

### Editorial

Liebe Leserinnen und Leser,

mit großer Spannung wurde die Entscheidung der Europäischen Kommission bezüglich der Auswahl der neuen Grippe-Forschungsprojekte erwartet. Die Ergebnisse des Auswahlprozesses wurden am 09. März bekannt gegeben. Wir gratulieren den erfolgreichen Bewerbern unter den FluResearchNet-Mitgliedern und wünschen viel Erfolg bei den weiteren Verhandlungen. Mehr Informationen finden Sie [hier](#).

In den vergangenen Monaten konnten die FluResearchNet-Mitglieder erneut ihre Forschungsergebnisse bei zahlreichen Veranstaltungen und Symposien präsentieren. Besonders erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang das Nationale Symposium zur Influenzaforschung in Deutschland – mehr dazu finden Sie unter der Rubrik „Veranstaltungen“. Auch in den letzten Monaten veröffentlichten FluResearchNet-Mitglieder ihre Forschungsergebnisse in hochrangigen Zeitschriften. Dies zeigt erneut, dass die vernetzte Forschung innerhalb des FluResearchNets einen wichtigen Beitrag zur Gesundheitsforschung leistet.

In eigener Sache: Erstmals erscheint der FluResearchNet-Newsletter mit dem neuen Logo des Forschungsverbundes, welches wir Ihnen mit dieser Ausgabe vorstellen möchten. Dadurch möchten wir zu einer weiteren Professionalisierung der Zusammenarbeit sowie zu einer deutlicheren Sichtbarkeit des FluResearchNets beitragen. Um dieses Ziel zu erreichen wurde auch der [Internetauftritt](#) überarbeitet.

### Die Themen des Newsletters auf einen Blick

- Aktuelles aus dem FluResearchNet
- Veranstaltungen
- Förderprogramme
- Aktuelle Publikationen aus dem FluResearchNet

Viel Spaß beim Lesen wünscht Ihnen

Ihr Koordinationsteam des FluResearchNets

#### Herausgeber

Institut für Molekulare Virologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Von-Esmarch-Str. 56, 48149 Münster  
Geschäftsführender Direktor: **Prof. Dr. Stephan Ludwig**, Tel.: (0251) 83 – 57 791 | E-Mail: ludwigs@uni-muenster.de  
Redaktion: **Dr. Gerlinde Benninger**, Tel.: (0251) 83 – 53 011 | E-Mail: benninge@ukmuenster.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

### Aktuelles aus dem FluResearchNet

Wie bereits berichtet, beteiligte sich das FluResearchNet an der Ausschreibung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) zu „Forschungsverbänden zu zoonotischen Infektionskrankheiten – 2. Förderphase“. Nach Rückmeldung seitens des Förderers kann das FluResearchNet nun die weiteren Schritte einleiten.

Für den Antrag der zweiten Förderphase wurden Projekte der Arbeitsgruppe Dr. Susanne Herold / Prof. Dr. Jürgen Lohmeyer (Medizinische Klinik II, Universität Gießen) und Dr. Mikhail Matrosovic (Universität Marburg) in das FluResearchNet-Programm aufgenommen. Mit den nachfolgenden Standortprofilen stellen sich die beiden Arbeitsgruppen vor.

#### Neu im Netzwerk

**Arbeitsgruppe Dr. Susanne Herold / Prof. Jürgen Lohmeyer,  
University of Gießen Lung Center (UGLC)**



*Autorin: Dr. Susanne Herold*

Infektionen des tiefen Respirationstraktes und des Gasaustausch-Kompartimentes repräsentieren nicht nur die häufigste tödlich verlaufende Infektionserkrankung weltweit, sondern sind auch in Deutschland eine Volkskrankheit (> 240.000 stationäre Einweisungen pro Jahr) mit steigender Inzidenz, wobei virale respiratorische Erreger eine bedeutende Rolle spielen. Saisonale und insbesondere pandemische und aviäre Influenzaviren infizieren distale Atemwegsepithelien und können zu schweren Pneumonien und zum ARDS mit einer Letalität von 60% durch konsekutives Multiorganversagen führen.

