



Berlin Immunology Day

organized by RCIS - Research Center
ImmunoSciences

Thursday November 12th, 2009, 09.00 – 18:30 Uhr
Humboldt Graduate School Festsaal, 2nd Floor

Program

Thursday November 12th, 2009, 09:00 – 18:30 h
Humboldt Graduate School (Luisenstr. 56), Festsaal, 2nd floor

Time	Speaker	Title of Presentation
09:00 – 09:30	A. Hamann	Welcome and report on the development of RCIS at the Charite

Block 1 – Cellular Immunology and Autoimmunity – chaired by J. Sieper / M. Löhning

09:30 – 10:00	A. Radbruch (DRFZ)	Protective and pathological memory
10:00 – 10:15	B. Siegmund (AG Siegmund)	Adipose tissue and adipokines in inflammation and macrophage responsiveness
10:15 – 10:30	B. Maier (AG Kramer)	A Circadian Clock in the Immune System
10:30 – 10:45	P. Stock (Charité)	NKT cells - new targets in bronchial asthma?
10:45 – 11:00	A. Kühl (AG Loddenkemper)	Anti-human CD2 mAb treatment in humanized Transfer Colitis
11:00 – 11:30	Coffee Break	
11:30 – 11:45	H. Wardemann (MPIIB)	Analysis of the B cell repertoire in health and disease through the generation of recombinant monoclonal antibodies
11:45 – 12:00	T. Dörner (Charité)	New insights into the impact of anti-B cell therapy
12:00 – 12:15	S. Fillatreau (DRFZ)	Roles of activated B cells in the suppression of immune responses
12:15 – 12:30	E. Schott (Charité)	Antigen presentation and T cell activation in the liver

12:30 – 13:00 Lunch

13:00 – 13:45 Member Assembly RCIS

Block 2 – Translational Immunology – chaired by B. Sawitzki

13:45 – 14:15	K. Asadullah, (Bayer-Schering AG)	Innovation by novel and established drug targets
14:15 – 14:30	A. Sheriff (AG Sheriff)	CRP as a therapeutic target: cardiac infarction therapy in pigs
14:30 – 14:45	B. Sawitzki (AG Sawitzki)	Personalised therapy in transplantation
14:45 – 15:00	C. Brandt (Charité)	Microglia induced regulatory T cells (Tregs) suppress EAE

Program continued RCIS Berlin Immunology Day November 12th, 2009

Block 3 – Cellular Immunology – chaired by R. Baumgrass

15:00 – 15:30	R. Kroczek (RKI)	Selective expression of the chemokine receptor XCR1 on cross-presenting DC determines cooperation with CD8+T cells
15:30 – 15:45	M. Metz (Charité)	Mast cell proteases: a matter of life or death
15:45 – 16:00	M. van der Giet (AG van der Giet)	HDL as immune-modulating lipid particle and its influence on regulatory T cells
16:00 – 16:30	Coffee Break	

Block 4 – Tumor Immunology – chaired by A. Hamann

16:30 – 17:00	T. Blankenstein (Charité)	Do tumors escape destruction by T cells?
17:00– 17:15	F. Helm (AG Gerbitz)	Vaccination against human c-MYC elicits T-cell response and influences growth of high grade B-cell lymphoma in mice
17:15 – 17:30	M. Or-Guil (AG Or-Guil)	On the way to serological diagnostics of brain tumour malignity
17:30 – 18:30	Poster and Snacks	

¹ Keynote Lecture maximum 25 min. presentation, 5 min. discussion

² Normal presentation maximum 10 min. presentation, 5 min. discussion

Inhaltsverzeichnis Arbeitsgruppen (alphabetisch nach AG-Leiter)

1.Baldus, Claudia	5
2.Dörner, Andrea	7
3.Fechner, Henry	9
4.Geginat, Jens	12
5.Gerbitz, Armin.....	14
6.Giet van der, Markus	16
7.Grabowski, Patricia.....	18
8.Hamann, Alf.....	21
9.Hanski, Christoph	24
10. ..Keilholz, Ulrich.....	26
11. ..Klugewitz, Katja.....	30
12. ..Kramer, Achim.....	33
13. ..Loddenkemper, Christoph	35
14. ..Or-Guil, Michal.....	37
15. ..Pels, Klaus.....	39
16. ..Poller, Wolfgang	41
17. ..Salama, Abdulgabar.....	43
18. ..Sawitzki, Birgit.....	46
19. ..Scheibenbogen, Carmen.....	50
20. ..Sheriff, Ahmed	52
21. ..Siegmund, Britta	55
22. ..Sieper, Joachim.....	57
23. ..Volkmer, Rudolf	60
Kontakt	62

Arbeitsgruppenleiterin:

Priv. Doz. Dr. med. Claudia D. Baldus
Charité, Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik III
Hämatologie, Onkologie und Transfusionsmedizin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin, Germany
Phone: +49-30-8445-4922/2337
Fax: +49-30-8445-4468
email: claudia.baldus@charite.de

