunohistochemischen Untersuchungen an Punktionspräparaten (Abb. 1).

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

Zur Etablierung von nicht-invasiven Zell-homing Assays (cell tracking) wurden Untersuchungen zur Markierung verschiedener humaner Tumorzelllinien mit Hilfe von Eisenoxiden und etablierten Lipofektionsprotokollen durchgeführt. Die Lipofektion erlaubte dabei eine Einschleusung klinisch zugelassener Eisenpräparate in verschiedenste Tumorzelllinien, Leukozyten und verschiedene Stammzelllinien (z.B. endotheliale Progenitorzellen). Es kam zu keiner Beeinträchtigung der Zellvitalität

(bzw. Zellfunktion) nach Markierung. Mit Hilfe neuer MR-Sequenztechniken, die eine direkte Messung der T2 und T2* Zeiten in vitro und in vivo erlauben, werden derzeit Arbeiten zur nicht-invasiven Quantifizierung von Fe-markierten Zellen als auch zur Charakterisierung der Eisenverteilung durchgeführt. Hierbei wird eine Unterscheidung von Zell-gebundenem gegenüber freiem Eisenoxid angestrebt.

3) Etablierung optischer Bildgebungsverfahren zur Tumordetektion und -charakterisierung

Optische Verfahren im Nahinfrarot-Bereich liefern ein exzellentes Signal-zu-Rausch-Verhältnis in-vivo und sind daher ideal für die Darstellung molekularer Strukturen im Gesamtorganismus geeignet. Es wurden Verfahren zur Mehrkanal- Reflexionsbildgebung am Institut für Klinische Radiologie etabliert. Darüber hinaus konnte jüngst die Fluoreszenz-medierte Tomographie (FMT) als 3-dimensionales, quantitatives optisches Bildgebungsverfahren im Labor etabliert werden. Derzeit erfolgt die Entwicklung sogenannter ‚Target-spezifischer‘ Fluorochrome, die eine Erkennung endothelialer Oberflächenmarker in Tumorgefäßen erlauben. Erste Ergebnisse zeigen, daß ein cyclisches ‚RGD‘ Peptid, welches an einen Fluoreszenzfarbstoff (Cy 5.5) gekoppelt wurde, die Darstellung der Expression von $\alpha\beta3$ -Integrinen in vivo ermöglicht.

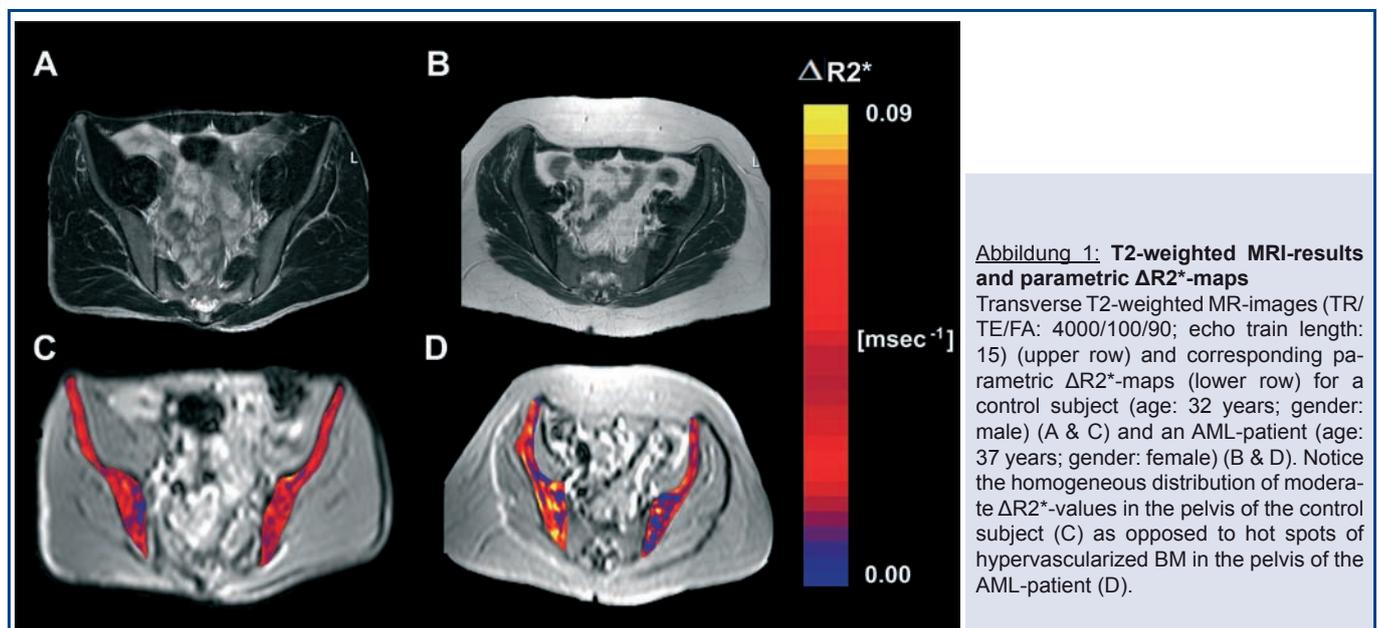
Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Bremer C, Bankert J, Filler T, Ebert W, Tombach B, Reimer P (2005) High-dose Gd-DTPA vs. Bis-Gd-mesoporphyrin for monitoring laser-induced tissue necrosis. *J Magn Reson Imaging* 21: 801-808. [IF 2.9]

Bremer C, Ntziachristos V, Weitkamp B, Theilmeier G, Heindel W, Weissleder R (2005) Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing ‚smart‘ optical probes. *Invest Radiol* 40: 321-327. [IF 2.3]

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Schwindt W, Tombach B, Fobker M, Poremba C, Ebert W, Heindel W, Bremer C (2005) Cell Tagging with clinically approved Iron oxides: Feasibility and effect of lipofection, particle size and surface coating on labeling efficiency. *Radiology*. 235: 155-61. [IF 5.1]



Kessler T, Bieker R, Padró T, Schwöppe C, Persigehl T, Bremer C, Kreuter M, Berdel W, Mesters R (2005) Inhibition of Tumor Growth by RGD Peptide Directed Delivery of Truncated Tissue Factor to the Tumor Vasculature. *Clin Cancer Res* 11;11: 6317-24. [IF 5.6]

Höltke C, Law M, Wagner S, Breyholz H-J, Kopka K, Bremer C, Schöber O, Schäfers M (2006) Synthesis, in vitro pharmacology and biodistribution studies of new PD 156707 derived ETA receptor radioligands. *Bioorg Med Chem*; *Bioorg Med Chem* 15;14: 1910-7. Epub 2005, Nov10. [IF 2.0]

Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Meier N, Bieker R, Kooijmann H, Tombach B, Mester R, Berdel W, Heindel W, Bremer C (2005) Assessment of Bone Marrow Angiogenesis in patients with Acute Myeloid Leukaemia by Contrast Enhanced MRI with clinically approved iron oxides. *Radiology*, im Druck. [IF 5.1]

Übersichtsartikel aus 2005

Persigehl T, Heindel W, Bremer C (2005) MR and optical approaches to molecular imaging. *Abdom Imaging* 30: 342 - 354. [IF 0,8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kooperationen

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

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

Prof. Dr. J. Roth, Institut für Experimentelle Dermatologie: Entwicklung von cell tagging Strategien für Entzündungszellen; Fluoreszenzmar-

kierung MRP affiner Antikörper zur Targetdetektion in vivo.

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	3
	Habilitationen	-
Berufungen	Ruf an die RWTH Aachen (W2)	abgelehnt
IZKF Publikationen (Ifd. Projekt)		6
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	diverse (SFB 656, BMBF, EU)	201.423 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2005	25.000 €
Förderdauer	7/2003 - 6/2006 #
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	8 Jahre
Beteiligte Institutionen	Institut für Klinische Radiologie - Röntgendiagnostik
Fachgebiet	Tomographie, Bildgebung

Zwischenbegutachtung

Forschungsgruppe 4 (FG4)

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

A. Engelen (bis Nov. 2005) / C. Konrad (stellv. Leitung, seit April 2006 Projektleiter)

In dem IZKF - Kernprojekt „*Gedächtnis bei remittierten depressiven Patienten*“ wurde Anfang 2005 die Paradigmenentwicklung und -testung abgeschlossen, die Rekrutierung remittierter depressiver Patienten von den Stationen begann. In einem event-related fMRT-Design und anschließender ausführlicher neuropsychologischer Testung werden Daten zum semantischen und episodischen Gedächtnis bei remittierten depressiven Patienten und gesunden Kontrollprobanden erhoben. In einem parametrischen fMRT- Design wird das Arbeitsgedächtnis in beiden Gruppen untersucht. Erste Zwischenergebnisse wurden bei der Zwischenbegutachtung der Gruppe im Sommer 2005 vorgestellt, seitdem läuft die Rekrutierung von Patienten weiter. Die Abbildung oben zeigt eine vorläufige Auswertung von Pilotdaten, bei der sich eine Mehraktivierung des Arbeitsgedächtnisses bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden zeigte. Die Validität und Bedeutung dieses Befundes wird in der größeren Stichprobe und in Zusammenhang mit den neuropsychologischen Daten zu interpretieren sein.

Im Projekt „*Kognitive Neurobiologie von Geschlechtsunterschieden, Zyklusphasen und Transsexualität*“ wurden Anfang 2005 die Messungen von gesunden Probanden und transsexuellen Patienten vor Hormontherapie abgeschlossen und in Kooperation mit der gynäkologischen Klinik die Sexualhormonspiegel im Serum bestimmt. Die fMRT- Datenauswertung mittels SPM 2 wurde abgeschlossen. Abstracts der Arbeitsgruppe

wurden auf verschiedenen Kongressen im Jahr 2005 vorgestellt, u. a. Human Brain Mapping, Cognitive Neuroscience, Society for Neuroscience, Deutscher Menopause-Kongress, Kongress der Deutschen Sektion der International Society für Magnetic Resonance in Medicine, Neurovisionen, Arbeitsgemeinschaft Neuropsychopharmakologie (AGNP), Deutsche Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie (DGPPN). Das Manuskript Konrad et al. „Plasticity of cortical networks for synonym generation across menstrual cycle and sex“ wurde fertig gestellt. In einem parallelen Projekt ohne Bildgebung unter dem Titel „*Sprachaufgaben und Geschlecht*“ wurde die von uns entwickelte Synonym-Generierungsaufgabe mit Standard-Sprachaufgaben wie Buchstaben- und Kategorien-Wortflüssigkeit verglichen und Normwerte an einer Stichprobe von 100 Personen erhoben. Daraus entstanden in Kooperation mit dem Institut für Psychologie II zwei psychologische Diplomarbeiten.

Neu begonnen wurde ein Projekt mit dem Arbeitstitel „*Akustische Verarbeitung bei schizophrenen Patienten*“. Mittels eines von Frau Dr. A. Engelen an der Cornell University in New York entwickelten silent-event-related fMRT-Designs wird die Hypothese einer veränderten kortikalen Repräsentation akustischer Reize bei schizophrenen Patienten geprüft. Hier ergeben sich Verknüpfungen zu elektrophysiologischen Verfahren, allen voran mit der Magnetenzephalographie.

Im Rahmen der Rotationsstelle von Dr. Konrad wurden verschiedene morphometrische Verfahren in der Forschungsgruppe etabliert. Der Ethikantrag „Morphometrische Untersuchungen der Gehirnstruktur und Analyse molekularer und molekular-genetischer Marker bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und gesunden Kontrollprobanden“ wurde genehmigt. Es stehen nun die voxelbasierte Morphometrie, die deformationsbasierte Morphometrie sowie Region-Of-Interest- (ROI)-basierte Verfahren zur Verfügung. Aus den teils sehr heterogenen publizierten Verfahren wurde ein Protokoll zur Morphometrie des Hippocampus für unsere Arbeitsgruppe etabliert und evaluiert. Die Intra-Rater-Reliabilität dieses Protokolls war mit 0.95 sehr hoch. Die morphometrischen Verfahren werden derzeit in verschiedenen Projekten und Kooperationen unserer Forschungsgruppe angewendet.

Mit Datum vom 30.11.05 legte die Gruppenleiterin Frau Dr. Almut Engeli ihre Tätigkeit für die IZKF-Forschungsgruppe 4 nieder. Seit dem 1.12.05 wird die Forschungsgruppe kommissarisch von Dr. C. Konrad geleitet, der die Leitung ab dem 1.4.06 offiziell übernehmen wird.

Inhaltliche Änderungen der ursprünglichen Projektziele

In Erweiterung der bisherigen Ziele der Arbeitsgruppe soll die Analyse der Morphologie des Gehirns und der Zusammenhang zwischen Funktion und Morphologie untersucht werden. Neben der Neurobiologie des Lernens und den kognitiven Funktionen bei psychiatrischen Erkrankungen sollen zunehmend auch emotionale Verarbeitungsprozesse und emotionale Gedächtnisbildung betrachtet werden. In Kooperation mit dem psychiatrischen Genetiklabor soll dabei auch die funktionelle Bedeutung genetischer Polymorphismen für kognitive und emotionale Prozesse untersucht werden („imaging genomics“).

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Burgmer M*, Konrad C* (* equal contribution), Jansen A, Kugel H, Sommer J, Heindel W, Ringelstein EB, Heuft G, Knecht S (2006) Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 29: 1336-1343. [IF 4.9]

Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engeli A, Arolt V, Heindel W, Deckert J (2005) Association of the functional [minus sign]1019C/G 5-HT 1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*: 1-7. [IF 4.1]

Engeli A, Tuscher O, Hermans W, Isenberg N, Eidelberg D, Frith C, Stern E, Silbersweig D (2005) Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J Neural Transm*, in press. [IF 2.6]

Tüscher O, Silbersweig D, Pan H, Smith T, Beutel M, Zonana J, Erbesch V, Weisholtz D, Stern E, Engeli A (2005) Processing of environmental sounds in schizophrenic patients: Disordered recognition and lack of semantic specificity. *Schizophr Res* 73: 291-295. [IF 3.9]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Floel A, Jansen A, Deppe M, Kanowski M, Konrad C, Sommer J, Knecht S (2005) Atypical hemispheric dominance for attention: Functional MRI topography. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1197-208. [IF 5.7]

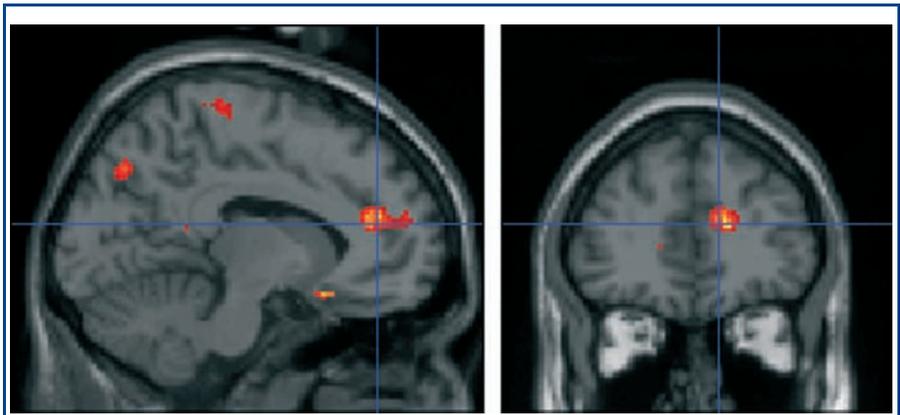


Abbildung 1: Eine vorläufige Auswertung von Pilotdaten weist auf eine Mehraktivierung des Arbeitsgedächtnisses bei depressiven Patienten gegenüber gesunden Kontrollprobanden hin.

Jansen A, Floel A, Van Randenborgh J, Konrad C, Rotte M, Forster AF, Deppe M, Knecht S (2005) Crossed cerebro-cerebellar language dominance. *Hum Brain Mapp* 24: 165-172. [IF 4.8]

Konrad C, Langer C, Muller GA, Berger K, Dziewas R, Stogbauer F, Nabavi DG, Junker R, Ringelstein EB, Kuhlenbaumer G (2005) Protease inhibitors in spontaneous cervical artery dissections. *Stroke* 36: 9-13. [IF 5.7]

Menning H, Zwitserlood P, Schöning S, Hihn H, Bölte J, Döbel C, Mathiak K, Lütkenhöner B (2005) Pre-attentive detection of syntactic and semantic errors. *Neuroreport* 16: 77-80. [IF 4.1]

Volker W, Besselmann M, Dittrich R, Nabavi D, Konrad C, Dziewas R, Evers S, Grewe S, Kramer SC, Bachmann R, Stogbauer F, Ringelstein EB, Kuhlenbaumer G (2005) Generalized arteriopathy in patients with cervical artery dissection. *Neurology* 64: 1508-1513. [IF 6.0]

Kooperationen

Keine.

Daten des Forschungsvorhabens *		
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	3
	Dissertationen	6
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	keine	0 €
Preise 2005		-

IZKF Förderung	
Personal	1 BAT Ib, 1 BAT IIa/2, 1 BAT IVa (Dipl.-Ing., Erg. aus anderen Mitteln)
Sachmittel 2005	25.000 €
Förderdauer	8/2003 - 7/2008 #
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	6-7 Jahre
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Psychiatrie u. Psychotherapie
Fachgebiet	Psychiatrie, Psychotherapie

* Anm. der Geschäftsstelle: Nach positiver Begutachtung durch den Wiss. Beirat wurde die FG4 im Mai 2005 um weitere 3 Jahre verlängert. Der Beirat hat ebenso dem Wechsel der Projektleitung zugestimmt.

Forschungsgruppe 5 (FG5)

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

K. Tenbrock

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

CREM α ist transkriptionell aktiviert in T Zellen von Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) und führt zu einer Anergie in SLE T Zellen mit der Folge von Morbidität und Mortalität durch Infektionen. Um die transkriptionelle Regulation von CREM zu verstehen klonierten wir in 5' Richtung 2 Promotoren von jeweils 1200 bp Länge in ein Luziferasekonstrukt und generierten daraus jeweils mehrere Teilkonstrukte sowie drei 3' Deletionskonstrukte. Alle Konstrukte des ersten Promotors 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. Der zweite, 1000bp weiter 5' lokalisierte Promoter zeigt eine im Vergleich zum ersten Promoter erhöhte Basalaktivität, die sich allerdings nicht mehr wesentlich steigern lässt. Nach Transfektion in SLE T-Zellen ist dieser Promoter allerdings deutlich aktiver als nach Transfektion in Kontroll T-Zellen. Die Mechanismen dieser erhöhten Aktivität sind momentan Gegenstand von Untersuchungen.

2. CREM α reguliert die CD86 Promotor Aktivität.

Monozyten von Patienten mit SLE zeigen verminderte kostimulatorische Kapazität. Wir haben erfolgreich eine CRE-site auf dem CD-86 Promoter bei -21bp identifiziert. Ein Knock out der -21 site durch site-directed Mutagenese führt zu einer Verminderung der Luziferase-Aktivität und zu der Unfähigkeit von CREM, die Promotor-Aktivität zu beeinflussen. Wir generierten Dendritische Zellen (DC's) von CREM -/- Mäusen und zeigten eine verstärkte Expression von CD86 im Vergleich zu ihren Wildtyp Geschwistern. Wir kokultivierten die reifen DC's mit haptenisierten T Zellen von DNFB-sensibilisierten WT Mäusen und konnten eine verstärkte Proliferation der T-Zellen durch -/-DC's nachweisen. In vivo deuten ersten Transferexperimente von -/- DC's ebenfalls auf eine physiologische Relevanz dieser verstärkten Kostimulation hin.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Tenbrock K, Kytтары VC, Ahlmann M, Ehrchen JM, Tolnay M, Melkonyan H, Mawrin C, Roth J, Sorg C, Juang YT, Tsokos GC (2005) The cyclic AMP response element modulator regulates transcription of the TCR zeta-chain. J Immunol 175: 5975-5980. [IF 6.8]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Juang Y-T, Wang Y, Solomou EE, Li Y, Mawrin C, Tenbrock K, Kytтары VC, Tsokos GC (2005) SLE serum IgG increases CREM binding to the IL-2 promoter and suppresses IL-2 production through CaMKIV. J Clin Invest 115: 996-1005. [IF 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-Chromatinimmunopräzipitations-experimente zur Identifizierung

funktioneller Transkriptionsfaktoren durch, die den S100A12 Promoter regulieren.