Die zentrale Thematik der Arbeitsgruppe ist die Aufdeckung der dem akuten Lungenversagen zugrunde liegenden Virus-Wirts-Interaktion mit speziellem Fokus auf die Funktion residenter und rekrutierter pulmonaler mononukleärer Phagozytenpopulationen und deren Interaktion mit Epithelien des distalen Respirationstraktes. Eingebettet in die BMBF-geförderte Klinische Forschergruppe [„Pneumonie - Molekulare Signaturen kompartimentalisierter und schrankenübergreifender alveolärer Infektion“](#) werden diese Fragestellungen in enger Anbindung an den Schwerpunkt klinische Infektiologie der [Medizinischen Klinik II \(Pneumologie, Notfall- und Intensivmedizin\)](#) bearbeitet.

*Methodische Schwerpunkte:*

Analytische und präparative Durchflußzytometrie, Infektionsmodelle der Maus, Isolation primärer muriner und humaner Lungenzellpopulationen.

### *Themenspezifische Kooperationen:*

Stephan Pleschka (Institut für Med. Virologie, Universität Gießen),  
Mikhail Matrosovich (Institut für Virologie, Universität Marburg),  
Thorsten Wolff (RKI, Berlin) und  
Stefan Hippenstiel (Medizinische Klinik m.S. Infektiologie, Charité, Berlin)

### *Weitere Projekte:*

- "Inflammatorische Signalpfade als Zielstrukturen für die Inhibition von Virusreplikation und gewebschädigender Entzündung bei der Influenza Pneumonie" within the Clinical Research Group "Pneumonie-Molekulare Signaturen kompartimentalisierter und schrankenübergreifender alveolärer Infektion" (BMBF)
- "Pathogenesis of IV-induced acute lung injury – impact of viral and host factors on alveolar fluid clearance" International Research Training Group 1062 "Signalling Mechanisms in Lung Physiology and Disease" (DFG)
- "Role of macrophage-epithelial cross-talk in alveolar repair" LO 271/4-1 (DFG)
- "Role of receptor specificity of influenza viruses in lung tropism and pathogenicity", Von-Behring-Röntgen-Stiftung.

### **Neu im Netzwerk**

**Arbeitsgruppe Dr. Mikhail Matrosovich**  
**Institut für Virologie, Philipps-Universität Marburg**



*Autor: Dr. Mikhail Matrosovich*

The Philipps University of Marburg, was founded in 1527 as the world's first and oldest Protestant university. It now has about 20,000 students and 7,500 employees. The [Institute of Virology](#) at the Medical School is internationally recognized for its first-class research on zoonotic viral infections, including long term studies and expertise on avian and human influenza viruses, leading works on filoviruses, arenaviruses and other highly pathogenic viruses, discovery of Marburg virus, major role in identification of SARS coronavirus. The Institute runs one of the two Class 4 high-security laboratories in Germany.

Current research on influenza viruses is focused on several important aspects of viral replication and pathogenicity.

The group of Hans-Dieter Klenk has shown recently that adaptation of an avian influenza virus to mice depended exclusively on mutations in the polymerase proteins. These findings supported the concept that adaptation of the polymerase to host factors is an important mechanism underlying interspecies transmission. Importin  $\alpha 1$ , a component of the nuclear pore complex, was identified as such a host

factor. Adaptive mutations in polymerase subunits improve binding to importin  $\alpha 1$  in mammalian, but not in avian cells. As a result, nuclear transport of these proteins and efficiency of replication are enhanced in mammalian cells. These observations demonstrate that the interaction of the viral polymerase with the nuclear import machinery is an important determinant of host range.

The group of Wolfgang Garten studies cellular enzymes and mechanisms responsible for proteolytic activation of the hemagglutinin protein (HA) of influenza viruses. Cleavage of the HA by yet undefined protease present in airway tissues represents an essential step in the virus life cycle and an attractive target for the development of new anti-influenza drugs. To address these questions, different trypsin-like proteases, such as HAT and TMPRSS2, are being cloned, expressed in mammalian cells and the ability of these proteases to activate human influenza viruses are being tested. Work is in progress on the development of synthetic inhibitors of trypsin-like and furin-like proteases, potential anti-influenza drugs.