Genutzte Räume

TDH Räume: 205, 206

Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter:

Ebru Coksun	(Diplom Biologin)
Sandra Heesch	(Diplom Pharmazeutin)
Liliana Mochmann	(Diplom Biologin)
Cornelia Schlee	(Biotechnologin)
Jutta Ortiz Sanchez	(Biotechnologin)
Juliane Bock	(Medizindoktorandin)
Dr. med. Andrea Kühnl	(wissenschaftliche Mitarbeiterin)
Isabelle Bartram	(Biologiestudentin)

Forschungsfeld:

Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen die Untersuchungen zur Identifizierung von neuen molekularen Risikofaktoren bei der akuten Leukämie und die Charakterisierung der biologischen Bedeutung dieser neuen Kandidatengenen in der Hämatopoese und Leukämogenese. Insbesondere wird die Funktion des ETS Transkriptionsfaktors *ERG* in der Hämatopoese und bei akuten Leukämien untersucht. Hierfür werden mittels CHIP-on-CHIP Versuchen Zielgene von *ERG* in Leukämiezelllinien und Patientenproben untersucht. Diese konnten durch Modulation der *ERG* Expression (Tet-On; si*ERG*) verifiziert werden und stellen eine Induktion des WNT-Signalings durch *ERG* dar. Des Weiteren konnte die Regulation durch miRNAs und das Expressionsverhalten von *ERG* während der T-Zell Differenzierung dargestellt werden. Ein weiteres Projekt befasst sich mit dem Gen *BAALC* (*brain and akute leukemia cytoplasmic*), welches - wie *ERG* - einen prognostischen Risikofaktor bei akuten Leukämien darstellt. Vergleichende Analysen von globalen Genexpressionsprofilen konnten *IGFBP7* als *BAALC* assoziiertes Gen identifizieren. Weitergehende Untersuchungen konnten zudem einen proliferationsinhibitorischen Effekt von *IGFBP7* auf das Leukämiezellwachstum untermauern. Ziel der Arbeiten ist die Analyse der molekularen Mechanismen dieser neuen prognostischen Risikofaktoren. Hieraus sollen nicht nur optimierte risikoadaptierte Therapiekonzepte abgeleitet werden, sondern diese werden auch Einblicke in die Regulation dieser Kandidatengene erlauben, um so Targets und Pathways als Angriffspunkte für neue therapeutische Konzepte offen zu legen.

Publikationen

- Baldus CD**, Liyanarachchi S, Mrozek K, Auer H, Tanner SM, Guimond M, Ruppert AS, Mohamed N, Davuluri RV, Caligiuri MA, Bloomfield CD, de la Chapelle A. Acute myeloid leukemia with complex karyotypes and abnormal chromosome 21: Amplification discloses overexpression of *APP*, *ETS2*, and *ERG* genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3915-3920. 10.45
- Marcucci G*, **Baldus CD***, Ruppert AS, Radmacher MD, Mrozek K, Whitman SP, Kolitz JE, Edwards CG, Vardiman JW, Powell BL, Baer MR, Moore JO, Perrotti D, Caligiuri MA, Carroll AJ, Larson RA, de la Chapelle A, Bloomfield CD. Overexpression of the ETS Transcription Factor *ERG* Predicts a worse Outcome in Acute Myeloid Leukemia with Normal Karyotype: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9234-42. (*authors contributed equally) 11.81
- Baldus CD***, Thiede C*, Soucek S, Bloomfield CD, Thiel E, Ehninger G. *BAALC* expression and *FLT3* internal tandem duplication mutations in acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: prognostic implications. *J Clin Oncol*. 2006;24:790-797(*authors contributed equally) 11.81
- Baldus CD**, Burmeister T, Martus P, Schwartz S, Gökbüget N, Bloomfield CD, Hoelzer D, Thiel E, Hofmann WK. High expression of the ETS transcription factor *ERG* predicts adverse outcome in acute T-lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol*. 2006;24:4714-4720. 11.81
- Baldus CD**, Martus P, Burmeister T, Schwartz S, Gökbüget N, Bloomfield CD, Hoelzer D, Thiel E, Hofmann WK. Low *ERG* and *BAALC* expression identifies a new subgroup of adult acute T-lymphoblastic leukemia with a highly favorable outcome. *J Clin Oncol*. 2007;25:3739-3745 11.81
- Baldus CD**, Thibaut J, Goekbüget N, Stroux A, Schlee C, Mossner M, Burmeister T, Schwartz S, Hoelzer D, Thiel E, Hofmann WK. Prognostic implications of *NOTCH1* and *FBXW7* mutations in adult acute T-lymphoblastic leukemia. (*Haematologica* in press) 5.98