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

Daten des Forschungsvorhabens *

Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	-
	Dissertationen	1
	Habilitationen	1
Berufungen		-
IZKF Publikationen (lfd. Projekt)		1
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	DFG, TE 339/4-2	27.874 €
Preise 2005	Junior Faculty Travel Award, Exp. Biology Meeting, San Diego	N.D.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT Ib, 1 BAT IIa/2, 1 BAT Vc
Sachmittel 2005	25.000 €
Förderdauer	7/2003 - 6/2008 *
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	k.A.
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Kinderheilkunde, Allg. Pädiatrie
Fachgebiet	Molekularbiologie

* Anm. der Geschäftsstelle: Nach positiver Begutachtung durch den Wiss. Beirat wurde die FG5 im Mai 2005 um weitere 3 Jahre verlängert.

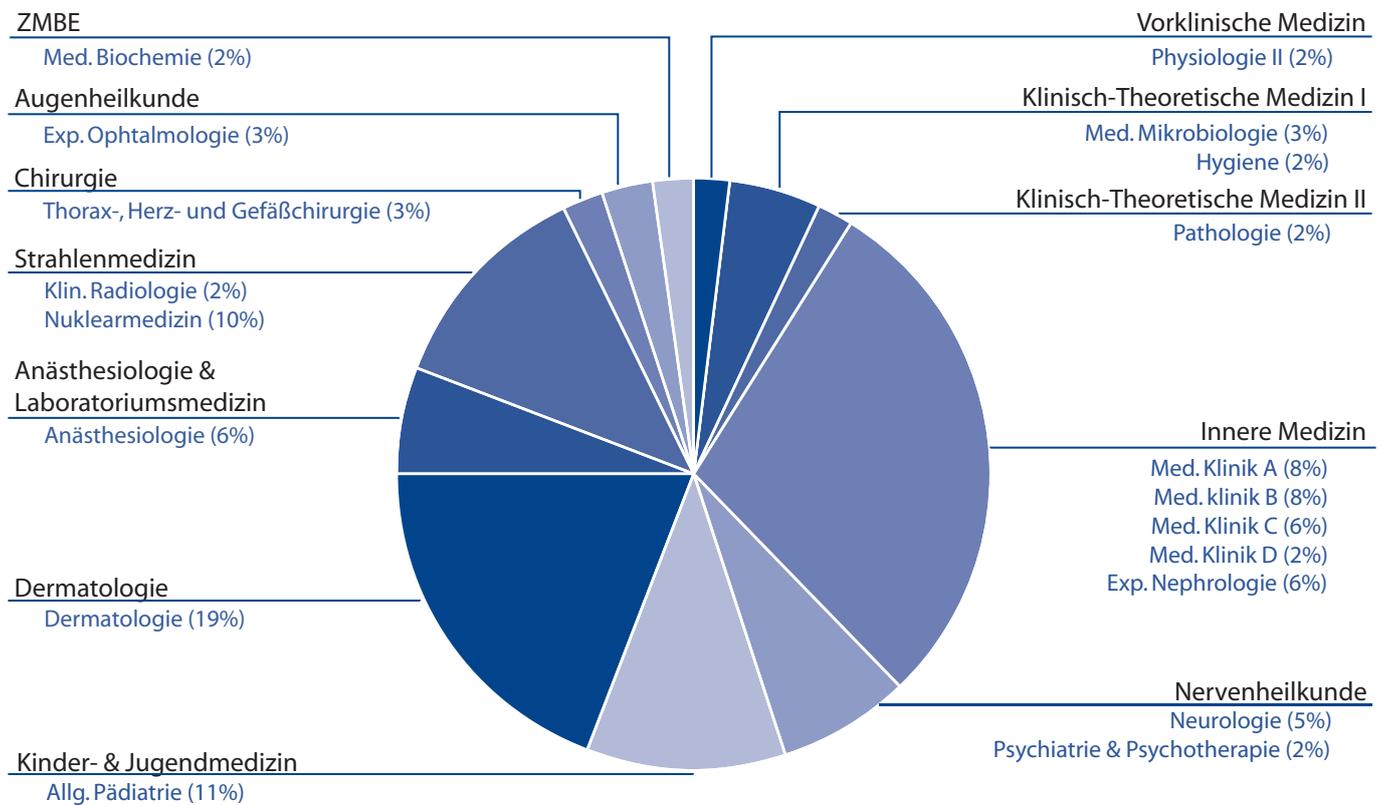
2. Rotationsprogramm - Freistellung vom Klinikdienst im Berichtsjahr

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 62 Wissenschaftler aus 19 Kliniken und Instituten dieses Programm nutzen (maßgeblich ist die Drucklegung dieses Berichts). Das entspricht 37% aller IZKF-geförderten Institutionen in der Medizinischen Fakultät. Die Auslastung des Rotationsprogramms seit Beginn der Fördermaßnahme ist in der folgenden Graphik dargestellt.

Auslastung Rotationsprogramm 1996-2005



IZKF-Rotationsstellenprogramm 2005

Rotation-Nr.	Name	Thema	Institut / Klinik, Forschungsvorhaben	Freistellung von	Freistellung bis
Rot51	Kirchhof	Entwicklung der standardisierten echokardiographischen Untersuchung des rechten Ventrikels und weiterer Methoden	Innere Medizin C, Kardiologie / Angiologie, Ki1/099/04	07.04	06.05
Rot52	Pavlidis	Molekulare Mechanismen der neuronalen Regeneration: Resistenz der retinalen Neuronen in der diabetischen und der hypertensiven Retinopathie (Mensch vs. Affe)	Augenheilkunde, Exp. Ophthalmologie, Tha3/005/04	08.04	07.05
Rot53	Brunnenberg	Etablierung neuer Laborverfahren zur Untersuchung der Signaltransduktion von Flt3 und nachgeschalteten Signalproteinen an klinischen AML-Proben / logistische Vorbereitung und Etablierung eines multizentrischen Phase II Studienkonzepts	Innere Medizin A (Hämatologie/Onkologie), Ser2/041/04	10.04	09.05
Rot54	Kessler	Vermindertes Tumorwachstum durch gezielten Einsatz gerinnungsaktivierender Peptide (Publikation)	Innere Medizin A (Hämatologie/Onkologie), Kess2/023/04	11.04	10.05

Rotation-Nr.	Name	Thema	Institut / Klinik, Forschungsvorhaben	Freistellung von	Freistellung bis
Rot55	Föll	Funktionelle Charakterisierung des Granulozyten-spezifischen, Calcium-bindenden Proteins S100A12	Allg. Pädiatrie, Fö2/026/04	01.05	12.05
Rot56	Schiller	1. Untersuchungen zur Relevanz von hautspezifischer IL-15 Überexpression für die kutane UV-induzierte Karzinogenese 2. Interaktion der cAMP medierte Signaltransduktion auf Schlüsselfunktionen von dermalen Fibroblasten	Allg. Dermatologie u. Venerologie, Lo2/065/04	01.05	12.05
Rot57	Kreußer	Identifikation potentieller pathogenetischer Faktoren bei der Entstehung von Glomerulosklerose und tubulointerstitieller Fibrose	Innere Medizin D, Schae2/004/04	01.05	12.05
Rot58	Konrad	Morphometrische Analysen in der psychiatrischen Forschung	Psychiatrie u. Psychotherapie, FG4	01.05	12.05
Rot59	Schulze-Bahr	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Innere Medizin C (Kardiologie/Angiologie), Schu1/001/04	07.05	06.06
Rot60	Friedrich	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Hygiene, Ka2/061/04	09.05	08.06
Rot61	Warnecke	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Neurologie, Kne3/074/04	10.05	09.06
Rot62	Koschmieder	<i>Bericht liegt noch nicht vor.</i>	Innere Medizin A (Hämatologie/Onkologie), Mül2/096/04	11.05	10.06

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

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 Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2005
Ser2/041/04	Trageser, Daniel	SOCS1 als Zielgen von Flt3ITD und seine Rolle in der Hämatopoese	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2005
Ste2/103/04	Kempkes, Cordula	Molecular biology of cutaneous inflammation: Intracellular trafficking of neurokinin-Receptor-1 via activation of substance P and capsaicin-stimulation of TRPV1	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2005
Tha3/005/04	Engelen, Daniel	Axon-Axon- und Axon-Dendrit-Interaktionen im olfaktorischen System von <i>Drosophila melanogaster</i>	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	2005
FG4	Huberty, Andrea	Spezifischer Anteil des Gesamt-Projektes Sprachaufgaben und Geschlecht (Titel folgt später)	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
FG4	Pivore, Liene	Spezifischer Anteil des Gesamt-Projektes Sprachaufgaben und Geschlecht (Titel folgt später)	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
FG4	Mittelhaus-Radke, Dörthe	Akustische Verarbeitung bei schizophrenen Patienten	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
FG2 u. Kne3/074/04	Feldhues, Christiane	Semantische Priming-Effekte durch neu erworbenes Vokabular	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
FG2 u. Kne3/074/04	Klauke, Benedict	MEG-Untersuchung zum semantischen Priming-Effekt eines neu erworbenen Vokabulars	WWU Münster, FB Psychologie	in progress
FG2 u. Kne3/074/04	Sehlmeyer, Christina	Entwicklung eines Gedächtnisparadigmas zur Bestimmung stimulusabhängiger Lateralisationsparameter : Eine funktionelle MRT-Untersuchung	WWU Münster, FB Psychologie	in progress

Dissertationen

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Schwerpunkt 1: Gefäßwand und Myokard					
Schu1/001/04	Yeganeh, Borsu	Klinische Charakterisierung von Patienten mit idiopathischer Sinusknotendysfunktion	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Mü1/021/04	Lewin, Geertje	Untersuchungen der Bedeutung von Transkriptionsfaktoren der CREB/CREM/ATF-Familie am Herzen	2005	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
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)	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
B12 u. Ku1/040/04	Bubikat, Alexander	Neue Erkenntnisse über die kardialen Effekte des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) : Untersuchungen an einem neuen Mausmodell mit herzspezifischer Deletion des ANP - Rezeptors	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
B12 u. Ku1/040/04	Kilic, Ana	Enhanced activity of the myocardial Na ⁺ /H ⁺ exchanger NHE-1 contributes to cardiac remodeling in atrial natriuretic peptide receptor – deficient mice	2006	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Ku1/040/04	Sabrane, Karim	Bedeutung des Gefäßendothels bei der Blutdruck- und Blutvolumen-Regulation durch das atriale natriuretische Peptid (ANP)	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ku1/040/04	Yurukova, Sevdalina	Funktionelle und molekulare kardiale Veränderungen in ANP-Rezeptor-defizienten Mäusen	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Kaczmarek, Dominik	Rolle der TMLed für das zytosolische Calcium-Signaling	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Mersmann, Jan	Rolle der TMLed für die myokardiale Wundheilung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Frenzel, Tim	Entwicklung von Methoden zur in vivo-Darstellung von Leukozyten-Trafficking im kardiovaskulären System	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
The1/068/04	Larmann, Jan	Therapie des post-CPR-SIRS durch Entzündungsmodulation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
The1/068/04	Gillmann, Hans-Jörg	Inflammatorische Komponenten bei der Entwicklung der myokardialen Hypertrophie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ki1/099/04	Zwiener, Melanie	Echokardiographische Evaluation von Plakoglobin-defizienten Mäusen	in progress	TÄH Hannover, Tiermedizinische Fakultät	ja
Ki1/099/04	Wolf, Susanne	Bedeutung von Training für die Entwicklung einer ARVC in Plakoglobin-defizienten Mäusen	in progress	TÄH Hannover, Tiermedizinische Fakultät	ja
Ki1/099/04	Athai, Timur	Elektrophysiologische Veränderungen bei Patienten mit ARVC	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Bo1/101/04	Gründker, Nicole	Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit herzspezifischer Überexpression der Phosphatase 5	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Schwerpunkt 2: Entzündung und Transplantation					
Schae2/004/04	Schiwy, Nora	Syndecan-4 vermittelte Signaltransduktion bei der Myofibroblastendifferenzierung	abgebrochen	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
D18 u. Schae2/004/04	Brands, Kerstin	Funktion verschiedener Domänen von Syndecan-4 bei der Wundheilung	2005	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biochemie	ja
D18 u. Schae2/004/04	Babelova, Andrea	Einfluss von Biglycan auf die Entstehung von Glomerulosklerose und interstitieller Fibrose	in progress	Universität Nitra, Slovenische Rep.	ja
D18	Cevikbas, Ferda	Zelluläre Ursachen der Wundheilungsprobleme Syndecan-4 defizienter Mäuse	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biochemie	nein
D18 + Schae2/004/04	Krzyzankowa (Micegowa), Mirosława	Decorin und Biglycan in renal fibrosis and tumorigenesis: pathophysiological effects and therapeutic aspects	2005	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biochemie	nein
Schae2/004/04	Vargova, Karina	Pathogenetische Bedeutung von Biglycan bei renaler Inflammation	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biochemie	ja
Vest2/006/04	Petri, Björn	In vivo Untersuchungen zur Funktion von CD99 und anderen endothelialen Antigenen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biochemie	nein
Kess2/023/04	Kramer, Julia	Expression des basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) im Knochenmark von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kess2/023/04	Aleman, Federico	Tumor growth inhibition by RGD peptide directed delivery of truncated tissue factor to the tumor vasculature	2004	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kess2/023/04	Schliemann, Christof	Expression der Angiopoietine und ihres Rezeptors Tie-2 im Knochenmark von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Fö2/026/04	Wittkowski, Helmut	Quantitative Messung des granulozytären Proteins S100A12 als Indikator für Entzündungsaktivität bei Juveniler Idiopathischer Arthritis	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Fö2/026/04	Hammer-schmidt, Inga	S100A12 als Verlaufparameter und prädiktiver Marker für das Outcome bei JIA	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Fö2/026/04	Dassmann, Sandra	Vergleichende Untersuchung zu Calcium-bindenden S100-Proteinen in der Differentialdiagnose von Infektionen gegenüber systemischer JIA (M. Still)	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Re2/033/04	Radke, Susanne	The role of annexin A1 in the activation and transport of the EGF receptor	2004	Uni Düsseldorf, FB Biologie	nein
C22 + Re2/033/04	Ernst, Stefanie	Aktivierung und Internalisierung von Formylpeptidrezeptoren	2004	Uni Düsseldorf, Fakultät für Biologie	ja
C22 + Re2/033/04	Lange, Carsten	Regulation der transendothelialen Migration von Leukozyten	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Re2/033/04	Götsch, Julia	Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von Formylpeptidrezeptoren	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Hei2/042/04	Fehrmann, Carsten	Molekulare Charakterisierung adhäsiver Interaktionen zwischen Staphylokokken und Candida	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Si2/048/04	Grundmeier, Matthias	Struktur-Funktionsanalyse von S. aureus-Invasinen	2004	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Si2/048/04	Künzel, Rebecca	Adhäsion-Expression bei S. aureus-Stämmen verschiedener Genomtypen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Si2/048/04	Werbick, Cornelia	Modulation der Invasivität von klinischen MRSA-Stämmen durch pls	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Si2/048/04	Ridder-Schaphorn, Sabine	Dynamik der <i>S. aureus</i> -Besiedelung der oberen Atemwege bei jungen CF-Patienten	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Si2/048/04	Wagner, Britta	Zelltod-Induktion bei Mesothelzellen nach Invasion durch <i>S. aureus</i> in vitro	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Si2/048/04	Wörmann, Cathrin	Proinflammatorische Wirkung verschiedener Isoformen von <i>S. aureus</i> Protein A in vitro	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Ka2/061/04	Hamburger, Julia Christina	Vorkommen und Struktur der Pathogenitätsinsel LPA in Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i>	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Schreppel, Esther	Molekularbiologische und phänotypische Charakterisierung von Shiga Toxin 2e-produzierenden <i>Escherichia coli</i>	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Dierksen, Nadine	Virulenzprofilanalyse von Shiga Toxin produzierenden <i>Escherichia coli</i> in verschiedenen Wirten.	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Borell, Julia Adriane	Molekulare Feintypisierung von Shiga Toxin-produzierenden <i>Escherichia coli</i> als Grundlage einer Risikobewertung	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Bielaszewska, Martina	Molekular- und zellbiologische Charakterisierung des CDT von enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> .	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Ka2/061/04	Köck, Robin	Vorkommen von Ureasegenen und phänotypischer Ureaseaktivität in humanpathogenen Shiga-toxin produzierenden <i>Escherichia coli</i> (STEC) der Serogruppe O157	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Demin, Marina	Vorkommen und Charakterisierung von Modulen des Zellzyklus in Shiga Toxin – produzierenden <i>Escherichia coli</i>	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ka2/061/04	Horstmann, Annette Birgit	Identifizierung und Charakterisierung von pathogenitätsrelevanten genomischen Bereichen in humanpathogenen enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i> O157	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Mül2/096/04	Sauer, Tim	Funktion von Cyclin A1-Interaktionspartnern in der Leukämie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ste2/103/04	Moormann, Corinna	Molekulare Charakterisierung von Protease-aktivierten Rezeptoren und TRPV1 Ionenkanälen auf humanen Mastzellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	nein
Ra2/109/04	Schoemberg, Tobias	Biomechanische Analyse des Einflusses Gentamicin beschichteter Implantate auf Osteomyelitis infizierte Tibiae im Rattenmodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ra2/109/04	Forkel, Philipp	Einfluss Gentamicin-beschichteter Implantate nach Nailexchange auf die Osteomyelitis – eine histologische und immunhistochemische Analyse im Ratteninfektmodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Ra2/109/04	Pallinger, Anja	Mikrobiologische Analysen des Einflusses Gentamicin beschichteter Implantate nach Nailexchange auf die Osteomyelitis im Ratteninfektmodell	in progress	TÄH Hannover, Fakultät Veterinärmedizin	nein
Schwerpunkt 3: Neuromedizin					
Tha3/005/04	Basel, Sevinc	Untersuchung der ophthalmologischen und zahnärztlichen Erkrankungsmuster der immigrierten mediterranen Bevölkerung im Vergleich zur heimischen Bevölkerung	2005	WWU Münster, Zahnmedizinische Fakultät	nein
Tha3/005/04	Limberg, Martin	Vergleichende Studie zur lokalen und systemischen Applikation von ATA nach einer Durchtrennung des Sehnervs im Tiermodell	2005	WWU Münster, Zahnmedizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
Tha3/005/04	Höhl, Leonie	Die Revaskulierung peripherer Nervenstransplantate am Nervus opticus	2005	WWU Münster, Zahnmedizinische Fakultät	nein
Tha3/005/04	Rose, Karin	Spezifische proteomische Aspekte der axonalen Regeneration retinaler Ganglienzellen am Beispiel der Ratte (<i>Rattus norvegicus</i>) und des Affen (<i>Callithrix jacchus</i>)	2005	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Pharmazie	ja
Tha3/005/04	Tratsk-Nitz, Karla	Kultivierung von humanen retinalen Pigmentepithel zur Untersuchung von UV-Effekten	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Tha3/005/04	Wolowski, Annette	Fehlregeneration des Nervus facialis – ein vernachlässigtes Krankheitsbild	2005	WWU Münster, Zahnmedizinische Fakultät	nein
Tha3/005/04	Goffer, Irad	Morphologische Untersuchungen der retinalen Ganglienzellveränderungen in einem tierischen Glaukommodell	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
G5 + Kie3/071/04	Kunert, Katharina	Differentielle Makrophagenfunktion im Nervensystem	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Kne3/074/04	Wailke, Stefanie	Lernverstärkung durch d-Amphetamin	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Preuth, Nicole	Lernstörungen im Alter: Besserung durch Dopaminergika?	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Bökenfeld, Robin	Dopaminerge Lernverstärkung im cross-over Design	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Kretzschmar, Timo	Verbesserter Spracherwerb durch den Dopaminagonisten Pergolid?	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Bushuven, Stefan	Lernverstärkung durch Levodopa	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Skopp, Oliver	Dopaminerge Verstärkung visuell-räumlichen Lernens im Ratten-Tiermodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Diederich, Kai	Förderung visuell-räumlichen Lernens durch Nervenwachstumsfaktoren im Tiermodell	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Kne3/074/04	Bruchmann, Sabine	Dopaminerge Verstärkung visuell-räumlichen Lernens beim Menschen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
Kne3/074/04	Menke, Ricarda	Spracherholung nach Schlaganfall: Funktionelle MRT Untersuchungen klinisch relevanter Plastizitätsprozesse	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
Kne3/074/04	Winter, Bernward	Intrinsisch-dopaminerge Modulation des Sprachlernens	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja

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

Nachwuchs-/Forschungsgruppen

FG2	Bahr, Corinna	Heritabilität der Sprachlateralisation und ihre Einflussfaktoren	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Butt, Claudia	Einfluss von strukturellen kortikalen Läsionen und somatoformen Störungen auf die mentale Händigkeit	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
FG2	Buyx, Alena	Lateralisierung von Aufmerksamkeit	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Giesecking, Isabelle	Modulation des Spracherwerbs durch transkranielle Magnetstimulation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Graute, Annika	Beitrag genetischer Faktoren zur Sprachlateralisierung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Helmke, Ulf	Repetitive TMS und Bild-Wort Verifikation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Kamping, Sandra	Statistisches Lernen: Gemeinsame und separate Gehirnmodule für den Erwerb grammatikalischer und visueller Regeln	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Küppers, Phillip	Inhibition der Erregbarkeit des Motorkortex mittels TMS	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Lohmann, Hubertus	Sprachentwicklung, Aufmerksamkeit und Habituation: Blutflusskorrelate neuropsychologischer Funktionen gemessen mit der funktionellen transkraniellen Doppler Sonographie	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Liuzzi, Gianpiero	Verbindung von Sprache und Motorik - Evidenz für klinische Therapieentwicklungsmöglichkeiten?	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Schomacher, Marion	Entwicklung eines hochfrequenten Trainingsprogramms zur Behandlung von Benennstörungen bei Aphasikern	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Sommer, Jens	Experimentelle Parameter der TMS: Pulsstärke und kortikaler Abstand	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
FG2	Summ, Oliver	Repetitive und Einzelpuls TMS bei Bild-Wort Verifikation	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	Van Randenborgh, Jutta	Hemisphärenunterschiede bei der Verarbeitung syntaktischer und semantischer Anomalien: Eine funktionelle transkranielle Dopplersonographie-Studie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG2	de Vries, Meinou	Entwicklung einer künstlichen Grammatik zur Untersuchung von Lernprozessen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG3	Kuhlpete, Rebecca	Strategien zur Quantifizierung Eisen-markierter Zellen mittels MRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG3	Eisenblätter, Michel	Zellmarkierungsstrategien mit Membran-affinen Cyaninfarbstoffen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG3	Kellert, Julia	Quantifizierung der SPIO - induzierten Änderung der R2* Geweberelaxationsrate mit Hilfe der MRT Relaxometrie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Pip, Stefanie	Untersuchung des elektrischen evozierten P300 Potentials als Indikator kortikaler Verarbeitung bei unipolarer Depression im Verlauf	abgebrochen	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Eikemann, Sarah	Korrelation der Signale im MEG und fMRT bei der Verarbeitung sensorischer Reize im auditorischen Kortex	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Bezai, Pirus	Untersuchung der kognitiven Verarbeitung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie im Geschlechtsvergleich	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Abschluss-jahr	Universität, Fachbereich	IZKF gefördert
FG4	Lipina, Katherina	Untersuchungen von der Verarbeitung von Arbeitsgedächtnisfunktionen bei Patienten mit Depression mittels fMRT	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Pasler, Rovena	Untersuchungen von Geschlechtsunterschieden kognitiver Verarbeitung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bei gesunden Männern und Frauen	abgebrochen	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Pletziger, Eva	Untersuchung der kognitiven Verarbeitung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie bei Patienten mit Transsexualität	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG4	Schöning, Sonja	Untersuchungen von der Verarbeitung von Langzeit-Gedächtnisfunktionen bei psychiatrisch erkrankten Patienten mittels funktioneller Magnetresonanztomographie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	ja
FG4	Ukas, Tim	Morphologie des Hippocampus bei Patienten mit remittierter Depression	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
FG5	Benedyk, Konrad	Transkriptionelle Regulation des CREM-Promoters in Immunzellen	in progress	WWU Münster, Math.-Nat. Fakultät, FB Biologie	ja
Schwerpunkt Zentrale Projektgruppen (Servicegruppen)					
ZPG1	Klimmeck, Kerstin	Erstellung eines Datenbankkonzeptes für medizinische Anwendungen in der funktionellen Genomik	in progress	Uni Bielefeld, Technische Fakultät	ja
ZPG1	Schmidt, Oliver	Proteinexpression nach Schlaganfall	in progress	Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Fakultät	ja
ZPG1	Spitzer, Michael	Entwicklung einer maximal automatisierten Umgebung für die Erstellung von Phylogenien auf der Grundlage profilbasierter Homologiesuchen	in progress	Uni Bielefeld, Technische Fakultät	ja
ZPG4	Degen, Hubertus	Post-Repolarisationsrefraktärität ohne Leitungsverzögerung - eine mögliche Erklärung der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Amiodaron?	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Epping, Constanze	Dopplerechokardiographische, funktionelle Phänotypisierung der CD1-Maus	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Feierabend, Michael	Kardiovaskuläre Phänotypisierung der Refsum-Maus mittels Doppler-Echokardiographie	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Hüls, Marion	Etablierung und Evaluation einer elektrophysiologischen Untersuchung in vivo - Auswirkungen von genetischen Veränderungen auf AV-Knotenleitung und Arrhythmien	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Orwat, Stefan	Normwerte der echokardiographischen Untersuchungen bei der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Ottenhof, Alexander	Elektrophysiologische Auswirkung der Delta-KPQ-SCN5A-Mutation in transgenen Mäusen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Veltrup, Ilka	Kardiale Auswirkungen der Proteinphosphatasen in vivo	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein
ZPG4	Vogel, Mathis	Analyse der P-Welle und atrialen Repolarisation im EKG der Maus	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	nein

Habilitationen					
IZKF-Projekt	Name, Vorname	Titel	Venia legendi	Universität, Fachbereich	Förderung als
D20	Lang, Detlef	Apoptose und zytoprotektive Proteine von Monozyten: Relevanz für nephrologische Erkrankungen	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM / PL
FG2 + Kne3/074/04	Breitenstein, Caterina	Wie Wörter Bedeutung erlangen: Ein neuer neurobiologischer Ansatz zur systematischen Verbesserung von Sprachfunktionen bei Aphasie	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
Bo1/101/04	Boknik, Peter	Zur physiologischen und pathophysiologischen Bedeutung der reversiblen Proteinphosphorylierung am Herzen	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
A1	Steinmetz, Martin	Auswirkungen von Diadenosinpolyphosphaten und anderen Purinen auf den Widerstandsarterientonus und auf die Blutdruckregulation von Ratte und Mensch	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
A10	Sindermann, Jürgen R.	Die Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen im Rahmen arterieller Gefäßerkrankungen - Therapeutische Wege, diagnostisches und pathophysiologisches Potential	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
F4	Keyvani, Kathy	Plastizitäts-assoziierte molekulare Ereignisse im intakten und verletzten Gehirn	2005	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Tha3/005/04	Pavlidis, Mitrofanis	Interaktive Morphologie und Funktion der retinalen Ganglienzellen	2006	WWU Münster, Medizinische Fakultät	Rot
D21	Weiss, Uli	Genetische Aberrationen in der humanen Pankreatitis	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	Rot
H3	Schnekenburger, Jürgen	Signaltransduktion in epithelialen Pankreaszellen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
FG2	Kloska, Stephan	Etablierung eines multimodalen CT-Schlaganfallkonzeptes	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG2	Jansen, Andreas	Typische und atypische Hemisphärendominanz kognitiver Hirnfunktionen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG4	Engelien, Almut	Untersuchungen mit funktioneller Magnetresonanztomographie und Magnetoenzephalographie an psychiatrischen Patienten: Neurobiologie der Störungen von Wahrnehmung und Kognition	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Fö2/026/04	Föll, Dirk	Die Bedeutung des pro-inflammatorischen Proteins S100A12 als Entzündungsmarker	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Ka2/061/04	Friedrich, Alexander W.	Untersuchungen zur Variabilität der Shiga Toxine von darmpathogenen Escherichia coli	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Ka2/061/04	Mellmann, Alexander	Phylogenetische Analysen ausgewählter Krankheitserreger anhand von Sequenzpolymorphismen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
Ste12/103/04	Roosterman, Dirk	Molekulare Mechanismen der Neuropeptid-Rezeptorregulation und -inaktivierung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	WM
FG5	Tenbrock, Klaus	Regulation des Immunsystems durch CREM	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
RÜ2 01KX 9820 D + Schae2/004/04	Echtermeyer, Frank G.	Syndecan-4 vermittelte Signaltransduktion während der Zelldifferenzierung	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	PL
Tha3/005/04	Stupp, Tobias	Wechselwirkungen lentogener Faktoren mit neuralem Gewebe begünstigen die axonale Regenerationsfähigkeit am Beispiel retinaler Ganglienzellen	in progress	WWU Münster, Medizinische Fakultät	Rot

E. Zentrale Projektgruppen - Service für die Forschung

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

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

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

C. Sorg (bis Nov. 2005) / G. Peters (seit Dez. 2005)

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

Genomik:

- Genexpressionsanalytik
- RNA-Qualitätskontrolle mittels Lab-on-a-Chip Technologie
- RealTime-PCR-Analytik
- Laser-Capture Mikrodisektion (P.A.L.M)
- Robotik für ELISA und PCR-Experimente
- Kunden- und Systembetreuung für die Biochipherstellung (MWG; Affymetrix 417 Arrayer, 418 Scanner)

Proteomik:

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

Bioinformatik:

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



- scher Auswertung und data submission
- *Protein-Wechselwirkungen, Interaktionen biologischer Objekte nach Literatur-Extraktion*
- *Neue und bekannte Transkriptionsfaktorbindungsstellen in Promotoren*

Neuerungen im Berichtsjahr

Flexibles neues Schulungskonzept: Kurz-/Intensivschulungen.

Genomik:

- Upgrade des 7900 HT RT-PCR Gerätes zur Messung der neuen TaqMan Low Density MicroArrays („TLDA“ oder auch „Microfluidic Cards“ - Applied Biosystems).
- Nachweis und Qualitätskontrolle von RNA im pg-Bereich durch Agilent Pico-LabChip-Kit (Agilent).
- Untersuchungen zur Amplifikation von RNA vor Genexpressionsexperimenten.
- Sonderkonditionen für PCR-Schulungen (Applied Biosystems).
- Regelmäßige Standard-Experimente zur fortlaufenden Kontrolle der technischen Varianz im Bereich Genexpressionsanalytik (zusammen mit der Bioinformatik)

Proteomik:

- Einführung der elektrophoretischen Biochip-Qualitätskontrolle von Proteinmischungen (Serum, Urin, Molke; Bioanalyzer Agilent).
- Etablierung der isoelektrischen Fokussierung in der flüssigen Phase mit Fraktionierung für die Subproteomanalytik (Entfernung abundanter Proteine; MicroRotor Bio-Rad).
- Erneuerung und Erweiterung der Möglichkeiten in der MALDI-Massenspektrometrie (Empfindlichkeit, Auflösung und Sequenzierfähigkeit mit MALDI micro MX, Waters).

Bioinformatik:

- Erweiterung der Analyse-Möglichkeiten (detailliertere Qualitätskontrolle, A/P-switch-Listen zusätzlich zu t-Test-Listen, Amplicon-Finder: Identifizierung von Chromosomen-Abschnitten mit erhöhter Expression)
- Möglichkeit der data submission an öffentliche Expressions-Datenbank gene expression omnibus (GEO)
- Update von Software-Versionen und Lizenzen (Expressio-nist Pro 2.0, Stratagene PathwayAssist, GenMAPP/MAPP-Finder), Erweiterung der Hardware-Infrastruktur

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Grote J, Dankbar N, Gedig E, König S (2005) A surface plasmon resonance / mass spectrometry interface. *Anal Chem* 77: 1157-1162. [IF 5.45]

König S, Albers C, Gäde G (2005) Mass spectral signature of insect adipokinetic hormone. *Rapid Commun Mass Spectrom* 19: 3021-3024. [IF 2.75]

von Otte S, Paletta JRJ, Becker S, König S, Fobker M, Greb RR, Kiesel L, Assmann G, Diedrich K, Nofer JR (Dec 2005) Follicular fluid high density lipoprotein (HDL) -associated sphingosine 1-phosphate is a novel mediator of ovarian angiogenesis. *J Biol Chem* doi:10.1074/jbc.M508759200. [IF 6.355]

König S (2005) Functional protein analysis using mass spectrometry. *Curr Org Chem* 9: 875-887. [IF 2.775]

Zeller M, Pötter M, Steinbüchel A, Reinecke F, Burkitt WI, Derrick P, König S (2005) Mass spectrometry identifies homologues of phasin PhaP1 protein of *Ralstonia eutropha* on polyhydroxybutyrate granules. *Biomacromol Mass Spectrom* 1: 75-84. [ohne IF]

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 proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 105(7):2955-62. [IF 9.782]

Fuellen G, Spitzer M, Cullen P and Lorkowski S (2005) Correspondence of function and phylogeny of ABC proteins based on an automated analysis of 20 model proteomes. *Proteins* 2005, 61:888-899. [IF 4.429]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Keine Angaben.

Kundenstamm

Die angegebene Liste wurde auf verantwortliche Leiter beschränkt.

a) IZKF Münster

- Dr. Loser, Ludwig-Boltzmann-Institut (Lo2/065/04)
- PD Müller-Tidow, KMT-Zentrum (Mül2/096/04)
- Prof. Pavenstädt, Medizinische Klinik und Poliklinik D (Pa2/108/04)
- Prof. Schlatter, E., Experimentelle Nephrologie (Schl2/008/04)
- Prof. Serve, H, Medizinische Klinik und Poliklinik A (Ser2/038/06)
- Dr. Skryabin, ZMBE (ZPG2)
- PD Steinhoff, Dermatologie (Ste2/027/06)
- Prof. Thanos, Augenklinik (Tha3/005/04)
- Prof. Roth, Experimentelle Dermatologie (Na2/009/04, Ro2/012/06, Fö2/005/06)
- Prof. Müller, Pharmakologie und Toxikologie (Mü1/021/04)
- Prof. Ludwig, Virologie (Lud2/032/06)

b) Fakultät

- Paletta, J. Reproduktionsmedizin
- Zitzmann, M. Reproduktionsmedizin
- Schmidt, A. Infektiologie
- Böking, T., Arterioskleroseforschung
- Fisch, K., Allg. Chirurgie
- Keyvani, K., Neuropathologie
- Dworniczak, B., Tchinda, J., Preissler-Adams, S, Humangenetik
- Greune, L., Infektiologie

- Herzog, C., Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie u. operative Intensivmedizin
- Lanvers-Kaminsky, C., Klinik für Poliklinik und Kinderheilkunde
- Seggewis, J., Mikrobiologie
- Lang, D., Borgulya, R., Med. Poliklinik D, Nephrologie
- Wopser, R., Schlosser, S., Päd. Neuroonkologie
- Mueller T., Neuropathologie
- Müller F., Basu A., Mitho, Eckardt, L., Pharmakologie u Toxikologie
- Loddenkötter, B., Rechtsmedizin
- Scholzen, T., Rattenholl, A., Steinhoff, A., Labor f. Zellbiologie
- Cichon, C., Schmolke, M, Lange C., ZMBE

c) Externe Institute

- Aigner, T., Pathologie, Universität Erlangen
- Lascorz-Poertolas, J., Humangenetik, Universität Erlangen
- Koncz, C., Coupland G., Münster, T., Zachgo S. Max Planck Institut für Pflanzenzüchtung, Köln
- Langer, T, Genetik, Universität Köln
- Fries, J., Pathologie, Universität Köln
- Bruening, J., Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin, Universität Köln
- Baron, J., Hautklinik, RWTH, Aachen
- Stracke, R., CeBiTec, Bielefeld
- Wein, S., Tierernährung und Physiologie, Christian-Albrechts-Universität Kiel
- Grimmer, C., Orthopädische Rheumatologie, FAU, Erlangen
- Rosin-Steiner, S., MPI, Dortmund
- Rompel, A., Karst, U., Steinbüchel, A., chemische, biologische und mikrobiologische Institute
- Pelzer, T., Kardiologie Würzburg
- Hahn, A., Virologie Erlangen
- Rehm, B., Massey Universität Neuseeland
- Gäde, G., Zoologie, Universität Kapstadt
- Poremba, C., Schäfer, L., Braun, Y., Pathologie Düsseldorf
- Noir, S., MPIZ Köln
- Wagner, R., Inst. for Knowledge Processing, Universität Linz

d) Industrie

- SIRS-Lab Jena
- Friesland Coberco Foods, Deventer
- Eco-Luft, Köln
- Tascon, Münster
- XanTec, Münster
- GE Healthcare/Amersham
- Waters/Micromass, Manchester
- Bruker Daltonik, Bremen
- ThermoElectron, Bremen
- Protagen AG, Dortmund

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	11 18 19 10
IZKF Publikationen 2005		7
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	Keine	0 €
Workshops et al. 2005	2 nd Conference on Single Cell Analysis	
Industriekooperationen		N.D.

IZKF Förderung

Personal	4 BAT IIa, 1 BAT IIa/2, 1 BAT IVb, 2 BAT Vb, 1 BAT VIb/2 (Sekretariat)
Sachmittel 2005	10.000 €
Förderdauer	6/2001 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	IZKF Münster, Zentrale Mittel
Fachgebiet	Funktionelle Genomik

Zentrale Projektgruppe 2 (ZPG2)

Transgene Tiere

J. Brosius

Das Hauptziel dieses Projektes besteht darin, Forscher durch Verwendung neuester Technologien auf dem Gebiet der transgenen und Knock-out (KO) Mäusen, mit transgenen Mausmodellen auszustatten. Wir bieten einen umfassenden Service (bioinformatische Analyse, Klonierung, ES-Zell Elektroporation und Analyse durch PCR und Southern Blot, Blastozysten- und Pronucleiinjektionen, etc.) und die Erzeugung transgener Tiere vom Anfangsstadium bis zur Produktion transgener Tiere.