Mikhail Matrosovich and his group study HA and neuraminidase (NA) of influenza viruses and their role in the viral pathogenicity, adaptation to new host species and emergence of influenza pandemics. They use various receptor-binding assays to characterize changes in the receptor specificity of HA and catalytic activity of NA after transmission of aquatic bird viruses to humans, land-based poultry, pigs, horses; identify amino acids in the HA responsible for host-dependent changes in the receptor specificity. The group has established differentiated cultures of human airway epithelial cells, which provide an opportunity to model features of in vivo influenza infection in human respiratory tract.

## Veranstaltungen

### *Rückblick*

Vom 22. bis 24. November 2009 fand das *Nationale Symposium zur Influenza-forschung in Deutschland* statt. Anlass war der Abschluss des Forschungsfortprogramms Influenza (FSI) des Bundes an den Ressortforschungseinrichtungen RKI, PEI und FLI. Ziel des Symposiums war es, Forschungsergebnisse aus den zwei nationalen Influenza-Netzwerken (FSI & FluResearchNet) zu präsentieren und zu diskutieren.

Mehr als 100 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unterschiedlichster Fachrichtung (Virologie, Genetik, Humanmedizin, Veterinärmedizin und Epidemiologie) nahmen am Symposium teil. Die Key-Note Sprecher Albert D. M. E.

### Herausgeber

Institut für Molekulare Virologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Von-Esmarch-Str. 56, 48149 Münster  
Geschäftsführender Direktor: **Prof. Dr. Stephan Ludwig**, Tel.: (0251) 83 – 57 791 | E-Mail: ludwigs@uni-muenster.de  
Redaktion: **Dr. Gerlinde Benninger**, Tel.: (0251) 83 – 53 011 | E-Mail: benninge@ukmuenster.de

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Osterhaus, Hans-Dieter Klenk und Xavier Saelens spannten den Bogen von den wichtigsten Aspekten des H1N1-Ausbruches bis zu ersten Ergebnissen einer klinischen Studie der Phase I. Insgesamt wurden 29 Projekte in Form von Vorträgen und 49 Posterbeiträge präsentiert. Mit dieser geballten Darstellung der nationalen Expertise im Forschungsgebiet Influenza, konnte eindrucksvoll das Forschungspotenzial beider Netzwerke demonstriert werden. Zur Erinnerung: das FSI beruht auf der Forschungsvereinbarung vom 22.06.2006 zu von Tieren auf Menschen übertragbaren Krankheiten (Zoonosen) zwischen dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Der Abstractband steht als [Download](#) zur Verfügung.

Vom 17. bis 20. November 2009 fand die WHO-Tagung „*Public Health Research Agenda for Influenza: First Global Consultation*“ in Genf statt. Ziel dieses vom Global Influenza Programme (WHO) organisierten Meetings war es, die Diskussion und Koordination zwischen Forschern, Förderern und Public Health-Akteuren bezüglich pandemischer und saisonaler Influenzainfektionen zu erleichtern und zu verbessern. Die Ergebnisse des Meetings sollen dazu beitragen, eine globale Public Health Forschungsagenda für Influenza auszuarbeiten. Das FluResearchNet wurde aufgefordert, einen Vertreter zu dieser Veranstaltung zu entsenden. Die Interessen des FluResearchNet-Forschungsverbundes wurden durch Oliver Planz, FLI, Tübingen vertreten. Der Grundstein für diese Einladung wurde beim letztjährigen „*International Workshop Common Cold – SARS – Pandemic Influenza: Novel strategies to fight respiratory viral diseases*“ gelegt. Die Einladung an den FluResearchNet-Koordinator, einen Vertreter zu benennen, zeigt auf eindrucksvolle Weise die hohe internationale Sichtbarkeit des Netzwerks.

### *Vorschau:*

Vom **12. bis 14. September 2010** findet das *2<sup>nd</sup> International Influenza Meeting 2010* in Münster statt. Es handelt sich hierbei um das internationale Abschluss-Meeting der ersten Förderphase des FluResearchNets. Die hochkarätigen Wissenschaftler Andrea Ammon, Ruben Donis, Ervin Fodor, Adolfo Garcia-Sastre, Hans-Dieter Klenk, Pagbajabyn Nymadawa, Malik Peiris, Jürgen Richt und Robert G. Webster haben ihre Teilnahme bereits zugesagt. Die Veranstaltung findet im Schloss – dem Sitz der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster – statt. Weitere Informationen zur Abstract-Einreichung und Registrierung finden Sie [hier](#).