Aktuelle Drittmittelgeförderte Projekte

- ab 01/2005 Max-Eder-Nachwuchsförderung der Deutschen Krebshilfe
Bedeutung der Chromosom 21 Gene *APP*, *ERG* und *ETS* für die Leukämogenese.
Medizinische Klinik III; Hämatologie/Onkologie/Transfusionsmedizin
Charité, Campus Benjamin Franklin – TDH Rm 206
- ab 02/2006 Einzelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft - DFG
Biologische Bedeutung des Gens *BAALC* in der Hämatopoese und Leukämogenese.
Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie/Transfusionsmedizin
Charité, Campus Benjamin Franklin – TDH Rm 205

Pathophysiologische Veränderungen des mitochondrialen Energiestoffwechsels bei inflammatorischer Kardiomyopathie

Arbeitsgruppenleiterin:

Dr.rer.nat Andrea Dörner
Centrum 11, Campus Benjamin Franklin
Kardiologie und Pneumologie
Tel.: 8445 4577/4346; Fax: 8445 4648
Andrea.doerner@charite.de

Genutzter Raum

Tibor-Diamantstein-Haus, Raum 209

Mitarbeiter

Linda Ebermann (Biologische Doktorandin)
Inga Vogelpohl (Biologische Doktorandin)
Sabine Knüppel (Technische Assistentin)
Matthias Augustin-Goncalves (Medizinischer Doktorand)
Sylwia Wika (Medizinische Doktorandin)



A.Dörner

L.Ebermann

I.Vogelpohl

M.Augustin-Goncalves

S.Wika

S.Knüppel

Forschungsschwerpunkte

Myokarditis wird in unseren Breiten vor allem durch klassische kardiotope Viren wie Coxsackie- und Adenoviren ausgelöst. Virale Replikation und (auto-)immunologische Mechanismen verursachen dabei in Abhängigkeit der genetischen/immunologischen Prädisposition des Organismus intrazelluläre Veränderungen, die langfristig zu Störungen der myokardialen Pumpfunktion und zur Herzinsuffizienz führen.

Insbesondere tragen mitochondriale Fehlfunktionen und eine damit verbundene Unterversorgung mit Energie maßgeblich zur Pathophysiologie und Progression der Myokarditis bei. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit liegt in der Analyse des bei inflammatorischer Kardiomyopathie gestörten Energiestoffwechsels. Hierbei steht der Adeninnukleotid-Translokator (ANT), ein mitochondrialer Carrier, der ADP und ATP über die innere mitochondriale Membran transportiert und den mitochondrialen Apoptoseprozess reguliert, im Zentrum unseres Interesses. An humanem Herzgewebe von Myokarditispatienten und Tiermodellen der CVB3-induzierten Myokarditis analysieren wir abhängig vom immunologischen Status der Patienten und Tiere Energie gewinnende und –verbrauchende Vorgänge, Apoptose und oxidativen Stress. In unseren laufenden Studien konnte ein signifikanter Einfluss von Cytokinen auf die Aktivität verschiedener Energiestoffwechselkomponenten beschrieben werden.

Die Analyse eines ANT1-transgenen Rattenmodells unter basalen und myopathologischen Bedingungen liefern prägnante Hinweise, die Mitochondrien und im Speziellen den ANT als therapeutischen Ansatzpunkt zu werten. Ziel ist es daher die immunologischen Regelmechanismen der ANT-Expression/-Funktion und die damit verbundenen mitochondrialen Veränderungen vertiefend zu analysieren und therapeutisch zu nutzen.

Des Weiteren forschen wir an der Hemmung der Coxsackievirus B3-induzierten myokardialen Inflammation. Nach unserer Identifizierung von löslichen Formen des Coxsackie-Adenovirus-Rezeptors arbeiten wir an deren therapeutischen Verwendung als antivirales Agens.

Multi-User-Geräte

Inkubator für Bakterienkulturen, Fluoreszenz-Inversmikroskop, Realtime-PCR

Spezielle Techniken

Myokarditis-Tiermodelle, CVB3-Infektionen, Expression von Proteinen im bakteriellen System, Mitochondrienanalysen u.a.

Forschungsförderung

SFB-Projekt C7, Transregio 19: 7/2008 -6/2012

DFG-Projekt FE 785/2-1: 2009-2012

Publikationen

Pinkert S, Westermann D, Wang X, Klingel K, **Dörner A**, Savvatis K, Gröbl T, Krohn S, Tschöpe C, Zeichhardt H, Kotsch K, Weitmann K, Hoffmann W, Schultheiss HP, Spiller OB, Poller W, Fechner H (2009) Prevention of Cardiac Dysfunction in Acute Coxsackievirus B3 Cardiomyopathy by Inducible Expression of a Soluble Coxsackievirus-Adenovirus-Receptor. *Circulation*, in press. IP 12,755

Ebermann L, Piper C, Kühl U, Klingel K, Schlattner U, Siafarikas N, Zeichhardt H, Schultheiss HP, **Dörner A**. (2009) Impact of myocardial inflammation on cytosolic and mitochondrial creatine kinase activity and expression. *Basic Res Cardiol* 104(3):247-57 IP 5,407