In den letzten Jahren etablierten wir folgende fortgeschrittenen Technologien:

- Erstellung von Vektoren mittels homologer Rekombination.
- Injektion von positiven ES-Zellen in tetraploide Blastozysten und die Produktion von Tieren, die zu 100% aus den ES-Zellen entstanden sind.
- Cryokonservierung von Mausspermatozoen und folgende "in vitro Fertilisation" genetisch unterschiedlicher Mäusestämme. Für diese Technologie haben wir eine neue Vorgehensweise entwickelt, die uns den Gebrauch von Mäusestämmen wie C57BL6, 129SvxC57BL6, FVBN und anderen ermöglicht. Diese, für die meisten transgenen Experimente gebräuchlichen Mäusestämme, sind nicht für die "in vitro Fertilisation" mit dem standardisierten, allgemein akzeptierten Verfahren verwendbar.
- "Chromosome engineering" ermöglicht uns die präzise Manipulation großer (im Megabasenbereich) chromosomaler Loci.

Wir sind nun in der Lage mit geringem Zeitaufwand und niedrigen Kosten KO -Mäuse und transgene Tiere zu erzeugen.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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* 115: 1666-1674. [IF 14.204]

Kirchhefer U, Baba HA, Boknik P, Breeden KM, Mavila N, Bruchert N, Justus I, Matus M, Schmitz W, Depaoli-Roach AA, et al. (2005) Enhanced cardiac function in mice overexpressing protein phosphatase Inhibitor-2. *Cardiovasc Res* 68: 98-108. [IF 4.575]

Muller FU, Lewin G, Baba HA, Boknik P, Fabritz L, Kirchhefer U, Kirchhof P, Loser K, Matus M, Neumann J, et al. (2005) Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice. *J Biol Chem* 280: 6906-6914. [IF 6.355]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Ludwig A, Rozhdestvensky TS, Kuryshev VY, Schmitz J, Brosius J (2005) An unusual primate locus that attracted two independent Alu insertions and facilitates their transcription. *J Mol Biol* 350: 200-214. [IF 5.542]

Brosius J (2005) Echoes from the past--are we still in an RNP world? *Cytogenet Genome Res* 110: 8-24. [IF 1.341]

Krull M, Brosius J, Schmitz J (2005) Alu-SINE exonization: en route to protein-coding function. *Mol Biol Evol* 22: 1702-1711. [IF 6.355]

Brosius J (2005) Waste not, want not - transcript excess in multicellular eukaryotes. *Trends Genet* 21: 287-288. [IF 14.643]

Kriegs JO, Schmitz J, Makalowski W, Brosius J (2005) Does the AD7c-NTP locus encode a protein? *Biochim Biophys Acta* 1727: 1-4. [IF 3.369]

Churakov G, Smit AF, Brosius J, Schmitz J (2005) A novel abundant family of retroposed elements (DAS-SINEs) in the nine-banded armadillo (*Dasybus novemcinctus*). *Mol Biol Evol* 22: 886-893. [IF 6.355]

Brosius J (2005) Disparity, causation, adaptation, exaptation, and contingency at the genome level. *Paleobiology* 31: 1-16. [IF 1.725]

Kondrashov AV, Kiefmann M, Ebnet K, Khanam T, Muddashetty RS, Brosius J (2005) Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly(A)-binding protein (PABP). *J Mol Biol* 353: 88-103. [IF 5.542]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- Dr. F. Müller, Prof. W. Schmitz: IZKF TV Mü1/021/04; Myokardiale Funktion und Genexpression ATF4-defizienter Mäuse.
- Prof. M. Kuhn: IZKF TV Ku1/040/04; Mechanismen und Bedeutung der Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A, für die Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz.
- Dr. P. Boknik, Dr. U. Gergs, Prof. J. Neumann: IZKF TV Bo1/101/04; Charakterisierung eines transgenen Tiermodells mit Überexpression der Proteinphosphatase 5.
- Dr. C. Müller-Tidow: IZKF TV Mü12/096/04; Bedeutung des neuen Zyklus A1 interagierenden Proteins (FOCA1 - Friend of Cyclin A1) für Zellzyklusprogression und Proliferation hämatopoetischer Zellen. INCA1 Gentergeting. Generieren BAC transgener Mäuselinie.
- Dr. Klaus Tenbrock: IZKF FG5; Embryotransfer transgener Mäuselinien.
- Dr. Karin Loser: IZKF TV Lo2/065/04; Embryotransfer transgener Mäuselinien.

b) Fakultät

- Dr. M. Bayer, Medizinische Klinik und Poliklinik B, Konditionelle KI-BRA Gentergeting.
- Dr. F. Müller, Prof. Neumann, Dr. Gergs, Prof. Schmitz, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Generieren verschiedener transgener Mäuselinien; Gentergeting of the Triadin gene.
- Prof. D. Vestweber, Institut für Zellbiologie, VE-PTP Gentergeting.
- Dr. Dirk Foell, Department of Pediatrics, AGER Gentergeting.
- Dr. J. Sindermann, Molekulare Kardiologie, Generieren verschiedener transgener Mäuselinien. Kryopreservation von Mäusespermien und in vitro Fertilisation.
- Dr. B. Dworniczak, Institut für Humangenetik, Konditionelles PKD-2 Gentergeting.
- Dr. C. Hohoff, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Labor für Molekulare Psychiatrie, Differentielle RNA Expression in BC1 KO Mäuse.
- Dr. Steffen Koschmieder, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Generieren JAK-2 transgener Mäuselinie.

c) Externe Institute

- Dr. J. Bockmann und Prof. T. Böckers, Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Anatomie und Zellbiologie. Konditionelle PROSAP-1 und PROSAP-2 Gentergeting.
- Dr. J. Schickel, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Jena. Konditionelle Spastin Gentergeting.
- Dr. Andreas Friebe, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Ruhr-Universität Bochum. Embryotransfer verschiedener transgener Mäuselinien.
- Dr. S. Kindler, Institut für Zellbiochemie und klinische Neurobiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg. Generieren TOBRA transgener Mäuselinie.
- Prof. M. Kuhn, Institute of Physiology, University of Würzburg. Charakterisieren verschiedener Splice-Varianten vom GCA Receptor Gen.
- Dr. S. Kauppinen, Department of Medical Biochemistry and Genetics University of Copenhagen, Denmark. Mäusegehirnspezifische miRNA.

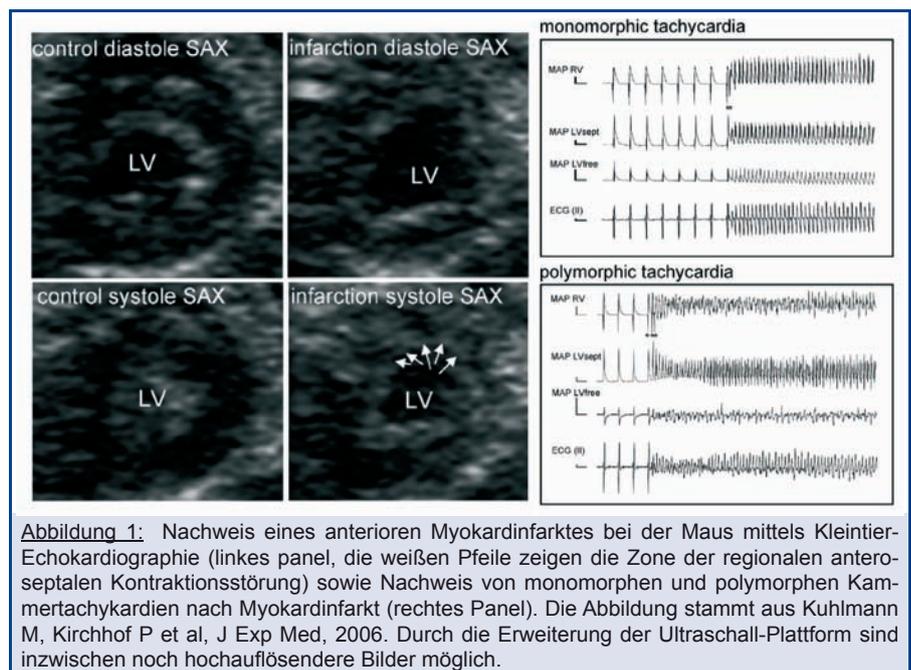
Daten des Forschungsvorhabens *		
Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	6 8 6 -
IZKF Publikationen 2005		3
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	(s. TV Bro3/054/04)	320.929 €
Workshops et al. 2005		Keine
Industriekooperationen		Keine

IZKF Förderung	
Personal	2 BAT Vb
Sachmittel 2005	15.000 €
Förderdauer	6/1996 - 12/2005
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Institut für Experimentelle Pathologie (ZMBE)
Fachgebiet	Molekulargenetik

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

Funktionelle Tests und Elektrophysiologie: P. Kirchhof
 Spezielle Ultraschalldiagnostik: J. Stypmann

Die ZPG 4a des IZKF Münster stellt für die nicht-invasive kardiovaskuläre und elektrophysiologische Phänotypisierung von Kleintieren (Maus, Ratte, Kaninchen, Mini-Pig, Affe) an der WWU Münster eine der zentralen Anlaufstellen für die Erforschung von sonomorphologischen und funktionellen Veränderungen der unterschiedlichsten Kleintiermodelle dar. Ruhe-Untersuchungen, Reihen-Verlaufs-Untersuchungen, Stress-Untersuchungen unter Akutbelastung, während Ausdauer-Trainings oder pharmakologischer Stimulation / Behandlung stehen am transgenen Modell zur Verfügung. Insbesondere ‚cardiac injury‘ – Modelle wie der chronische Herzinfarkt als auch Repermutationsmodelle werden für die vergleichende Erforschung verschiedener genetischer Konstrukte und Repair-Mechanismen im Rahmen des kardialen Remodellings eingesetzt. Vielfältige Kooperationen und Veröffentlichungen belegen den regen Wissenschaftsbetrieb in der ZPG 4a.



Neuerungen im Berichtsjahr

Die funktionellen Untersuchungen wurden um eine Langzeit-Blutdruckmessung am wachen Tier erweitert. Dies ermöglicht auch eine Belastungs-Blutdruckmessung. Die Zahl der telemetrischen Messplätze wurde mit Unterstützung vom nationalen Genomforschungsnetz erweitert. Es besteht eine gemeinsame Auswertplattform für die Beurteilung von Ruhe-EKGs. Die Echokardiographie wurde in enger Kooperation mit dem Projekt Ki/099/04 um rechtsventrikuläre Messungen erweitert. Die Messung von EKG und Blutdruck ist zusätzlich zu den etablierten Akut-Belastungen auch während und nach körperlichem Ausdauertraining sowie während Interventionen (z.B. Pharmaka, Myokardinfarkte) etabliert worden. Die Messanlage zur Aufzeichnung am wachen Tier ist erwei-

tert worden. Es werden spezielle Techniken zur Ultraschall-gesteuerten lokalen Therapieapplikation am Herzen entwickelt. Herausragende Neuanschaffung im vergangenen Jahr ist die Beschaffung des hochauflösenden Ultraschallgeräts (VEVO 770, Visualsonics). Dieses Gerät bietet eine zeitlich Auflösung von bis zu 1000 Bildern pro Sekunde und eine räumliche Auflösung von 35-40 µm (Ultraschall-Center-Frequenz 58 MHz). Diese deutliche Verbesserung der Auflösung ermöglicht neue funktionelle und sonomorphologische Untersuchungen des kardiovaskulären Systems der untersuchten Mausmodelle, z.B. intra-uterinen Ultraschall des Herzens. Um alle Möglichkeiten der Ultraschallplattform VEVO 770 nutzen zu können, werden in nächster Zukunft Nachfolgeinvestitionen notwendig sein. Die enge personelle und materielle Zusammenarbeit mit

dem SFB 656 (Projekt C3) ermöglicht die Nutzung eines dritten Ultraschallgeräts der Fa. Phillips (HDI 5000) für die Kleintierphänotypisierung, welches speziell für Ultraschallkontrastmitteluntersuchungen zur Perfusionsanalyse und für Molecular Imaging angeschafft wurde.

Publikationen

IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

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* 115: 1666-74. [IF 14.2]

Schulze-Bahr, E., Kirchhof, P., Eckardt, L., Bertrand, J., and Breithardt, G. (2005) Gender differences in cardiac arrhythmias. *Herz* 30: 390-400. [IF 1.0]

Bubikat A, De Windt LJ, Zetsche B, Fabritz L, Sickler H, Eckardt D, Godecke A, Baba HA, Kuhn M (2005) Local atrial natriuretic peptide signaling prevents hypertensive cardiac hypertrophy in endothelial nitric-oxide synthase-deficient mice. *J Biol Chem* 280: 21594-9. [IF 6.4]

Kilic A, Velic A, De Windt LJ, Fabritz L, Voss M, Mitko D, Zwiener M, Baba HA, van Eickels M, Schlatter E, Kuhn M. (2005) Enhanced activity of the myocardial Na⁺/H⁺ exchanger NHE-1 contributes to cardiac remodeling in atrial natriuretic peptide receptor-deficient mice. *Circulation* 112: 2307-17. [IF 12.6]

Mueller FU, Lewin G, Baba HA, Boknik P, Fabritz L, Kirchhefer U, et al. Heart-directed expression of a human cardiac isoform of cAMP-response element modulator in transgenic mice (2005). *J Biol Chem* 280: 6906-14. [IF 6.4]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Acil T, Wichter T, Stypmann J, Jannsen F, Paul M, Grude M, Scheld HH, Breithardt G, Bruch C (2005) Prognostic value of tissue imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 103: 175-81. [IF 2.1]

Huttmann A, Duhrsen U, Stypmann J, Noppeney R, Nuckel H, Neumann T, Gutersohn A, Nikol S, Erbel R (2005) Granulocyte colony-stimulating factor-induced blood stem cell mobilisation in patients with chronic heart failure: feasibility, safety and effects on exercise tolerance and cardiac function. *Basic Research in Cardiology* 101: 78-86. [IF 3.0]

Kirchhof P, Fetsch T, Hanrath P, Meinertz T, Steinbeck G, Lehmann W, et al. (2005) Targeted pharmacological reversal of electrical remodeling after cardioversion--rationale and design of the Flecainide Short-Long (Flec-SL) trial. *Am Heart J* 150: 899. [IF 3.7]

Kirchhof P, Mönnig G, Wasmer K, Heinecke A, Breithardt G, Eckardt L, et al (2005) A trial of self-adhesive patch electrodes and hand-held paddle electrodes for external cardioversion of atrial fibrillation (MOBI-PAPA). *Eur H J* 26:1292-7. [IF 6.2]

Kirchhof P, Engelen M, Franz M, Wasmer K, Ribbing M, Breithardt G, et al (2005) Electrophysiological effects of flecainide and sotalol in the human atrium during persistent atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol* 100: 112-120. [IF 3.0]

Milberg P, Reinsch N, Osada N, Wasmer K, Monnig G, Stypmann J, Breithardt G, Haverkamp W, Eckardt L (2005) Verapamil prevents torsades de pointes by reduction of transmural dispersion of repolarisation and suppression of early afterdepolarisations in an intact heart model of LQT3. *Basic Research in Cardiology* 100: 365-371. [IF 3.0]

Milberg P, Reinsch N, Wasmer K, Monnig G, Stypmann J, Osada N, Breithardt G, Haverkamp W, Eckardt L (2005) Transmural dispersion of repolarisation as a key factor in a novel intact heart model of LQT3. *Cardiovascular Research* 65: 397-404. [IF 4.5]

Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Bocker D, et al (2005) Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Antiarrhythmic Drugs, Catheter Ablation, or ICD? *Herz* 30: 91-101. [IF 1.0]

Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Rhode A, Kaan T, Rothenburger M, Stypmann J, Schafers M, Schmidt C, Baba HA, Scheld HH (2005) Long-term support of 9 patients with the DeBakey VAD for more than 200 days. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 1122-9. [IF 3.3]

Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Kroner N, Stypmann J, Rothenburger M, Wenzelburger F, Schafers M, Schmidt C, Baba HA, Breithardt G, Scheld HH (2005) Partial left ventriculectomy and mitral valve repair: favorable short-term results in carefully selected patients with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 24: 1957-64. [IF 2.8]

Kundenstamm

a) IZKF Münster

- Schulze-Bahr / Etzrodt (Schu1/001/04)
- Müller / Schmitz (Mü1/021/04)
- Kopka / Schäfers (Ko1/031/04)
- Kuhn (Ku1/040/04)
- Kirchhof / Wichter (Ki1/099/04)
- Boknik / Gergs / Neumann (Bo1/101/04)
- Müller-Tidow (Mül2/096/04)
- Pavenstädt (Bek) (Pa2/108/04)

b) Fakultät

- Sigrid Nikol / Rainer Klocke, Medizinische Klinik C, UKM
- Larissa Fabritz, Medizinische Klinik C, UKM
- Hans Schöler, MPI für Molekulare Biomedizin, Münster
- Uwe Kirchhefer, Institut für Pharmakologie und Toxikologie
- SFB 656 „MoBi“

c) Externe Institute

- Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Würzburg
- Nationales Genomforschungsnetz: German Mouse Clinic, gsf, München
- Institut für Inhalationsbiologie, gsf, München
- Institut für biologische Informationsverarbeitung, Forschungszentrum Jülich
- Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie I, Universität Würzburg
- Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Göttingen
- Anatomisches Institut, Universität Kiel
- Department of Physiology and Cell Biology, The Ohio State University, Columbus, OH 43210, USA
- Department of Medical Physiology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands
- Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Charité Universitätsmedizin, Standort Berlin-Buch / MDC
- Charité Universitätsmedizin, Center for Cardiovascular Research, Berlin-Mitte

d) Industrie

- Cardiovascular Therapeutics Inc.

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	8 4 12 1
IZKF Publikationen 2005		5
Patente/Lizenzen		1
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 656, C3 (zus. s. Ki1/099/04)	44.824 €
Workshops et al. 2005		keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb, 1 Wiss. HK
Sachmittel 2005	4.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlaufzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Medizinische Klinik u. Poliklinik C, Kardiologie u. Angiologie
Fachgebiet	Innere Medizin, Kardiologie

Zentrale Projektgruppe 4b (ZPG4b)**Hochauflösende Positronen-Emission-Tomographie zur molekularen Bildgebung von Kleintieren**

M. Schäfers

In der zentralen Projektgruppe 4b werden Kleintiere (Mäuse, Ratten) mittels eines von weltweit vier vorhandenen hochauflösendsten (FWHM ≤ 1 mm) dedizierten Kleintier-Positronen-Emissions-Tomographen (PET) in wissenschaftlicher Kooperation/Dienstleitung mit oder für Mitglieder des IZKF, der Universität und darüber hinaus untersucht. Die hierdurch in vivo realisierte molekulare Bildgebung ist sowohl sehr sensitiv als auch durch Einsatz Target-spezifischer Tracer (Radiopharmaka) hoch selektiv und spezifisch. In 2005 wurden vorwiegend mit unterschiedlichen IZKF-Partnern etwa 700 Mäuse und Ratten am Kleintier-PET untersucht. Hierbei handelt es sich um Tiermodelle aus dem Bereich der kardiovaskulären Forschung, der Entzündungsforschung (siehe Abb. 1), der neurologischen und der onkologischen Forschung. Die Untersuchungen bezogen sich u.a. auf die quantitative Darstellung des Glukose-Stoffwechsels (^{18}F -FDG), des Knochenstoffwechsels (^{18}F), der sympathischen Innervation (^{11}C -HED) sowie der Perfusion (^{13}N - NH_3). Die z.T. einzigartigen Ergebnisse dieser Untersuchungen werden derzeit primär in den kooperierenden Arbeitsgruppen publiziert, in einem Fall haben die im Mausmodell erhobenen Daten (Graft-versus-Host-Disease) interessanterweise bereits zur Translation in die humane Bildgebung geführt.