### Herausgeber

Institut für Molekulare Virologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Von-Esmarch-Str. 56, 48149 Münster  
Geschäftsführender Direktor: **Prof. Dr. Stephan Ludwig**, Tel.: (0251) 83 – 57 791 | E-Mail: ludwigs@uni-muenster.de  
Redaktion: **Dr. Gerlinde Benninger**, Tel.: (0251) 83 – 53 011 | E-Mail: benninge@ukmuenster.de

GEFÖRDELT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

Eine rege Beteiligung aller Arbeitsgruppen des FluResearchNets ist gewünscht – bitte informieren Sie Ihre Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Aufgrund begrenzter Unterbringungskapazitäten bitten wir um frühzeitige Registrierung.

### Förderprogramme

Die Europäische Kommission bereitet derzeit das neue Arbeitsprogramm 2011, Themenbereich „HEALTH“ vor. Die Veröffentlichung des neuen Arbeitsprogramms ist für Juli 2010 vorgesehen. Im Gegensatz zum Arbeitsprogramm 2010 wird das Programm weniger Forschungsgebiete umfassen. Für FluResearchNet-Mitglieder sind folgende Themenbereiche sicherlich von Interesse:

- New and re-emerging epidemics
- Immunisation strategies and applications

Wir informieren Sie über die weiteren Entwicklungen.

Konkrete offene Förderprogramme finden Sie auch auf der [Seite der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen](#).

### Aktuelle Publikationen aus dem FluResearchNet

Hier finden Sie Publikationen der FluResearchNet-Mitglieder des Zeitraums November 2009 – Februar 2010. Bei der Publikation von Karlas *et al.* war das FluResearchNet an einem genomweiten siRNA Screening-Projekt zur Identifizierung zellulärer Regulatoren der Virusreplikation vertreten. Die Publikation von Ma *et al.* zeigt eindrucksvoll die Innovationsfähigkeit sowie die starke Vernetzung innerhalb des FluResearchNets.

Alberts R, Srivastava B, Wu H, Viegas N, Geffers R, Klawonn F, Novoselova N, Zaverucha do Valle T, Panthier JJ, **Schughart K.** (2010). Gene expression changes in the host response between resistant and susceptible inbred mouse strains after influenza A infection. *Microbes Infect.* 2010 Jan 28. [Epub ahead of print].

Grienke U, **Schmidtke M**, Kirchmair J, Pfarr K, Wutzler P, **Dürwald R**, Wolber G, Liedl KR, Stuppner H, Rollinger JM. (2010). Antiviral potential and molecular insight into neuraminidase inhibiting diarylheptanoids from *Alpinia katsumadai*. *J Med Chem.* **53**(2):778-86.

Hrincius ER, Wixler V, **Wolff T, Wagner R, Ludwig S**, Ehrhardt C. (2010). CRK adaptor protein expression is required for efficient replication of avian influenza A viruses and controls JNK-mediated apoptotic responses. *Cell Microbiol.* 2010 Jan 20 [Epub ahead of print].

Karlas A, Machuy N, Shin Y, Pleissner KP, Artarini A, Heuer D, Becker D, Khalil H, Ogilvie LA, Hess S, Mäurer AP, Müller E, **Wolff T**, Rudel T, Meyer TF. (2010). Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature* **11**;463(7282):818-22.

Kochs G, Martínez-Sobrido L, Lienenklaus S, Weiss S, García-Sastre A, **Staheli P**. (2009). Strong interferon-inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1 gene. *J Gen Virol.* **90**(Pt 12):2990-4.

Ma W, Brenner D, Wang Z, Dauber B, Ehrhardt C, Högner K, **Herold S, Ludwig S, Wolff T**, Yu K, Richt JA, **Planz O, Pleschka S**. (2010). The NS segment of an H5N1 highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) is sufficient to alter replication efficiency, cell tropism, and host range of an H7N1 HPAIV. *J Virol.* **84**(4):2122-33.

**Pleschka S**, Stein M, Schoop R, Hudson JB. (2009). Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology*. **6**:197.

Steel J, **Staheli P**, Mubareka S, García-Sastre A, Palese P, Lowen AC. (2010). Transmission of pandemic H1N1 influenza virus and impact of prior exposure to seasonal strains or interferon treatment. *J Virol.* **84**(1):21-6.