Wang Y, Ebermann L, Sterner-Kock A, Wika S, Schultheiss H.P, **Dörner A**, Walther T. (2009) Myocardial overexpression of adenine nucleotide translocase 1 ameliorates diabetic cardiomyopathy in mice. *Exp Physiol*: 94(2) 220-7. IP 2,91

Antoniak S, Boltzen U, Riad A, Kallwellis-Opara A, Rohde M, **Dörner A**, Tschöpe C, Noutsias M, Pauschinger M, Schultheiss HP, Rauch U. (2008) Viral myocarditis and coagulopathy: increased tissue factor expression and plasma thrombogenicity. *J Mol Cell Cardiol* 45(1):118-26. IP 5,2

Lim BK*, Xiong D*, **Dörner A***, Youn TJ, Yung A, Liu TI, Gu Y, Dalton ND, Wright AT, Evans SM, Chen J, Peterson KL, McCulloch AD, Yajima T, Knowlton KU.(2008) Coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) mediates atrioventricular-node function and connexin 45 localization in the murine heart. *J Clin Invest* 118(8):2758-70. **author contributed equally to the study** IP 16,9

Walther T, Tschöpe C, Sterner-Kock A, Westermann D, Heringer-Walther S, Riad A, Nikolic A, Wang Y, Ebermann L, Siems WE, Bader M, Shakibaei M, Schultheiss HP, **Dörner A**. (2007) Accelerated mitochondrial ADP/ATP transport improves hypertension-induced heart disease. *Circulation* 115(3):333-44. IP 11,2

Yajima T, Yasukawa H, Jeon ES, Xiong D, **Dörner A**, Iwatate M, Summers-Torres D, Jaiswal N, Hoshijima M, Chien KR, Yoshimura A, Knowlton KU. (2006) An interferon-independent innate defense mechanism against virus infection within the cardiac myocytes requiring gp130-STAT3 signaling. *Circulation* 114(22):2364-73 IP 11,2

Dörner A, Grunert HP, Lindig V, Chandrasekharan K, Fechner H, Pauschinger M, Zeichhardt HP, Schultheiss HP. (2006) Treatment of Coxsackievirus B3 infected Balb/c mice with the soluble Coxsackie Adenovirus Receptor CAR4/7 aggravates cardiac injury. *J Mol Med* 84(10):842-51. IP 4,7

Dörner A, Xiong D, Couch K, Yajima T, Knowlton KU. (2004) Alternatively spliced soluble coxsackie-adenovirus-receptors inhibit coxsackievirus infection. *J Biol Chem* 279(18):18497-503. IP 6,2

Xiong D, Lee GH, Badorff C, **Dörner A**, Lee S, Wolf P, Knowlton KU. (2002) Dystrophin deficiency markedly increases enterovirus-induced cardiomyopathy: A genetic predisposition to viral heart disease. *Nat Med* 8(8):872-7 IP 28,9

Arbeitsgruppenleiter:

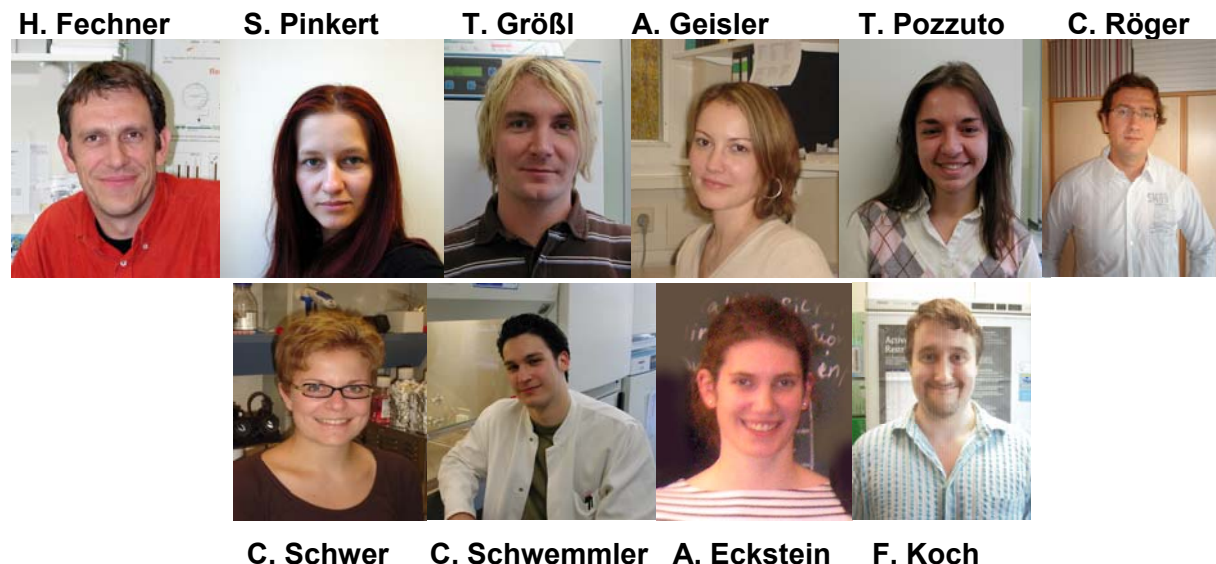
Dr. med. vet. Henry Fechner
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Department of Cardiology & Pneumology
 Tibor-Diamantstein-Haus R 105/106
 Hindenburgdamm 30
 12200 Berlin
 Germany
 Tel. +49 30 84454527/4346
 Fax. +49 30 84454582
 E-mail: henry.fechner@charite.de