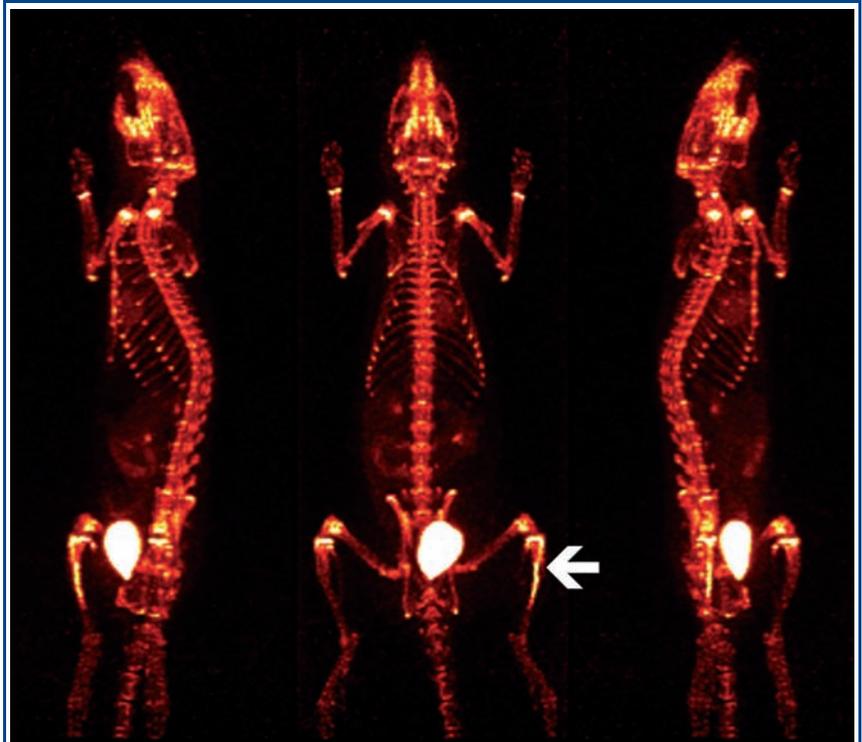


Abbildung 1: Hochauflösende Ganzkörper-PET des Knochenstoffwechsels einer Ratte 1 h.p.i. von 15 MBq ^{18}F -Fluorid. Der Pfeil markiert den pathologisch gesteigerten Knochenstoffwechsel in der linken Tibia nach operativer Einbringung eines Metall-Implantates (Kooperation M. Raschke, IZKF Ra2/109/04)

Neuerungen im Berichtsjahr

Durch enge Kooperation mit dem SFB 656 – Molekulare kardiovaskuläre Bildgebung (MoBil) wird das diagnostische Potential der Kleintier-PET ständig erweitert. Dies bezieht sich auf technische Neuentwicklungen (EKG- und Atmungstriggerung in der Maus, weltweite Erstveröffentlichung durch eigenen Arbeitsgruppe) sowie auf die Entwicklung neuer Radiotracer zur Bildgebung von entzündlichen Prozessen. Letztere werden nach erfolgreicher Validierung der ZPG/dem IZKF zur Verfügung gestellt.

Bezüglich einer korrelativen Bildgebung in der Maus wird derzeit eine Koregistrierung von PET und Ultraschall zusammen mit der ZPG 4a (Stypmann) vorangetrieben.

Publikationen**IZKF-relevante Originalartikel aus 2005**

Flögel U, Laussmann T, Gödecke A, Abanador N, Schäfers M, Fingas CD, Metzger S, Levkau B, Jacoby C, Schrader J (2005). Lack of myoglobin causes a switch in cardiac substrate selection. *Circ Res* 96: e68-e75. [IF 10.0]

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 PPAR γ expression in Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 329: 726-732. [IF 2.9]

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* 32: 383. [IF 3.9]

Stegger L, Schäfers K, Flögel U, Livieratos L, Hermann S, Jacoby C, Keul P, Conway EM, Schober O, Schrader J, Levkau B, Schäfers M (2005). Monitoring left ventricular dilation in mice with PET. *J Nucl Med* 46: 1516-1521. [IF 5.3]

Nicht-IZKF-relevante Originalartikel aus 2005

Breyholz HJ, Schäfers M, Wagner S, Höltke C, Faust A, Rabeneck H, Levkau B, Schober O, Kopka K (2005). C-5-disubstituted Barbiturates as potential Molecular Probes for non-invasive MMP Imaging. *J Med Chem* 48: 3400-3409. [IF 5.1]

Hermann S, Stegger L, Levkau B, Schober O, Schäfers M (2005). Molekulare Bildgebung mit szintigraphischen Methoden. *Z Med Phys* 15: 147-154. [ohne IF]

Schäfers KP, Dawood M, Lang N, Büther F, Schäfers M, Schober O (2005). Motion correction in PET/CT. *Nuklearmedizin* 44: 46-50. [IF 2.0]

Tölle M, Levkau B, Keul P, Brinkmann V, Giebing G, Schönfelder G, Schäfers M, von Wnuck Lipinski K, Jankowski J, Jankowski V, Chun J, Zidek W, van der Giet M (2005). Immunomodulator FTY720 Induces eNOS-Dependent Arterial Vasodilatation via the Lysophospholipid Receptor S1P3. *Circulation Res* 96: 913-920. [IF 10.0]

Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Rhode A, Kaan T, Rothenburger M, Stypmann J, Schäfers M, Schmidt C, Baba HA, Scheld HH (2005). Long-term support of 9 patients with the DeBakey VAD for more than 200 days. *J Thorac Cardiovasc Surg* 130: 1122-1129. [IF 3.3]

Wilhelm MJ, Hammel D, Schmid C, Kroner N, Stypmann J, Rothenburger M, Wenzelburger F, Schäfers M, Schmidt C, Baba HA, Breithardt G, Scheld HH (2005). Partial left ventriculectomy and mitral valve repair: favorable short-term results in carefully selected patients with advanced heart failure due to dilated cardiomyopathy. *J Heart Lung Transplant* 24: 1957-1964. [IF 2.8]

Kundenstamm

a) IZKF Münster (Auswahl)

- Arbeitsgruppe C. Bremer, NWG3, IZKF
- Arbeitsgruppe C. Müller-Tidow, Medizinische Klinik und Poliklinik A, UKM
- Arbeitsgruppe J. Stypmann, P. Kirchof, ZPG4a, IZKF
- Arbeitsgruppe M. Raschke, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, UKM

b) Fakultät (Auswahl)

- Arbeitsgruppe M. Heneka, Experimentelle Neurologie, UKM
- Arbeitsgruppe S. Nikol, Medizinische Klinik und Poliklinik C, UKM
- Arbeitsgruppe M. Stelljes, Medizinische Klinik und Poliklinik A, UKM

c) Externe Institute (Auswahl)

- Arbeitsgruppe J. Sindermann, Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, WWU
- Arbeitsgruppe B. Levkau, Institut für Pathophysiologie, Universität Duisburg-Essen
- Arbeitsgruppe T. Pelster, Kardiologie, Universität Würzburg
- Arbeitsgruppe P. Jakob, Physik V, Universität Würzburg
- Arbeitsgruppe J. Schrader, Herz- und Kreislaufphysiologie, Universität Düsseldorf

c) Industrie

- Siemens Molecular Imaging, Erlangen

Daten des Forschungsvorhabens *

Kundenstamm (einzelne Arbeitsgruppen)	IZKF Münster Med. Fakultät Externe Institute Industrie	4 3 5 1
IZKF Publikationen 2005		4
Patente/Lizenzen		-
Eingeworbene Drittmittel (p.a.)	SFB 656, A1 (Beteiligung an weiteren Projekten)	42.886 €
Workshops et al. 2005		Keine
Industriekooperationen		k.A.

IZKF Förderung

Personal	1 BAT IIa, 1 BAT Vb
Sachmittel 2005	23.000 €
Förderdauer	6/2004 - 12/2006
Geplante Gesamtlauzeit des Projektes	Nach Bedarf, jährliche Evaluation
Beteiligte Institutionen	Klinik u. Poliklinik für Nuklearmedizin
Fachgebiet	Molekulare Bildgebung, Nuklearmedizin

IZKF-Gerätepool

Der IZKF-Gerätepool ist ein Auszug aus der gesamten Geräteliste des IZKF Münster. Er enthält Informationen über größere Geräte, die aus Investitionsmitteln des Zentrums beschafft wurden und in den Arbeitsgruppen untergebracht sind. Die Geräte sollten für alle Wissenschaftler zur Nutzung nach Absprache zur Verfügung stehen. Bitte setzen Sie sich daher bei Bedarf mit dem entsprechenden Ansprechpartner in Verbindung. Bei Problemen hilft die IZKF-Geschäftsstelle gerne weiter.

Großgeräte

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
GeneChip Instrumentation System (Affymetrix)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	IZKF SthL-98-8
Tecan Gemini 150 Roboter (automat. Probenverarbeitung für PCR und ELISA)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-209-2002
Datenbankserver inkl. LIMS-Server Software, Lizenz und Software (Affymetrix Core Lab)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-172-2000
Echokardiographie, EKG-Telemetrie-System und Video-Langzeitüberwachung (HP Sonos 5500)	ZPG 4a	Dr. J. Stypmann Stypmann@uni-muenster.de	LA-084-1998
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	Inst. für Pathologie	Fr. Prof. Dr. G. Koehler koehlera@uni-muenster.de	BU-007-1996
Lasermikrodissektionseinheit (Palm)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	IZKF SthL-01-24
Dopplersystem (Untersuchung der Stromstärke in Gefäßen bei Patienten in vivo)	Innere Medizin D	PD Dr. M. Hausberg Hausber@uni-muenster.de	BU-015-1998
Proteomics Spot-Cutter (BioRad)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-174-2001
MassPrepStation und Spotter (Micromass)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-00-10
Esquire 3000, Elektrospray-Ionenfallen-Massenspektrometer (Bruker)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	IZKF SthL-00-9
Kapillar-HPLC-Anlage HP 1100 (Agilent)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-154-1999
Ultimate vollintegriertes Nano-HPLC-System (ULT-BA-NAN) mit FAMOS Autoinjektor	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-173-2001
Ettan DIGE System (Amersham); 2-D Fluorescence Difference Gel Electrophoresis	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-237-2004
Maldi micro mMX Massenspektrometer (Waters) (Ersatz für LA-0153-1999 und LA-0155-1999)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-0251-2005

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
VEVEO 770 Imaging Systems (Visual Sonics)	ZPG 1, IFG	Dr. J. Stypmann Stypmann@uni-muenster.de	LA-0254-2005

Biochemie / Molekularbiologie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
DNA Analyse System für Kopplungsanalysen (PRISM 377A)	LfA	PD Dr. S. Rust Rusts@uni-muenster	IZKF SthL-95-4
ABI Prism 310 Genetic Analyzer mit ALF-Express (Perkin Elmer)	Inst. für Med. Mikrobiologie	Dr. K. Becker Kbecker@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-7
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Inst. für Pathologie	Fr. Prof. Dr. G. Koehler koehlera@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-6a
ALF-DNA-Sequencer mit ALF-Express (Aufrüstung)	Inst. für Humangenetik	PD Dr. B. Dworniczak Dwornic@uni-muenster.de	IZKF SthL-95-6b
ABI-Prism 7900 HT (real-time PCR System)	ZPG 1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-210-2002
Gel-Dokumentationssystem (RS)	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	Prof. Dr. E. Schlatter eberhard.schlatter@uni-muenster.de	BU-003-1996
Gel-Dokumentationssystem (Biometra)	Hautklinik	Prof. Dr. M. Steinhoff Msteinho@uni-muenster.de	LA-213-2003
Gel-Print Workstation (MWG Biotech)	Inst. für Physiologie	L. Albermann Alberml@uni-muenster.de	LA-086-1998
Centro Universelles Mikroplatten-Luminometer	Exp. Dermatologie	PD Dr. C. Kerkhoff Kerkhoc@uni-muenster.de	LA-212-2003
Fluorometer (Messung von Ca ²⁺ -Signalen, Konformations- u. Interaktionsstudien bei Proteinen)	ZMBE, Hautklinik	Dr. T. Vogl Vogl@uni-muenster.de	BU-022-1998
STORM™860 & Image QuaNT™ (Auswertesystem für Gele und Blots, Phosphoimaging, Chemifluoreszenz, direkte Fluoreszenz)	Inst. für Pharmakol. u. Toxikol.	Dr. P. Bokník Boknik@uni-muenster.de	BU-017-1998
Phosphoimager (Fujix MacBAS 1000 Biolumineszenz Analyzer)	Inst. für Zellbiologie (ZMBE)	Prof. Dr. D. Vestweber Vestweb@uni-muenster.de	IZKF SthL-94-1
FX Molecular Imager (BioRad)	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-175-2000
Genequant II RNA/DNA (Pharmacia Biotech)	KMT Zentrum	Prof. Dr. J. Kienast Kienast@uni-muenster.de	BU-011-1997
Hybridisierungsöfen (Stratagene)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Groß mgross@uni-muenster.de	LA-065-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Inst. für Physiologie/Neurophysiol.	Fr. Nass nass@uni-muenster.de	LA-192-2001
Mastercycler® (Eppendorf)	Innere Medizin D, Exp. Nephrologie	Fr. R. Schröter Ritas@uni-muenster.de	LA-099-1998
Mastercycler® (Eppendorf)	Inst. für Physiologie	Prof. Dr. H. Oberleithner Oberlei@uni-muenster.de	LA-177-2001
PCR Mastercycler® (Eppendorf)	Hautklinik, Labor für Zellbiologie	Fr. Groß mgross@uni-muenster.de	LA-067-1998
PCR Mastercycler® (Eppendorf)	Inst. für Neuropathologie	Fr. Dr. K. Keyvani Keyvani@uni-muenster.de	LA-061-1998
T-Gradient Thermocycler 96 (Whatman-Biometra)	Innere Medizin D	Dr. D. Lang langd@uni-muenster.de	LA-181-2001
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	Exp. Dermatologie	Prof. Dr. J. Roth rothj@uni-muenster.de	LA-097-1998
Primus PCR Thermocycler (MWG Biotech)	ZPG1, IFG	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

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
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)	ZPG1, IFG	Fr. PD Dr. S. König Koenigs@uni-muenster.de	LA-212-2003

Zellbiologie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
FACScan (Becton Dickinson)	Exp. Klin. Hämos- taseologie	Fr. Prof. Dr. B. Kehrel Kehrel@uni-muenster.de	BU-008-1997
Zellzähleinrichtung für Blutzellen (Baker 9020)	Exp. Klin. Hämos- taseologie	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. Pathobi- ochemie	Prof. Dr. P. Bruckner pibi@uni-muenster.de	BU-001-1996
Anlage zur Messung intrazellulärer Ca- und H-Ionen-Konzentrationen	Inst. für Pharmako- logie u. Toxikologie	Prof. Dr. W. Schmitz Schmitw@uni-muenster.de	LA-179-2001
CASY Cell Counter and Analyzer	ZPG 1, IFG	Fr. PD Dr. S. Koenig Koenigs@uni-muenster.de	LA-229-2003

Mikroskopie

Gerät	Standort	Ansprechpartner	IZKF-Inventar-Nr.
Bildanalyse (Zeiss)	Inst. für Pathologie	Fr. Prof. Dr. G. Koehler koehlera@uni-muenster.de	LA-070-1998
Mikroinjektionssystem AIS (Cell Biology Trading)	Med. Biochemie (ZMBE)	Fr. Dr. U. Rescher Rescher@uni-muenster.de	BU-018-1998
Inverses Konfokales Laserscan-Mikroskop (Leica) inkl. Imaging System	Innere Medizin D	Fr. PD Dr. L. Schaefer Schaeffl@uni-muenster.de	LA-113-1998
Laser-Scan-Mikroskop (Leica) mit Mikroinjektions- einrichtung	Med. Physik u. Biophysik	Prof. Dr. R. Peters Petersr@uni-muenster.de	IZKF-SthL-95-5
Konfokales Fluoreszenzmikroskop mit Bildverar- beitung	Innere Medizin B	Dr. J. Schnekenburger Schnekenburger@uni-muenster.de	LA-057-1998
Inverses Fluoreszenzmikroskop (Leica)	Exp. Ophthalmolo- gie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos Solon@uni-muenster.de	LA-135-1999
Stereo-Fluoreszenzmikroskop für in vivo-Mikroskopie (Leica)	Exp. Ophthalmolo- gie, Augenklinik	Prof. Dr. S. Thanos Solon@uni-muenster.de	LA-185-2001
Inverses Labor-System-Mikroskop (Leica)	Inst. f. Pharmakolo- gie u. Toxikologie	Prof. Dr. F. U. Müller Mullerf@uni-muenster.de	LA-078-1998
Fluoreszenzmikroskop (Improvision)	Innere Medizin C/ IfA	Dr. K. Kopka kopka@uni-muenster.de	LA-113-1998
Stereomikroskop zur Analyse von Spectro-Chip- Oberflächen	ZPG1, IFG	Dr. K. Sieberns Kurt.sieberns@ifg.uni-muenster.de	LA-123-1999
Ultramikrotom Ultracut R (Leica)	Klinische Virologie	Fr. E. Schneider Tel. 0251-7793153	BU-019-1998
Ultramikrotom MTX (Reichert)	Inst. für Infektiolo- gie (ZMBE)	Fr. L. Greune Lilo@uni-muenster.de	BU-023-1998

F. Geschäftsbericht des IZKF Münster

IZKF Scientific Office | Der Vorstand

Forschungsfinanzierung

Das IZKF Münster verfügt über einen konstanten Forschungsetat aus dem Zuschuss für Forschung und Lehre des Ministeriums für Wissenschaft und Forschung (MWF) des Landes Nordrhein-Westfalen. In einem mit dem Dekanat der Medizinischen Fakultät im Januar 2004 abgestimmten Strategiepapier für das Zentrum wurde der Rahmenplan für die Aufteilung der Ressourcen wie folgt festgelegt: 60% für Projektförderung, 20% für Nachwuchsförderung (Forschungsgruppen, Rotationsstellen), 15% für Zentrale Projektgruppen (Personal und Investitionen) und 5% für Zentrale Mittel (Geschäftsstelle, Reisedienste, Reparaturen etc.). Diese Verteilung wird in Abspra-

che mit der Fakultät den zukünftigen Entwicklungen und Erfordernissen angepasst.

Die Gesamtkosten des IZKF Münster beliefen sich im Jahr 2005 auf insgesamt 4.446.500 €. Davon wurden 41.000 € als Anteil des IZKF zum Unterhalt und weiteren Aufbau der Patent- und Verwertungsagentur Clinic Invent (Vgl. Technologietransfer) aufgewendet. Für ein laufendes HBMG-Verfahren und weitere geplante Investitionen wurde eine Rückstellung von 371.000 € in das Haushaltsjahr 2006 vorgenommen.