Genutzter Raum:

Tibor-Diamantstein-Haus, Raum 105/106/121/209

Mitarbeiter:

Sandra Pinkert (Post. Doc)
 Tobias Größl (Biologischer Doktorand)
 Tanja Pozzuto (Biologische Doktorandin)
 Anja Geisler (Biologische Doktorandin)
 Carsten Röger (Biologischer Doktorand)
 Christopher Schwemmler Medizinischer Doktorand)
 Anne Eckstein (Medizinische Doktorandin)
 Fred Koch (Diplomand)
 Christina Schwer (Medizinische Technische Assistentin) (gemeinsam mit AG Vetter)

**Forschungsschwerpunkte**

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung neuer gentherapeutischer Konzepte für die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen sowie mit der Erforschung von grundsätzlichen Mechanismen der Virus-Rezeptor-Interaktion und ihrer Bedeutung für die virale Infektion.

Schwerpunkte unserer gegenwärtigen Arbeit sind

- (1) die Entwicklung von gentherapeutischen Strategien zur Behandlung viraler Herzerkrankungen. Dazu zählen die Entwicklung von Adeno-assoziierten-Virus-(AAV) und adenoviralen Vektoren, welche small hairpin (sh) RNAs und micro-RNA basierte siRNAs (miRNAs) exprimieren, mit denen spezifische Targetgene von Viren und deren Rezeptoren herunter reguliert werden. Weiterhin werden virale Vektoren entwickelt, die lösliche Rezeptorproteine exprimieren, welche die Interaktion des Virus mit seinen zellulären Rezeptoren blockieren. Ziel dieser Untersuchungen ist es, Strategien zu entwickeln, mit denen virale Infektionen des Herzens in Zukunft besser behandelt werden können. Die Untersuchungen werden für die Behandlung von Coxsackie-, Adenovirus- und Parvovirus-Infektionen der Herzens durchgeführt und beinhalten sowohl *in vitro* als auch *in vivo* Studien.
- (2) die Entwicklung von gentherapeutischen Strategien zur Behandlung der Herzinsuffizienz. Hierbei werden AAV und adenovirale Vektoren hergestellt, die shRNA und miRNAs exprimieren, die gegen verschiedene negative Regulatorproteine des intramyokardialen Ca^{2+} Stoffwechsels gerichtet sind. Ziel ist es, die bei der Herzinsuffizienz vorhandene Störung der intrazellulären Ca^{2+} -Homöostase zu normalisieren, um dadurch eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter des insuffizienten Herzens zu erzielen.
- (3) neue gentherapeutische Strategien für die Behandlung von Tumorerkrankungen zu entwickeln. Fokussiert wird dabei an der Entwicklung onkolytischer Adenovektoren gearbeitet, die durch zusätzliche Expression tumortoxischer Transgene eine erhöhte antitumorale Wirksamkeit aufweisen. Es werden *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen an Lungentumormodellen und Modellen des malignen Melanoms durchgeführt
- (4) die Herstellung neuer viraler Vektoren mit verbesserter Wirksamkeit und Sicherheit, wobei wir uns vor allem auf die Entwicklung pharmakologisch (Tet-On System) und microRNA regulierbarer Genexpressionssysteme konzentrieren.
- (5) die Analyse von Mechanismen, die die Infektion endothelialer Zellen mit Parvovirus B19 (B19V) beeinflussen. Insbesondere interessieren uns dabei die Virus-Rezeptor-Interaktionen, Helfervirus-abhängige Transkomplementierung- sowie B19V-Latenzmechanismen. Ziel ist es herauszufinden, durch welche Regulationsmechanismen die kardio-endotheliale B19V-Infektion beim Menschen beeinflusst wird.

Multi-User-Geräte:

S2-Sterilbank, Fluoreszenz-Inversmikroskop, ABI 310 Genetic Analyzer

Spezielle Techniken

AAV- und adenovirale Vektortechnologie, pharmakologisch regulierbare Genexpressionssysteme, RNA Interferenztechnologie

Publikationen:

Pinkert S, Westermann D, Wang X, Klingel K, Dorner A, Savvatis K, Groß T, Krohn S, Tschöpe C, Zeichhardt H, Kotsch K, Weitmann K, Hoffmann W, Schultheiss H-P, Spiller OB, Poller W, **Fechner H (2009)** Prevention of Cardiac Dysfunction in Acute Coxsackievirus B3 Cardiomyopathy by inducible expression of a soluble coxsackievirus-adenovirus-receptor. *Circulation*, in press, **IP: 14.59**

Suckau L, **Fechner H**, Chemaly E, Krohn S, Hadri L, Kocksämper J, Westermann D, Bisping E, Ly H, Wang X, Kawase Y, Chen J, Liang L, Sipo I, Vetter R, Weger S, Kurreck J, Erdmann V, Tschöpe C, Pieske B, Lebeche D,

Schultheiss HP, Hajjar RJ, Poller WC (2009) Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation* 119:1241-52. IP: 14.59

Werk D, Pinkert S, Heim A, Zeichhardt H, Grunert HP, Poller W, Erdmann VA, Fechner H, Kurreck J. (2009) Combination of soluble coxsackievirus-adenovirus receptor and anti-coxsackievirus siRNAs exerts synergistic antiviral activity against coxsackievirus B3. *Antiviral Res.* 83:298-306. IP: 3.61

Fechner, H, Sipo, I, Westermann, D, Pinkert, S, Wang, X, Suckau, L, Kurreck, J, Zeichhardt, H, Muller, OJ, Vetter, R, Tschöpe, C, Poller, W. (2008) Cardiac-targeted RNA interference mediated by an AAV9 vector improves cardiac function in coxsackievirus B3 cardiomyopathy. *J Mol Med.* 86: 987-97. IP: **4,82**

Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, **Fechner H**, Schultheiss HP, Poller W. (2008) Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 29: 1168-80. IP: **7.924**

Fechner, H., Pinkert, S., Wang, X., Sipo, I., Suckau, L., Sollerbant, K., Zeichhardt, H., Grunert, H.-P., Schultheiss, H.-P., Poller, W (2007) Coxsackievirus B3 and adenovirus infections of cardiac cells are efficiently inhibited by vector-mediated RNA interference targeting their common receptor. *Gene Ther.* 14: 960-71 IP: **4,812**

Fechner, H., Suckau, L., Kurreck, J., Sipo, I., Wang, X., Pinkert, S., Loschen, S., Reikittke, J., Weger, S., Dekkers, D., Vetter, R., Erdmann, V.A., Schultheiss, H.-P., Paul, M., Lamers, J., Poller, W. (2007) Highly efficient and specific modulation of cardiac active calcium sequestration by adenovector-based expression of a *short hairpin* RNA targeting phospholamban. *Gene Ther.* 14:211-8 IP: **4,812**

Sipo, I., **Fechner, H.**, Pinkert, S., Suckau, L., Wang, X., Weger, S., Poller, W. (2007). Differential internalization and nuclear uncoating of self-complementary AAV pseudotype vectors as determinants of cardiac cell transduction. *Gene Ther.* 14, 1319-29. IP: **4,812**

Fechner, H., Wang, X., Hurtado Picó, A., Wildner, J., Suckau, L. Pinkert, S., Sipo, I. Weger, S. Poller, W. (2007) A bidirectional Tet-dependent promoter construct regulating the expression of E1A for tight control of oncolytic adenovirus replication. *J. Biotechnol.* 127:560-74. IP: **2,565**

Sipo I., Wang X., Hurtado Picó A., Suckau L., Weger S., Poller W., **Fechner H** (2006). Tamoxifen-regulated adenoviral E1A chimeras for the control of tumor selective oncolytic adenovirus replication in vitro and in vivo. *Gene Ther.* 13:173-186. IP: **4.782**

Forschungsförderung

1. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Az: SFB- Transregio 19 TP A1 „Bedeutung der Parvovirus B19 (PVB19)-Rezeptoren und der B19-Latenz in der Pathogenese der kardioendothelialen B19 Infektion“; Förderungszeitraum 7/2008 bis 6/2012
2. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Az: SFB- Transregio 19 TP C1 „RNA Interferenz-vermittelte Ausschaltung negativer SERCA2a-Regulatorproteine zur Verbesserung der Ca²⁺ Homöostasis“; Förderungszeitraum 7/2008 bis 6/2012
3. Deutsche Krebshilfe „Entwicklung therapeutischer Ansätze beim Malignen Melanom auf der basis selektiv replizierender Adenovektoren mit induzierbarer Expression von Todesliganden“, Az: 107398; Förderzeitraum: 11/2006-11/2009
4. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Therapeutisches Potential vektorexprimierter löslicher Virusrezeptorproteine bei myokardialen Enterovirusinfektionen, Az: FE785/2-1 Förderzeitraum 2009-2012
5. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Therapeutisches Potential vektorexprimierter löslicher Virusrezeptorproteine bei myokardialen Enterovirusinfektionen, Az: FE785/2-1 Förderzeitraum 2009-2012
6. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Inhibition des Herz-pathogenen Coxsackievirus B3 durch lösliche Virusrezeptor- und RNA interferenz-basierte Kombinationstherapien Az: FE785/3-1 Förderzeitraum 2009-2012

Alle Dittmittelprojekte beschäftigen sich entweder direkt mit der Erforschung von Infektionskrankheiten bzw. sind durch die Verwendung viraler Vektoren damit assoziiert.