Kosten nach Programmen (in TEUR)		
Projektförderung	Personal WM	1.224,0
	Personal NWM	599,2
	Verbrauch	548,0
Nachwuchsförderung	Forschungsgruppen	539,6
	Rotation	460,8
ZPGs	Personal	549,9
	Verbrauch	55,1
Investitionen		328,1
Geschäftsstelle ^a		315,1
Clinic Invent		41,0
Gesamt		4.446,5

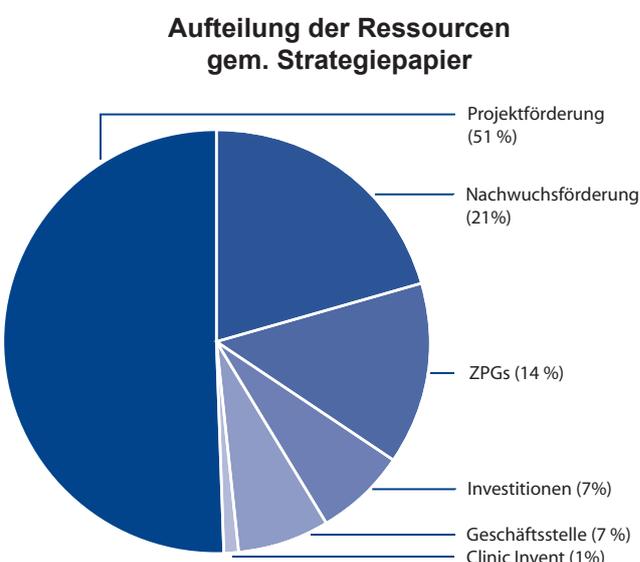
^a In den Kosten der Geschäftsstelle sind im Jahr 2005 auch die Lizenzgebühren für die Bioinformatik-Software zur Auswertung von GeneChip-Experimenten gebucht worden. Daher übersteigt der Kostenanteil der Geschäftsstelle den vereinbarten Rahmen.

Einwerbung qualifizierter Drittmittel

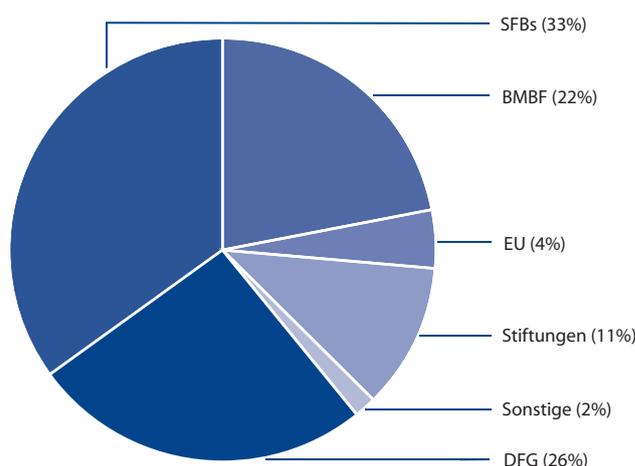
Als Leistungsnachweis für qualitativ hochwertige Forschung wird unter anderem die Einwerbung qualifizierter Drittmittel gewertet. Hierzu zählen die durch Peer-Review-Verfahren vergebenen Forschungsmittel aus DFG-, BMBF- und EU-Anträgen, aber auch Programme aus der Landesförderung und ausgewiesene Stiftungen.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

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

Einwerbung qualifizierter Drittmittel 2005 (in TEUR)	
DFG	1.063,2
SFBs	1.428,8
BMBF	907,1
EU	185,4
Land NRW	0
Stiftungen	453,0
Sonstige	72,3
Gesamt	4.109,8



Anteil an der Gesamteinwerbung (%)



Einwerbung qualifizierter Drittmittel durch IZKF-Projektleiter

Aufgelistet sind hier die ausgebuchten Mittel im Jahr 2005. Preisgelder, einmalige Förderungen und Heisenberg-Stipendien wurden nicht berücksichtigt.

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2005
Schwerpunkt 1: Gefäßwand und Myokard					
Schu1/001/04	U. Kirchhefer, E. Schulze-Bahr, M. Neumann	Mutationen von kardialen Ca ²⁺ -regulatorischen Proteinen als Ursache für die Entstehung von ventrikulären Tachyarrhythmien	DFG, Ki 653/13-1	06.2005-07.2008	60.273 €
Schu1/001/04	E. Schulze-Bahr, P. Kies, G. Breithardt	Kardiale Innervation bei genetischen Arrhythmie-Modellen in Mensch und Maus	DFG, SFB 656, TP C1	07.2005-06.2009	60.178 €
Ko1/036/04	M. Schäfers, B. Levkau, O. Schober	Kombinierte molekular-funktionelle Bildgebung der endothelialen Dysfunktion in vivo	DFG, SFB 656 MoBiL, TP A1	07.2005-06.2009	42.886 €
Ko1/036/04	S. Wagner, K. Kopka, G. Haufe	Entwicklung von radioaktiven MMP-Inhibitoren zur Bildgebung der MMP-Aktivität in vivo	DFG, SFB 656 MoBiL, TP A2	07.2005-06.2009	45.817 €
Ko1/036/04	K. Kopka, B. Levkau, M. Schäfers	Molekulare Bildgebung der Apoptose in vivo: Einsatz von SPECT- und PET-kompatiblen kleinemolekularen Caspaseinhibitoren	DFG, SFB 656 MoBiL, TP A3	07.2005-06.2009	22.256 €
The1/068/04	G. Theilmeier	Phänotypisierung operativer Tiermodelle an der Maus	DFG, SF656, TP Z2	07.2005-06.2008	34.194 €
Mü1/021/04	F.U. Müller, W. Schmitz	Bedeutung cAMP-abhängiger Transkriptionsfaktoren bei der Herzinsuffizienz	DFG, MU1376/10-1 bzw. MU 1376/10-2	01.2004-12.2005, verl. bis (12.2006)	68.562 €
Ki1/099/04	M. Law, P. Kirchhof, M. Biermann	Autonome Innervation des Herzens	DFG, SFB 656, TP A5	07.2005-06.2009	30.610 €
Ki1/099/04	P. Kirchhof	Atrial fibrillation in a transgenic model	BMBF, AFNET 2, Projekt C1	06.2005-05.2008	22.264 €
Ki1/099/04	P. Kirchhof, G. Breithardt	The Flec-SL trial	BMBF, AFNET 2, Projekt B11	06.2004-05.2008	293.336 €
Ki1/099/04	T. Wichter, R. Fischbach, O. Schober	PET-CT to evaluate morphology and endothelial function in patients with CAD	DFG, SFB 656 MoBiL, TP C2	07.2005-06.2009	17.027 €
Schwerpunkt 2: Molekulare Aspekte der Entzündung					
Schae2/004/04	L. Schaefer, R.M. Schaefer	Pathogenetische Bedeutung der kleinen, leucinreichen Proteoglycane Decorin und Biglycan bei der diabetischen Nephropathie	DFG, SFB 492, TP B10	01.2003-12.2005	67.872 €
Schae2/004/04	F.G. Echtermeyer	Analyse der Funktion von Syndecan-4 und extrazellulärer Matrixkomponenten bei der Wundheilung	DFG, SFB 492, TP B12	01.2003-12.2005	38.481 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Rolle von Lektinen bei der Wanderung von dendritischen Zellen und Lymphozyten	DFG, SFB293, TP A1	07.1996-12.2005	66.497 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Regulation von VE-cadherin vermittelten interendothelialen Kontakten	DFG, SFB629, TP B1	07.2003-06.2007	70.576 €
Vest2/006/04	D. Vestweber	Das endotheliale tight junction Molekül ESAM und die Kontrolle endothelialer Kontakte	DFG, SFB492, TP A10	01.2003-12.2005	81.602 €
Kess2/023/04	R. Mesters	Antivaskuläre Therapiestrategien bei malignen Tumoren	DFG, ME950/3-2	10.2004-09.2006	116.470 €
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 Progr., IBD-0076	01.2004-03.2006	72.347 €
Re2/033/04	V. Gerke	Ca ²⁺ dependent regulation of membrane / cytoskeleton interactions	DFG, Ge 514/5-1	05.2004-04.2006	37.605 €
Re2/033/04	V. Gerke	Funktionelle Analyse von Vertebraten- und Drosophila Annexinen	DFG, SFB 629, TP A1	07.2003-06.2007	109.392 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2005
Re2/033/04	V. Gerke	Internalisierung von Proteinen der extrazellulären Matrix zur Regulation ihrer extrazellulären Konzentration und biologischen Aktivität	DFG, SFB 492, TP A7	01.2003-12.2005	38.310 €
Re2/033/04	V. Gerke	Die Bedeutung des endothelialen Zytoskeletts bei der Transmigration von Leukozyten	DFG, SFB 293, TP A3	01.2003-12.2005	81.337 €
Re2/033/04	U. Rescher, V. Gerke	Regulation of the chemoattractant receptors of the formyl peptide receptor family	DFG, RE 2611/1-1	12.2005-11.2007	0 €
Ser2/041/04	J. Schwäble, H. Serve	Untersuchung der Rolle von RGS-2 in der Transformation und Differenzierung myeloischer Zellen	10-2258-Schw-1, Dt. Krebshilfe	06.2005-05.2007	17.811 €
Ser2/041/04, Mü12/096/04	C. Müller-Tidow, H. Serve	Chromatin modifications and the transcriptome in acute myeloid leukemia	BMBF, WP3-SP3, NGFN-2, Acute Leukemias	07.2004-06.2007	111.928 €
Ser2/041/04	H. Serve	Evaluation der Rolle von Flt3-Mutationen in der Initiation, Progression und Maintenance der AML	DFG, Se 600/3-1	03.2004-02.2006	67.999 €
Ser2/041/04	C. Brandts	Der Phosphatidylinositol-3-Kinase / AKT-Signalweg bei der akuten myeloischen Leukämie: Mechanismen der Aktivierung und Funktion in der leukämischen Transformation	DFG, BR1945/2-1, 2-2	10.2003-09.2006	43.080 €
Ser2/041/04	H. Serve, W. Berdel	European Leukemia Net, Teilprojekt Treatment Research, New Targets, New Drugs	EU RP6, Eur. Leukemia Net, WP16	01.2004-12.2009	17.578 €
Ser2/041/04	C. Brandts, H. Serve	Identifikation transformierender Onkogene bei der akuten myeloischen Leukämie	R05/13, Carerras-Stiftung	08.2005-07.2008	16.575 €
Ser2/041/04	H. Serve	The role of Cbl in Flt3 signal transduction and in leukemic transformation (project No. 7 within: Oncogene Networks in the Pathogenesis of AML)	106697 TP 7, Verbundprojekt Dt. Krebshilfe	05.2005-04.2008	17.948 €
Hei2/042/04, Si2/048/04	C. Heilmann, G. Peters, B. Kehrel	<i>Staphylococcus aureus</i> Infektionen des vasculären Kompartments: Interaktion zwischen Bakterien, Thrombozyten und Endothel	DFG, SFB 293, TP A6	07.1996-12.2005	99.868 €
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	06.2002-05.2005	69.720 €
Hei2/042/04	G. Peters, K. Becker, C. von Eiff	Untersuchungen zur Virulenz- und Reistenz-Genexpression in Biofilm-bildenden und persistierenden Staphylokokken zur Entwicklung eines diagnostischen Mikroarrays	PTJ-Bio / 0313134, BMBF	07.2004-06.2006	90.945 €
Hei2/042/04, Si2/048/04	B. Kahl, C. von Eiff, B. Sinha	Populationsdynamik von <i>S. aureus</i> : Profil und Funktion von Adhäsinen sporadischer und prävalenter (epidemiologisch erfolgreicher) <i>S. aureus</i> -Klone	DFG, KA2249/1-1 u. KA2249/1-2	08.2004-08.2006	65.222 €
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, TP B9	01.2003-12.2005	97.444 €
Si2/048/04	B. Haslinger-Löffler, B. Sinha	Der Einfluss von Staphylokokken-infektionen auf das peritoneale Fibrinolyse-System – Untersuchungen zur Prävention von peritonealen Adhäsionen	Else-Kröner-Fresenius-Stiftung	04.2004-03.2006	46.152 €
Ka2/061/04	H. Karch	Identifizierung und Charakterisierung endothelschädigender Shiga Toxin-unabhängiger Virulenzfaktoren von enterohämorrhagischen <i>Escherichia coli</i>	DFG, SPP 1130, Ka 717/4-2	03.2005-02.2007	53.679 €
Ka2/061/04	H. Karch	Network of Excellence EuroPathoGenomics, Project	EU LSHB-CT-2005-512061	05.2005-04.2009	0 €
Lo2/065/04	S. Beissert	Untersuchungen zur Bedeutung der tumoreigenen IL-10 Produktion für die Immunevasion und Ausbreitung von UV-induzierten Tumoren	DFG, BE1580/7-1	01.2005-12.2006	98.173 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2005
Lo2/065/04	S. Beisert	Bedeutung von dendritischen Zellen bei der Entwicklung von Entzündungen und Autoimmunität	DFG, SFB293, B8	01.2003-12.2005	114.158 €
Mül2/096/04, Ser2/041/04	C. Müller-Tidow, H. Serve	Die Bedeutung von Histonmodifikationen und DNA-Methylierung für die Differenzierungsblockade durch Fusionsproteine in der AML	R03/19f, Carerras-Stiftung	09.2003-08.2006	120.593 €
Mül2/096/04, Ser2/041/04	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	01.2003-12.2005	73.721 €
Mül2/096/04, Ser2/041/04	C. Müller-Tidow, H. Serve	The role of receptor tyrosine kinases in the metastatic process of early stage non-small cell lung cancer	DFG, Mu1328/4-2	05.2005-04.2007	68.123 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Expression und pathogenetische Bedeutung des Zellzyklusregulators Zyklin A1 in soliden Tumoren	10-2155-Mü3, Dt. Krebshilfe	03.2004-02.2007	65.801 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Metastasierung beim nicht-kleinkleinzelligen Bronchialkarzinom: Von der Identifizierung relevanter Gene zu Funktion und Prognosevorhersage	2001.086.2, Wilhelm Sander-Stiftung	01.2005-12.2006	119.890 €
Mül2/096/04	C. Müller-Tidow	Cyclin A1 collaborating oncogenes in the pathogenesis of AML	106698 Teilpr. 6, Verbundprojekt, Dt. Krebshilfe	05.2005-04.2008	35.711 €
Stei2/103/04	M. Steinhoff	Bedeutung Proteinase-aktivierter Rezeptoren für die Regulation von extrazellulären Matrixmolekülen und die Pathogenese epithelialer Tumore	DFG, SFB 492, TP B13	01.2003-12.2005	75.266 €
Stei2/103/04	M. Steinhoff, T.A. Luger	Rolle von Serinproteasen für die Leukozyten/Endothel-Interaktion	DFG, SFB 293, TP A14	01.2003-12.2005	78.330 €
Stei2/103/04	M. Steinhoff	Molekulare Mechanismen und Pathophysiologie der Rosacea	Rosacea Foundation	01.2004-12.2005	12.503 €
Stei2/103/04	M. Steinhoff	Role of Proteinase-activated receptors (PARs) in tumor-endothelial interactions during the progression of malignant melanoma	DFG, STE 1014/3-1	09.2005-08.2007	0 €
Pa2/108/04	H. Pavenstädt	Bedeutung des CCR10 Rezeptors für Podozytenfunktionen	DFG, Pa 483/13-1	09.2004-08.2006	88.012 €

Schwerpunkt 3: Molekulare Mechanismen von Erkrankungen des Nervensystems

Tha3/005/04	S. Thanos	Molekulare Charakterisierung der zellulären Resistenz von retinalen Ganglienzellen beim Glaukom	DFG, Th386/16-1	12.2004 - 11.2006	76.924 €
Bro3/054/04	J. Brosius	Novel role of non-coding RNAs in differentiation and disease	EU / RIBOREG LSHG-CT-2003 503022	02.2004-01.2005	75.634 €
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-2; PT Jülich; Teilprojekt 1	11.2004-10.2007	147.272 €
Bro3/054/04	J. Schmitz, J. Brosius	Molekulare Evolution und SINE Transpositionen in Rodentia	SCHM1469/2-1 u. 2-2	01.2005-12.2006	98.023 €
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	01.2003-12.2004 (Verl. bis 09.2005)	20.752 €
Kne3/074/04	S. Knecht	Kompetenznetz Vorhofflimmern; B8: Vorhofflimmern und Risiko neurologischer Erkrankungen	BMBF, AFNET, 01GI0204, TP B8	01.2004-12.2006	84.597 €
Kne3/074/04	S. Knecht	Language and Brain	EU, RTN:LAB 512141	01.2005-12.2007	15.885 €

IZKF-Projekt	Projektleitung	Titel des Vorhabens	Fördernummer und -organisation	Laufzeit des Projektes (MM.JJJJ)	Ausgaben 2005
Kne3/074/04	S. Knecht, C. Pantev, C. Breitenstein, A. Flöel, W. Schäbitz	Dopaminerge Förderung von Lernen, Gedächtnis und der Erholung nach einer Hirnschädigung	BMBF, Verbundprojekt Kognitionsforschung, 01GW0520	10.2005-09.2008	0 €
Kne3/074/04	S. Knecht, C. Breitenstein, C. Pantev	Dopaminergic potentiation of language learning: Which brain structures and mechanisms are involved?	VW-Stiftung, Az. I/80 708	04.2004-03.2007	43,70 €
Ker3/086/04	C. Kerkhoff	Analyse der molekularen Mechanismen der Expression des myelo-spezifischen Gens S100A9	DFG, KE820/4-1	06.2004-05.2006	37.202 €
Ker3/086/04	C. Kerkhoff	Rolle der myelo-spezifischen S100-Proteine S100A8 und S100A9 in der Aktivierung der NADPH-Oxidase in Phagozyten und Epithelzellen	DFG, KE820/2-2	01.2005-12.2006	35.249 €

Forschungsgruppen

FG3	C. Bremer	Molecular Imaging	EU, FRP 6, LSHG-CT-2003-503259	01.2004-12.2008	50.982 €
FG3	M. Schäfers, C. Bremer	Diagnostic Molecular Imaging Network	EU, 6th FRP, Network of Excellence	04.2005-03.2010	25.276 €
FG3	C. Bremer, B. Tombach	Eisenoxid - unterstützte parametrische und molekulare MRT zur nicht invasiven Tumorcharakterisierung	BMBF, Nano4Life Förderkennzeichen: 13N8896	09.2005-08.2008	87.034 €
FG3	C. Bremer, M. Schäfers	Target-spezifische optische Kontrastmittel	DFG, SFB 656 MoBil, TP A4	07.2005-06.2009	38.132 €
FG5	K. Tenbrock	Regulation von CREM in Immunzellen	DFG, TE 339/4-2	08.2005-08.2007	27.874 €
ZPG4a	J. Stypmann, K. Tiemann, L. Fabritz-Kirchhof	Experimenteller Ultraschall von der Perfusion zum targeted Imaging	DFG, SFB 656 MoBil, TP C3	07.2005-06.2009	44.824 €

Forschungs-Output / Veröffentlichungen, Wissenschaftliche Abschlüsse, Berufungen

Dargestellt ist hier eine tabellarische Zusammenfassung der Leistungen des Zentrums. Einzelne Daten können den nach Parameter sortierten Tabellen in den entsprechenden Kapiteln entnommen werden.

Die Daten aus abgeschlossenen Projekten werden zu jedem Progress Report aktualisiert. Daher sind Zahlen aus unterschiedlichen Berichtsjahren nicht vergleichbar.

N.D.: Not determined;

^a BMBF-Förderung 06/1996 bis 05/2004

^b es werden ausschließlich Originalpublikationen mit Nennung der IZKF-Förderung gewertet.

Parameter	Art	1996-2004 ^a	6-12/2004	2005
Veröffentlichungen	Originalartikel in ISI-registrierten Journalen ^b	350	40	70
	Mittlerer Impact Factor (IF 2004)	5,436	5,527	5,486
	Publikationen mit Impact Factor > 3,0	72 %	80 %	71 %
	Übersichtsartikel	N.D.	N.D.	13
Wiss. Abschlüsse	Diplomarbeiten	36	1	4
	Dissertationen	299	4	22
	Medizinische Fakultät	167	2	14
	Math.-Nat. Fakultät	98	-	4
	Zahnmedizin	3	-	4
	Externe Fakultäten / Universitäten	27	2	-
	in progress		73	80
	Habilitationen	55	3	7
Berufungen	C3-Rufe an externe Universitäten (W2)	22	-	2
	C4-Rufe an externe Universitäten (W3)	20	-	1

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 (PatentNews) 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.

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.

Vorstand des IZKF Münster (seit Januar 2006)

Vorsitzender	Prof. Dr. G. Peters	Institut für Medizinische Mikrobiologie
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. T.A. Luger	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. P. Bruckner Prof. Dr. F.U. Müller Prof. Dr. H.-C. Pape	Institut für Physiologische Chemie und Pathobiochemie Institut für Pharmakologie und Toxikologie Institut für Physiologie I
Beratend im Vorstand	Prof. Dr. E. Schlatter Prof. Dr. W. Berdel Prof. Dr. W. Kox Dr. h.c. M. Gotthardt	Forschungsdekan der Medizinischen Fakultät Prorektor für Forschung u. Wiss. Nachwuchs, WWU Münster Ärztlicher Direktor des UKM Kaufmännischer Direktor des UKM (bis 15. April 2006)

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).

Clinic Invent bewertet die Vorabanfragen der Wissenschaftler und die Erfindungsmeldungen strikt nach den Verwertungschancen am Markt, um die Kosten möglichst gering zu halten. Im Berichtsjahr wurden für das IZKF Münster insgesamt 30 Forschungsanträge auf patentierbare Inhalte überprüft, 15 Beratungen inkl. Publication Screens durchgeführt, daraus 2 Erfindungsfälle gemeldet, 1 Patentanmeldung weitergeleitet sowie 3 alte Verwertungsprojekte weiter bearbeitet, die bis zum Jahresende kurz vor Abschluss standen.

In Zusammenarbeit mit der Technologietransferbeauftragten des IZKF organisierte *Clinic Invent* 2005 einen Patent-Workshop am UKM, bei dem die Patentmanager und ein Patentanwalt über praktische Tipps und Gesetzesinhalte im Bezug zu biomedizinischen Patenten referierten. Vierteljährlich erscheinen die *PatentNews*, die an alle möglichen Erfinder der Medizinischen Fakultät und des UKM verschickt werden.

Nähere Informationen unter <http://www.clinic-invent.de>.

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.

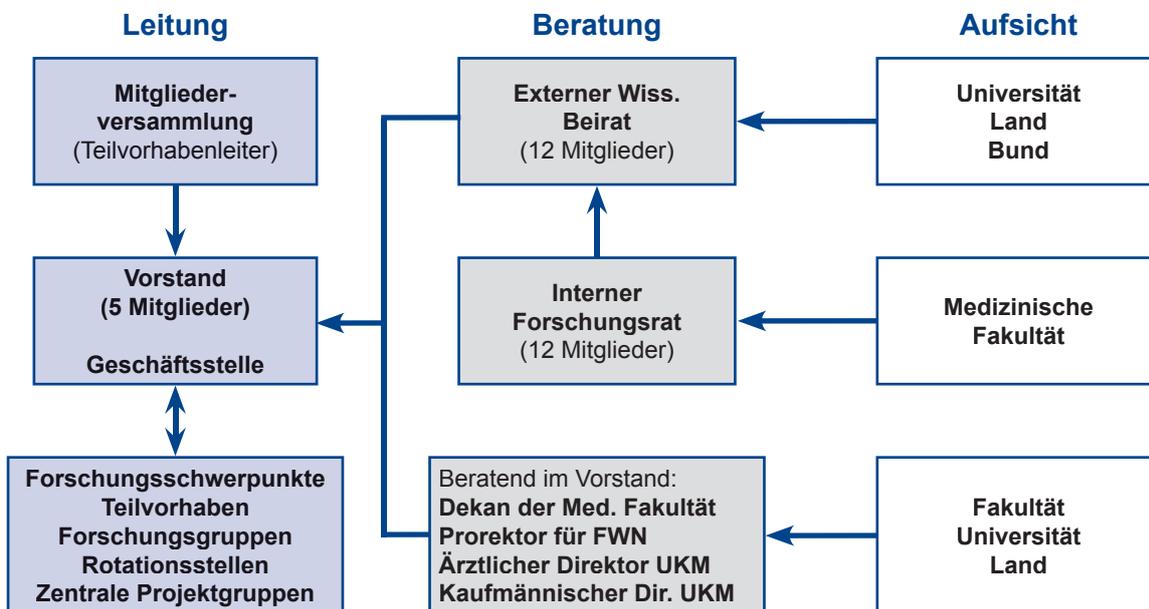
Wissenschaftlicher Beirat des IZKF Münster (seit Februar 2005)

Vorsitzender	Prof. Dr. M. Dierich	Institut für Hygiene, Medizinische Universität Innsbruck, AUS
Stellv. Vorsitzender	Prof. Dr. R.E. Schmidt	Abt. Klinische Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover
Weitere Mitglieder	Prof. Dr. C.R. Bartram	Dekan der Medizinischen Fakultät, Universität Heidelberg
	Prof. Dr. M. Böhm	Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie u. internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes
	Prof. Dr. T. Braun	MPI für Herz- und Lungenforschung Bad Nauheim, W.G. Kerckhoff - Institut, Abt. für Entwicklung und Umbau des Herzens
	Prof. Dr. R. Busse	Institut für Physiologie I, Kardiovaskuläre Physiologie, Universität Frankfurt
	Prof. Dr. A. Ganser	Medizinische Klinik, Abt. Hämatologie, Hämostaseologie u. Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover
	Prof. Dr. M. Paul	Hauptamtlicher Dekan der Charité Berlin, Campus Charité Mitte (CCM)
	Prof. Dr. A. Radbruch	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
	Prof. Dr. D. Ruiter	Hauptamtlicher Dekan der Medizinischen Fakultät, Radboud University Nijmegen, NL
	Prof. Dr. O.D. Wiestler	Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand, DKFZ Heidelberg
	Prof. Dr. C. Weiller	Ärztlicher Direktor, Neurologische Universitätsklinik Freiburg

Forschungsrat des IZKF Münster

Vom Vorstand bestellt	Prof. Dr. G. Peters	Vorsitzender des IZKF, Institut für Medizinische Mikrobiologie
	Prof. Dr. T.A. Luger	Klinik u. Poliklinik für Hautkrankheiten, Allg. Dermatologie/Venerologie
	Prof. Dr. F. U. Müller	Institut für Pharmakologie u. Toxikologie
Von der Med. Fakultät bestellt (FBR-Sitzung 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. J. Kienast	Medizinische Klinik u. Poliklinik A, KMT-Zentrum
	Prof. Dr. E. Nieschlag	Institut für Reproduktionsmedizin
	Prof. Dr. H. Oberleithner	Institut für Physiologie II, Vegetative Physiologie
	Prof. Dr. H.-C. Pape	Institut für Physiologie I
	Prof. Dr. W. Paulus	Institut für Neuropathologie
	Prof. Dr. H. Serve	Medizinische Klinik u. Poliklinik A
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)

Organigramm des IZKF Münster

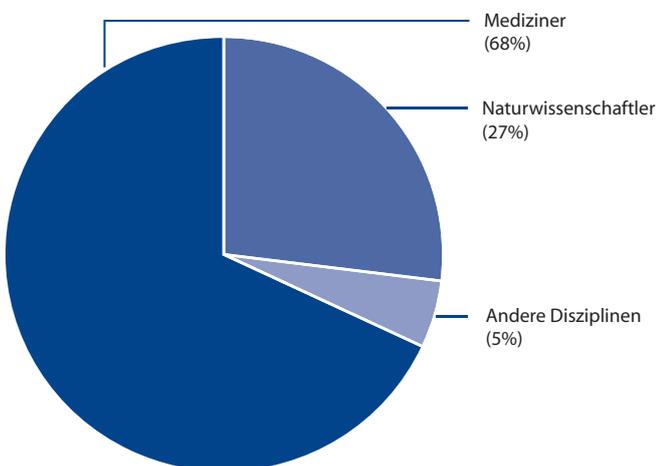


Mitglieder des IZKF (Januar - Dezember 2005)

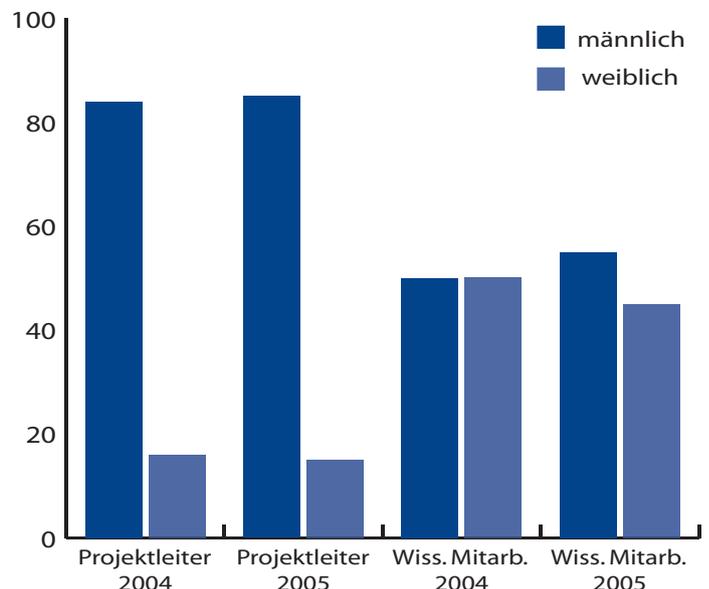
- | | | |
|---------------------------------------|---|---|
| Agrawal, Shuchi | Herzog, Christine | Roebrock, Kirsten |
| Babelova, Andrea | Jansen, Andreas | Roostermann, Dirk |
| Bäumer, Nicole | Karch, Prof. Dr. rer.nat. Helge | Roth, Prof. Dr. med. Johannes |
| Bayer, Dr. rer.nat. Michael | Kerkhoff, Priv.-Doz. Dr. rer.nat. Claus | Schaefer, Priv.-Doz. Dr. med. Liliana |
| Becker, Priv.-Doz. Dr. med. Karsten | Kessler, Dr. med. Torsten | Schaefer, Prof. Dr. med. Roland M. |
| Beissert, Priv.-Doz. Dr. med. Stephan | Keul, Petra | Schäfers, Prof. Dr. med. Michael |
| Benedyk, Konrad | Kiefer, Prof. Dr. med. Reinhard | Schiller, Dr. med. Meinhard |
| Bielaszewska, Dr. Martina | Kies, Dr. med. Peter | Schiwy, Nora |
| Bixel, Gabriele | Kirchhof, Dr. med. Paulus | Schmitz, Prof. Dr. med. Wilhelm |
| Bode, Günther | Klimmek, Dr. rer.medic. Kerstin | Schöning, Sonja |
| Boknik, Dr. rer.nat. Peter | Kloep, Stephan | Schulze-Bahr, Priv.-Doz. Dr. med. Eric |
| Bolke, Liane | Knecht, Prof. Dr. med. Stefan | Serve, Prof. Dr. med. Hubert |
| Brandts, Dr. med. Christian | König, Priv.-Doz. Dr. rer.nat. Simone | Sieberns, Dr. rer.nat. Kurt |
| Breitenstein, Dr. rer.soc. Caterina | Konrad, Dr. med. Carsten | Sinha, Priv.-Doz. Dr. med. Bhanu |
| Bremer, Dr. med. Christoph | Kopka, Dr. rer.nat. Klaus | Skryabin, Dr. med. Dr. rer.nat. Boris |
| Brosius, Prof. Dr. rer.nat. Jürgen | Koschmieder, Dr. med. Steffen | Sommer, Jens |
| Brunnberg, Uta | Kreuzer, Stefanie | Sopalla, Dr. rer.nat. Claudia |
| Charalambous, Petar | Kruse, Dr. Markus N. | Sorg, Prof. Dr. rer.nat. Clemens |
| Choudhary, Chunaram | Kühn, Prof. Dr. med. Joachim | Steinhoff, Prof. Dr. med. Dr. Martin |
| Diederich, Kai | Kuhn, Prof. Dr. med. Michaela | Strecker, Jan |
| Echtermeyer, Dr. rer. nat. Frank G. | Kuhnert, Katharina | Sturm, Karsten |
| Eisenacher, Dr. rer.medic. Martin | Lange, Dr. Carsten | Stypmann, Dr. med. Jörg |
| Engelien, Dr. med. Almut | Lewin, Geertje | Teichert, Björn |
| Etzrodt, Dr. agr. Dörte | Loser, Dr. rer.nat. Karin | Tenbrock, Dr. med. Klaus |
| Fabritz-Kirchhof, Dr. med. Larissa | Luger, Prof. Dr. med. Thomas A. | Thanos, Prof. Dr. rer.nat. Dr. med. Solon |
| Faust, Andreas | Matuszewski, Lars | Theilmeier, Priv.-Doz. Dr. med. Gregor |
| Fehrmann, Carsten | Mellmann, Dr. Alexander | Tholema, Dr. rer.nat. Nancy |
| Fehrmann, Frauke | Menke, Ricarda | Van Aken, Prof. Dr. med. Hugo |
| Föll, Dr. med. Dirk | Mesters, Prof. Dr. med. Rolf | Vargova, Karin |
| Fortmüller, Dr. med.vet. Lisa | Müller, Prof. Dr. med. Frank U. | Vestweber, Prof. Dr. rer. nat. Dietmar |
| Friedrich, Dr. med. Alexander W. | Müller-Tidow, Priv.-Doz. Dr. med. Carsten | Visser, Marcel |
| Fuchs, Dr. med. Thomas | Nacken, Dr. rer.nat. Wolfgang | Von Eiff, Prof. Dr. med. Christof |
| Gergs, Dr. rer.nat. Ulrich | Neumann, Prof. Dr. med. Joachim | von Wallbrunn, Angelika |
| Gerke, Prof. Dr. rer.nat. Volker | Pavenstädt, Prof. Dr. med. Hermann | Warnecke, Dr. med. Tobias |
| Große-Vogelsang, Karl | Pavlidis, Dr. med. Mitrofanis | Wegmann, Frank |
| Gründker, Nicole | Peters, Prof. Dr. med. Georg | Wichter, Priv.-Doz. Dr. med. Thomas |
| Grundmeier, Dr. rer.nat. Matthias | Ramtin, Shahram | Winter, Bernhard |
| Hafezi, Dr. rer.nat. Wali | Raschke, Prof. Dr. med. Michael | Wolf, Susanne |
| Hagemann, Ruth | Rehage, Maike | Zwiener, Melanie |
| Heilmann, Dr. rer.nat. Christine | Rescher, Dr. rer.nat. Ursula | |

Insgesamt waren 119 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mitglieder des IZKF Münster im Jahr 2005. Davon 55 Projektleiter/innen und 64 wissenschaftliche Mitarbeiter/innen.

Fachrichtung der IZKF-Projektleiter



Frauenanteil im IZKF



Satzung des IZKF Münster

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

§ 1 Name, Sitz, Aufgabe

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

§ 2 Mitglieder

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

§ 3 Organe

Organe des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung sind:

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

§ 4 Vorstand

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

treter und drei weiteren Mitgliedern gemäß § 2 Abs. 1.

- (2) Die oder der Vorsitzende, ihre oder seine Stellvertreterin bzw. ihr oder sein Stellvertreter sowie die drei anderen Vorstandsmitglieder gem. Abs. (1) werden von der Mitgliederversammlung aus den Mitgliedern gem. § 2 Abs. (1) für eine Amtszeit von drei Jahren gewählt. Unmittelbare Wiederwahl ist einmal zulässig.
- (3) Der Vorstand führt die Geschäfte des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung im Rahmen dieser Ordnung. Das Nähere regelt die Geschäftsordnung, die sich der Vorstand gibt. Er führt die Beschlüsse der Mitgliederversammlung aus und ist der Mitgliederversammlung gegenüber auskunfts- und rechenschaftspflichtig.
- (4) Der Vorstand ist für die Koordinierung der Arbeiten zwischen den Teilprojekten zuständig und sorgt für die notwendige Kooperation.
- (5) Der Vorstand ist für die Verwaltung und Verteilung der dem IZKF zur Verfügung stehenden Mittel zuständig. Er ist dabei an die Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats gebunden. Er entscheidet leistungsorientiert über die Errichtung, Beendigung und Weiterförderung von Teilprojekten und Nachwuchsgruppen. Eine Förderung von Teilprojekten und Nachwuchsgruppen setzt das positive Votum des Wissenschaftlichen Beirats voraus, negativ beurteilte Teilprojekte und Nachwuchsgruppen dürfen nicht gefördert werden.
- (6) Antragsberechtigt sind alle hauptamtlich an der Medizinischen Fakultät tätigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.
- (7) Der Vorstand ist zuständig für alle Entscheidungen, soweit sie nicht durch diese Ordnung einem anderen Organ zugewiesen sind. Der Vorstand entscheidet mit einfacher Mehrheit.
- (8) Der Prorektor für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs, der Dekan der Medizinischen Fakultät, der Ärztliche Direktor und der Verwaltungsdirektor der Medizinischen Einrichtungen können an den Vorstandssitzungen mit beratender Stimme teilnehmen.

§ 5 Geschäftsführer

Der Vorstand bestellt eine Geschäftsführerin oder einen Geschäftsführer. Dieser ist für die Geschäfte der laufenden Verwaltung, insbesondere für die Mittelverwaltung, zuständig. Weiteres ist in der Geschäftsordnung des Vorstandes geregelt.

§ 6 Wissenschaftlicher Beirat

- (1) Zur Gewährleistung der in § 4 Abs. 5 vorgesehenen leistungsorientierten Verteilung der Ressourcen wird ein Wissenschaftlicher Beirat eingerichtet. Der Beirat überprüft in regelmäßigen Abständen die inhaltliche Konzeption der Schwerpunkte, Teilprojekte und Nachwuchsgruppen sowie den Fortgang der wissenschaftlichen Arbeit und die strukturelle Entwicklung des IZKF. Er kann Änderungen der inhaltlichen Konzeption sowie die verstärkte Förderung bestimmter Schwerpunkte, Teilprojekte oder Arbeitsgruppen, aber auch die frühzeitige Beendigung weniger erfolgreicher Projekte und Arbeitsgruppen empfehlen.
- (2) Der Wissenschaftliche Beirat formuliert eindeutige Förderungsempfehlungen oder Ablehnungen. Im übrigen macht der Beirat entsprechend seiner Bewertungen einen Vorschlag über die Verteilung der dem IZKF zur Verfügung stehenden Ressourcen. Die Voten der einzelnen Beiratsmitglieder oder der vom Beirat hinzugezogenen zusätzlichen Gutachterinnen oder Gutachter gemäß Abs. 4 unterliegen der Vertraulichkeit.
- (3) Der Beirat setzt sich aus 12 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zusammen, die nicht Mitglieder oder Angehörige

ge der Westfälischen Wilhelms-Universität sein dürfen. Je vier Beiratsmitglieder werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF), vom Ministerium für Wissenschaft und Forschung des Landes NRW und vom Rektorat der Westfälischen Wilhelms-Universität benannt und von der Rektorin oder dem Rektor für vier Jahre berufen. Wiederberufung ist möglich. Diese Regelung gilt, solange das Zentrum aus Bundesmitteln mitfinanziert wird. Danach werden sechs Beiratsmitglieder durch das Land und sechs durch die Universität benannt. Der Vorstand kann Vorschläge zur Besetzung machen und achtet hierbei darauf, dass Grundlagenforscherinnen und -forscher, theoretisch-medizinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie klinische Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler möglichst ausgewogen vertreten sind.

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

§ 7 Mitgliederversammlung

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

Sie wird den Mitgliedern zugesandt. Soweit nicht binnen 14 Tage nach der Versendung Einspruch erhoben wird, gilt die Niederschrift als genehmigt.

§ 8 Forschungsrat

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

§ 9 Schwerpunkte

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

§ 10 Änderung der Ordnung

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

§ 11 Auflösung des IZKF

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

§ 12 Inkrafttreten

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

G. IZKF-Publikationsverzeichnis 2005

(Originalartikel in ISI-registrierten Journalen; IF 2004)

1. Beck KF, Guder G, Schaefer L, Pleskova M, Babelova A, Behrens MH, Mihalik D, Beck M, Schaefer RM, Pfeilschifter J (2005) Nitric oxide upregulates induction of PDGF receptor-alpha expression in rat renal mesangial cells and in anti-Thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 16: 1948 - 1957. [IF 6,644]
2. Biro T, Ko MC, Bromm B, Wei ET, Bigliardi P, Siebenhaar F, Hashizume H, Misery L, Bergasa NV, Kamei C, Schouenborg J, Roosterman D, Szabo T, Maurer M, Bigliardi-Qi M, Meingassner JG, Hossen MA, Schmelz M, Steinhoff M (2005) How best to fight that nasty itch - from new insights into the neuroimmunological, neuroendocrine, and neurophysiological bases of pruritus to novel therapeutic approaches. *Exp Dermatol* 14: 225 - 240. [IF 1,707]
3. Brandts CH, Sargin B, Rode M, Biermann C, Lindtner B, Schwäble J, Buerger H, Müller-Tidow C, Choudhary C, McMahon M, Berdel WE, Serve H (2005) Constitutive activation of Akt by Flt3 internal tandem duplications is necessary for increased survival, proliferation, and myeloid transformation. *Cancer Res* 65: 9643 - 9650. [IF 7,690]
4. Breitenstein C, Jansen A, Deppe M, Foerster AF, Sommer J, Wolbers T, Knecht S (2005) Hippocampus activity differentiates good from poor learners of a novel lexicon. *Neuroimage* 25: 958 - 968. [IF 4,861]
5. Bremer C, Ntziachristos V, Weitekamp B, Theilmeier G, Heindel W, Weissleder R (2005) Optical imaging of spontaneous breast tumors using protease sensing 'smart' optical probes. *Invest Radiol* 40: 321 - 327. [IF 2,320]
6. Bremer C, Bankert J, Filler T, Ebert W, Tombach B, Reimer P (2005) High-dose Gd-DTPA vs. Bis-Gd-mesoporphyrin for monitoring laser-induced tissue necrosis. *J Magn Reson Imaging* 21: 801 - 808. [IF 2,935]
7. Brockmann JG, August C, Wolters HH, Homme R, Palmes D, Baba H, Spiegel HU, Dietl KH (2005) Sequence of reperfusion influences ischemia/reperfusion injury and primary graft function following porcine liver transplantation. *Liver Transpl* 11: 1214 - 1222. [IF 3,984]
8. Bubikat A, De Windt LJ, Zetsche B, Fabritz L, Sickler H, Eckardt D, Godecke A, Baba HA, Kuhn M (2005) Local atrial natriuretic peptide signaling prevents hypertensive cardiac hypertrophy in endothelial nitric-oxide synthase-deficient mice. *J Biol Chem* 280: 21594 - 21599. [IF 6,355]
9. Buchwalow IB, Minin EA, Boecker W (2005) A multicolor fluorescence immunostaining technique for simultaneous antigen targeting. *Acta Histochem* 107: 143 - 148. [IF 0,895]
10. Buchwalow IB, Minin EA, Samoilova VE, Boecker W, Wellner M, Schmitz W, Neumann J, Punkt K (2005) Compartmentalization of NO signaling cascade in skeletal muscles. *Biochem Biophys Res Commun* 330: 615 - 621. [IF 2,904]
11. 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. [IF 4,238]
12. Chatterjee I, Becker P, Grundmeier M, Bischoff M, Somerville GA, Peters G, Sinha B, Harraghy N, Proctor RA, Herrmann M (2005) *Staphylococcus aureus* ClpC is required for stress resistance, aconitase activity, growth recovery, and death. *J Bacteriol* 187: 4488 - 4496. [IF 4,164]
13. Choudhary C, Schwäble J, Brandts C, Tickenbrock L, Sargin B, Kindler T, Fischer T, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) AML-associated Flt3 kinase domain mutations show signal transduction differences compared with Flt3 ITD mutations. *Blood* 106: 265 - 273. [IF 9,782]
14. De RL, Baeten D, Foell D, Kruihof E, Veys EM, Roth J, De KF (2005) Differential expression and response to anti-TNFalpha treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in autoimmune arthritis. *J Pathol* 206: 17 - 27. [IF 5,333]
15. Diederichs S, Bäumer N, Schultz N, Hamra FK, Schrader MG, Sandstede ML, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Expression patterns of mitotic and meiotic cell cycle regulators in testicular cancer and development. *Int J Cancer* 116: 207 - 217. [IF 4,416]
16. Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Deckert J (2005) Association of the functional [minus sign]1019C/G 5-HT 1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*: 1 - 7. [IF 4,128]
17. Duning T, Kloska S, Steinsträter O, Kugel H, Heindel W, Knecht S (2005) Dehydration confounds the assessment of brain atrophy. *Neurology* 64: 548 - 550. [IF 5,973]
18. Duning T, Kugel H, Knecht S (2005) Excellent cognitive performance despite massive cerebral white matter changes. *Neuroradiology* 47: 749 - 752. [IF 1,515]
19. Engelien A, Tüscher O, Hermans W, Isenberg N, Eidelberg D, Frith C, Stern E, Silbersweig D (2005) Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J Neural Transm*, in press. [IF 2,628]
20. Floel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG (2005) Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol* 58: 121 - 130. [IF 8,097]
21. Flogel U, Laussmann T, Godecke A, Abanador N, Schäfers M, Fingas CD, Metzger S, Levkau B, Jacoby C, Schrader J (2005) Lack of myoglobin causes a switch in cardiac substrate selection. *Circ Res* 96: e68 - e75. [IF 9,972]
22. Frosch M, Metzger D, Foell D, Vogl T, Sorg C, Sunderkötter C, Roth J (2005) Early activation of cutaneous vessels and epithelial cells is characteristic of acute systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Exp Dermatol* 14: 259 - 265. [IF 1,707]
23. Fuellen G, Spitzer M, Cullen P, Lorkowski S (2005) Correspondence of function and phylogeny of ABC proteins based on an automated analysis of 20 model protein data sets. *Proteins* 61: 888 - 899. [IF 4,429]
24. Grote J, Dankbar N, Gedig E, Koenig S (2005) Surface plasmon resonance/mass spectrometry interface. *Anal Chem* 77: 1157 - 1162. [IF 5,450]
25. Hackmann K, Markoff A, Qian F, Bogdanova N, Germino GG, Pennekamp P, Dworniczak B, Horst J, Gerke V (2005) A splice form of polycystin-2, lacking exon 7, does not interact with polycystin-1. *Hum Mol Genet* 14: 3249 - 3262. [IF 7,801]

26. Hafezi W, Bernard E, Cook R, Elliott G (2005) Herpes simplex virus tegument protein VP22 contains an internal VP16 interaction domain and a C-terminal domain that are both required for VP22 assembly into the virus particle. *J Virol* 79: 13082 - 13093. [IF 5,398]
27. Haslinger-Löffler 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* 7: 1087 - 1097. [IF 6,097]
28. Heiduschka P, Fischer D, Thanos S (2005) Recovery of visual evoked potentials after regeneration of cut retinal ganglion cell axons within the ascending visual pathway in adult rats. *Restor Neurol Neurosci* 23: 303 - 312.
29. Jansen A, Floel A, Menke R, Kanowski M, Knecht S (2005) Dominance for language and spatial processing: limited capacity of a single hemisphere. *Neuroreport* 16: 1017 - 1021. [IF 2,351]
30. Ji P, Agrawal S, Diederichs S, Baumer N, Becker A, Cauvet T, Kowski S, Beger C, Welte K, Berdel WE, Serve H, Muller-Tidow C (2005) Cyclin A1, the alternative A-type cyclin, contributes to G1/S cell cycle progression in somatic cells. *Oncogene* 24: 2739 - 2744. [IF 6,318]
31. Juergens KU, Reimer P, Weber TP, Tombach B, Bremer C, Renger B, Aken HV, Heindel W (2005) Cine and tagged magnetic resonance imaging in short-term stunned versus necrotic myocardium. *Int J Cardiovasc Imaging* 21: 271 - 282. [IF 0,789]
32. Kaab S, Schulze-Bahr E (2005) Susceptibility genes and modifiers for cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Res* 67: 397 - 413. [IF 4,575]
33. Kerkhoff C, Nacken W, Benedyk M, Dagher MC, Sopalla C, Doussiere J (2005) The arachidonic acid-binding protein S100A8/A9 promotes NADPH oxidase activation by interaction with p67phox and Rac-2. *FASEB J* 19: 467 - 469. [IF 6,820]
34. Kessler T, Bieker R, Padro T, Schwoppe C, Persigehl T, Bremer C, Kreuter M, Berdel WE, Mesters RM (2005) Inhibition of tumor growth by RGD peptide-directed delivery of truncated tissue factor to the tumor vasculature. *Clin Cancer Res* 11: 6317 - 6324. [IF 5,623]
35. Kilic A, Velic A, De Windt LJ, Fabritz L, Voss M, Mitko D, Zwiener M, Baba HA, van EM, Schlatter E, Kuhn M (2005) Enhanced activity of the myocardial Na⁺/H⁺ exchanger NHE-1 contributes to cardiac remodeling in atrial natriuretic peptide receptor-deficient mice. *Circulation* 112: 2307 - 2317. [IF 12,563]
36. Knecht S, Sommer J, Deppe M, Steinträger O (2005) Scalp position and efficacy of transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 116: 1988 - 1993. [IF 2,538]
37. Kondrashov AV, Kiefmann M, Ebnet K, Khanam T, Muddashetty RS, Brosius J (2005) Inhibitory effect of naked neural BC1 RNA or BC200 RNA on eukaryotic in vitro translation systems is reversed by poly(A)-binding protein (PABP). *J Mol Biol* 353: 88 - 103. [IF 5,542]
38. König S, Albers C, Gade G (2005) Mass spectral signature for insect adipokinetic hormones. *Rapid Commun Mass Spectrom* 19: 3021 - 3024. [IF 2,750]
39. Larmann J, Schmidt C, Gammel H, Van Aken HK, Frenzel T, Lanckohr C, Lox M, Boese N, Jurk K, Theilmeier G (2005) Intercellular adhesion molecule-1 inhibition attenuates neurologic and hepatic damage after resuscitation in mice. *Anesthesiology* 103: 1149 - 1155. [IF 4,055]
40. Ludwig A, Rozhdestvensky TS, Kuryshev VY, Schmitz J, Brosius J (2005) An unusual primate locus that attracted two independent Alu insertions and facilitates their transcription. *J Mol Biol* 350: 200 - 214. [IF 5,542]
41. Markoff A, Gerke V (2005) Expression and functions of annexins in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F949 - F956. [IF 4,354]
42. Matuszewski L, Persigehl T, Wall A, Schwindt W, Tombach B, Fobker M, Poremba C, Ebert W, Heindel W, Bremer C (2005) Cell tagging with clinically approved iron oxides: feasibility and effect of lipofection, particle size, and surface coating on labeling efficiency. *Radiology* 235: 155 - 161. [IF 5,076]
43. Mellmann A, Bielaszewska M, Zimmerhackl LB, Prager R, Harmsen D, Tschape H, Karch H (2005) Enterohemorrhagic *Escherichia coli* in human infection: in vivo evolution of a bacterial pathogen. *Clin Infect Dis* 41: 785 - 792. [IF 5,594]
44. 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. [IF 6,355]
45. Nacken W, Mooren FC, Manitz MP, Bode G, Sorg C, Kerkhoff C (2005) S100A9 deficiency alters adenosine-5'-triphosphate induced calcium signalling but does not generally interfere with calcium and zinc homeostasis in murine neutrophils. *Int J Biochem Cell Biol* 37: 1241 - 1253. [IF 3,578]
46. Pelzer T, Jazbutyte V, rias-Loza PA, Segerer S, Lichtenwald M, Law MP, Schäfers M, Ertl G, Neyses L (8-4-2005) Pioglitazone reverses down-regulation of cardiac PPAR γ expression in Zucker diabetic fatty rats. *Biochem Biophys Res Commun* 329: 726 - 732. [IF 2,904]
47. Persigehl T, Heindel W, Bremer C (2005) MR and optical approaches to molecular imaging. *Abdom Imaging* 30: 342 - 354. [IF 0,884]
48. Que YA, Haefliger JA, Piroth L, Francois P, Widmer E, Entenza JM, Sinha B, Herrmann M, Francioli P, Vaudaux P, Moreillon P (2005) Fibrinogen and fibronectin binding cooperate for valve infection and invasion in *Staphylococcus aureus* experimental endocarditis. *J Exp Med* 201: 1627 - 1635. [IF 14,588]
49. Riemann H, Loser K, Beissert S, Fujita M, Schwarz A, Schwarz T, Grabbe S (2005) IL-12 breaks dinitrothiocyanobenzene (DNTB)-mediated tolerance and converts the tolerogen DNTB into an immunogen. *J Immunol* 175: 5866 - 5874. [IF 6,486]
50. 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* 115: 1666 - 1674. [IF 14,204]

51. Schaefer L, Babelova A, Kiss E, Hausser HJ, Baloiva M, Krzyzankova M, Marsche G, Young MF, Mihalik D, Gotte M, Malle E, Schaefer RM, Grone HJ (2005) The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J Clin Invest* 115: 2223 - 2233. [IF 14,204]
52. 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* 32: 383. [IF 3,935]
53. Schilling M, Besselmann M, Müller M, Strecker JK, Ringelstein EB, Kiefer R (2005) Predominant phagocytic activity of resident microglia over hematogenous macrophages following transient focal cerebral ischemia: an investigation using green fluorescent protein transgenic bone marrow chimeric mice. *Exp Neurol* 196: 290 - 297. [IF 3,369]
54. Schmidt-Arras DE, Bohmer A, Markova B, Choudhary C, Serve H, Bohmer FD (2005) Tyrosine phosphorylation regulates maturation of receptor tyrosine kinases. *Mol Cell Biol* 25: 3690 - 3703. [IF 7,822]
55. Schönherr E, Sunderkötter C, Iozzo RV, Schaefer L (2005) Decorin, a novel player in the insulin-like growth factor system. *J Biol Chem* 280: 15767 - 15772. [IF 6,355]
56. Schulze-Bahr E, Kirchhof P, Eckardt L, Bertrand J, Breithardt G (2005) Gender differences in cardiac arrhythmias. *Herz* 30: 390 - 400. [IF 0,960]
57. 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. [IF 9,782]
58. Seidler DG, Schaefer L, Robenek H, Iozzo RV, Kresse H, Schönherr E (2005) A physiologic three-dimensional cell culture system to investigate the role of decorin in matrix organisation and cell survival. *Biochem Biophys Res Commun* 332: 1162 - 1170. [IF 2,904]
59. Sommer J, Jansen A, Drager B, Steinstrater O, Breitenstein C, Deppe M, Knecht S (2005) Transcranial magnetic stimulation-a sandwich coil design for a better sham. *Clin Neurophysiol*, Epub 2005, Dec. 22. [IF 2,538]
60. Sonntag AK, Bielaszewska M, Mellmann A, Dierksen N, Schierack P, Wieler LH, Schmidt MA, Karch H (2005) Shiga toxin 2e-producing *Escherichia coli* isolates from humans and pigs differ in their virulence profiles and interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol* 71: 8855 - 8863. [IF 3,810]
61. Steffen B, Müller-Tidow C, Schwäble J, Berdel WE, Serve H (2005) The molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 56: 195 - 221. [IF 2,667]
62. Stegger L, Schäfers KP, Fogel U, Livieratos L, Hermann S, Jacoby C, Keul P, Conway EM, Schober O, Schrader J, Levkau B, Schäfers M (2005) Monitoring left ventricular dilation in mice with PET. *J Nucl Med* 46: 1516 - 1521. [IF 5,362]
63. 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 Immune Response. *Endocr Rev*. [IF 18,784]
64. Stupp T, Pavlidis M, Busse H, Thanos S (2005) Lens epithelium supports axonal regeneration of retinal ganglion cells in a coculture model in vitro. *Exp Eye Res* 81: 530 - 538. [IF 2,846]
65. Stupp T, Thanos S (2005) Can lenticular factors improve the posttrauma fate of neurons? *Prog Retin Eye Res* 24: 241 - 257. [IF 5,345]
66. Tenbrock K, Kytтарыс VC, Ahlmann M, Ehrchen JM, Tolnay M, Melkonyan H, Mawrin C, Roth J, Sorg C, Juang YT, Tsokos GC (2005) The cyclic AMP response element modulator regulates transcription of the TCR zeta-chain. *J Immunol* 175: 5975 - 5980. [IF 6,486]
67. Tickenbrock L, Schwäble J, Wiedehage M, Steffen B, Sargin B, Choudhary C, Brandts C, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2005) Flt3 tandem duplication mutations cooperate with Wnt signaling in leukemic signal transduction. *Blood* 105: 3699 - 3706. [IF 9,782]
68. Tüscher O, Silbersweig D, Pan H, Smith T, Beutel M, Zonana J, Erbesch V, Weisholtz D, Stern E, Engeli A (2005) Processing of environmental sounds in schizophrenic patients: Disordered recognition and lack of semantic specificity. *Schizophr Res* 73: 291 - 295. [IF 3,889]
69. Vahlhaus C, Neumann J, Lüss H, Wenzelburger F, Tjan TD, Hammel D, Scheld HH, Schmitz W, Breithardt G, Wichter T (2005) Ischemic preconditioning by unstable angina reduces the release of CK-MB following CABG and stimulates left ventricular HSP-72 protein expression. *J Card Surg* 20: 412 - 419. [IF 0,181]
70. 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 proteins 8 and 14 induce a specific inflammatory response in human microvascular endothelial cells. *Blood* 105: 2955 - 2962. [IF 9,782]
71. von OS, Paletta JR, Becker S, König S, Fobker M, Greb RR, Kiesel L, Assmann G, Diedrich K, Nofer JR (2005) Follicular fluid high density lipoprotein (HDL) -associated sphingosine 1-phosphate is a novel mediator of ovarian angiogenesis. *J Biol Chem*. [IF 6,355]
72. Wahab NA, Schaefer L, Weston BS, Yiannikouris O, Wright A, Babelova A, Schaefer R, Mason RM (2005) Glomerular expression of thrombospondin-1, transforming growth factor beta and connective tissue growth factor at different stages of diabetic nephropathy and their interdependent roles in mesangial response to diabetic stimuli. *Diabetologia* 48: 2650 - 2660. [IF 5,583]
73. Wang W, Ji P, Steffen B, Metzger R, Schneider PM, Halfter H, Schrader M, Berdel WE, Serve H, Müller-Tidow C (2005) Alterations of lymphoid enhancer factor-1 isoform expression in solid tumors and acute leukemias. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 37: 173 - 180. [IF 0,360]
74. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, Gerdes P, Kirchhof P, Böcker D, Breithardt G (2005) Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy Antiarrhythmic Drugs, Catheter Ablation, or ICD? *Herz* 30: 91 - 101. [IF 0,960]