AG Zelluläre Immunologie**Arbeitsgruppenleiter:**

Dr. Jens Geginat

Junior Group Leader "Cellular Immunology" (SFB650) Campus Charite Mitte c/o DRFZ
Charite Research Center ImmunoSciences (RCIS) and German Rheumatology Research
Center (DRFZ) Chariteplatz 1

10117 Berlin

Tel: ++49 (0)30 28460708

Fax: ++49 (0)30 28460603

E-mail: geginat@drfz.de

**Genutzte Räume:**

Hessische Str.: 04/014; Mitbenutzung: 04/004,5,7,16,17, 02/023

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Dr. Svenja Steinfelder, Dr. Laura Lozza; Doktoranden: Barbara Häringer, Ilko Kastirr;
Diplomanden: Anja Weick, Jana Krietsch; Technische Assistenz: Bodo Steckel

Homepage:

<http://www.drfz.de/index.php?id=zellulaereimmunologi>

Forschungsgebiet:

Unser Forschungsschwerpunkt ist die Bildung und Funktion von verschiedenen Typen von humanen Gedächtnis T-Lymphozyten. Die antigen-induzierte Aktivierung von reifen T-Zellen kann unterschiedliche Konsequenzen haben, die vom Zelltod über Bildung von regulatorischen T-Zellen bis zur Differenzierung von Effektor- Gedächtnis- und regulatorischen Zellen reichen.

Forschungsprojekte:

Regulatorische T-Zellen kontrollieren Autoimmunreaktionen und können bei der T-Zellreifung im Thymus („natürliche“) oder bei der T-Zellaktivierung in der Peripherie („adaptive“) gebildet werden. Wir wollen untersuchen wie humane CD4 T-Zellen bei tolerogener Aktivierung zu regulatorischen oder Gedächtnis T-Zellen differenzieren. Ein Ziel ist es dabei Oberflächenmarker zu charakterisieren, die im humanen Blut neue Typen von antigen-erfahrenen CD4 T-Zellen mit regulatorischem Potential identifizieren. Außerdem wollen wir dendritische T zellen identifizieren, die regulatorische T zellen induzieren können.

Multi-User-Geräte:

Automacs, FACS Canto II

Publikationen:

1. CCR6 is expressed on an IL-10-producing, auto-reactive memory T cell subset with context-dependent regulatory function L. Rivino, P. Gruarin, B. Haeringer, S. Steinfeldler, L. Lozza, B. Steckel, A. Weick, E. Sugliano, D. Jarrossay, AA. Köhl, C. Loddenkemper, S. Abrignani, F. Sallusto, A. Lanzavecchia and **J. Geginat** (under revision)
2. Identification and characterization of IL-10/IFN-gamma-producing effector-like T cells with regulatory function in human blood B. Haeringer, L. Lozza, B. Steckel and **J. Geginat** Journal of Experimental Medicine (IF: 14), 2009 206(5): 1009-17
3. The strength of T cell stimulation determines IL-7 responsiveness, recall potential and lineage commitment of primed human CD4⁺IL-7R^{hi} T cells L. Lozza, L. Rivino, G. Guarda, D. Jarrossay, A. Rinaldi, F. Bertonni, F. Sallusto, A. Lanzavecchia and **J. Geginat** European Journal of Immunology (IF:5), 2008 38(1):30-39
4. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells E. V. Acosta-Rodriguez, L. Rivino, J. Geginat, D. Jarrossay, M. Gattorno, A. Lanzavecchia, F. Sallusto and G. Napolitano Nature Immunology (IF: 28) 2007, 8(6):639-646
5. Chemokine receptor expression identifies pre-Th1, pre-Th2 and non-polarized cells among human CD4⁺ central memory T cells. L. Rivino, M. Messi, D. Jarrossay, Antonio Lanzavecchia, Federica Sallusto and **J. Geginat** The Journal of Experimental Medicine (IF:14) 2004, 200 (6): 725-735
6. Central memory and effector memory T cell subsets: Function, generation and maintenance. F. Sallusto, **J. Geginat**, and A. Lanzavecchia Annual Review of Immunology (IF: 47) 2004, 22: 745-763
7. T lymphocyte fitness determined by signal strength. A. Gett, F. Sallusto, A. Lanzavecchia and **J. Geginat** Nature Immunology (IF:28) 2003, 4:355-60
8. Proliferation and differentiation potential of human CD8⁺ memory T cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. **J. Geginat**, A. Lanzavecchia and F. Sallusto Blood (IF:10) 2003, 101:4260-6

Drittmittelprojekte:

SFB 650 Junior Group

Arbeitsgruppenleiter:

PD Dr. Armin Gerbitz
Charite Zentrum für Tumormedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie CBF
Labor für experimentelle Stammzelltransplantation
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: ++49-30-8445 4589
Fax.: ++49-30-8445 4190
armin.gerbitz@charite.de

Genutzte Räume:

E09, 109

Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter:

Andrea Wilke (MTA), Cornelia Fahrenwaldt (Doktorandin), Fabian Lieske (MTA), Florian Helm (Doktorand)

AG homepage:

<http://www.sfb-tr36.com>

Forschungsfeld:

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den Mechanismen der immunologischen Kontrolle hochmaligner B-Zell-Lymphome durch tumorspezifische Fremdartigene und in MHC Mismatch Situation nach haploidenter Stammzelltransplantation. Als Fremdartigene dienen in murinen Lymphom-Modellen OVA und GFP sowie das humane Onkogen c-myc, das im verwendeten Mausmodell als Transgen die Lymphom-Genese treibt. Folgende Fragestellungen werden bearbeitet:

- 1) Welche Rolle spielt das Interferon-System bei der durch Fremdartigene vermittelten Abstoßung hochmaligner B-Zell-Lymphome?
- 2) Wird Toleranz durch B-Zell-Lymphome in der haploidenten Situation induziert?
- 3) Welche Rolle spielen Defekte in den Signalwegen der Apoptose und Seneszenz bei der Abstoßung hochmaligner B-Zell-Lymphome
- 4) Können T-Zellen durch Vakzinierung generiert werden, die spezifisch gegen humanes c-myc gerichtet sind?
- 5) Können durch Vakzinierung induzierte c-myc spezifische T-Zellen hochmaligne c-myc überexprimierende B-Zelllymphome abstoßen?
- 6) Kann der Transfer c-myc spezifischer T-Zellen Autoimmunität verursachen bzw. besteht ein therapeutisches Fenster für einen adoptiven T-Zelltransfer?

Spezialtechniken

Mausstämme

Fluoreszenz-Mikroskopie, syngene und allogene Stammzelltransplantation in der Maus, verschiedene Mausstämme (GFP transgen, OVA transgen, IFN γ -/-, IFN γ -R-/-, STAT1-/-, hu-c-myc tg), retroviraler Gentransfer

Publikationen

- 1: **Gerbitz A**, Hillemanns P, Schmid C, Wilke A, Jayaraman R, Kolb HJ, Eissner G, Holler E.
Influence of polymorphism within the heme oxygenase-1 promoter on overall survival and transplantation-related mortality after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Oct;14(10):1180-9.
Impact-Faktor: ca. 3,9
2. Ewing M, Hildebrandt G, Wilke A, Andreesen R, Holler E, **Gerbitz A** .
Expression of heme oxygenase-1 protects endothelial cells from irradiation-induced apoptosis. *Endothelium.* 2005 May-Jun;12(3):113-9.
Impact-Faktor: ca. 2
3. **Gerbitz A**, Ewing P, Olkiewicz K, Willmarth NE, Williams D, Hildebrandt G, Wilke A, Liu C, Eissner G, Andreesen R, Holler E, Guo R, Ward PA, Cooke KR.
A role for CD54 (intercellular adhesion molecule-1) in leukocyte recruitment to the lung during the development of experimental idiopathic pneumonia syndrome. *Transplantation.* 2005 Mar 15;79(5):536-42.
Impact-Faktor: ca. 3,9
4. **Gerbitz A**, Nickoloff BJ, Olkiewicz K, Willmarth NE, Hildebrandt G, Liu C, Kobzik L, Eissner G, Holler E, Ferrara JL, Cooke KR.
A role for tumor necrosis factor-alpha-mediated endothelial apoptosis in the development of experimental idiopathic pneumonia syndrome. *Transplantation.* 2004 Aug 27;78(4):494-502.
Impact-Faktor: ca. 3,9
5. **Gerbitz A**, Ewing P, Wilke A, Schubert T, Eissner G, Dietl B, Andreesen R, Cooke KR, Holler E.
Induction of heme oxygenase-1 before conditioning results in improved survival and reduced graft-versus-host disease after experimental allogeneic bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2004 Jul;10(7):461-72.
Impact-Faktor: ca. 3,8
6. **Gerbitz A**, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Scholmerich J, Andreesen R, Holler E.
Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood.* 2004 Jun 1;103(11):4365-7.
Impact-Faktor: ca. 9,8
7. **Gerbitz A**, Mautner J, Geltinger C, Hortnagel K, Christoph B, Asenbauer H, Klobeck G, Polack A, Bornkamm GW.
Deregulation of the proto-oncogene c-myc through t(8;22) translocation in Burkitt's lymphoma. *Oncogene.* 1999 Mar 4;18(9):1745-53.
Impact-Faktor: ca. 6

Aktuelle Drittmittelgeförderte Projekte

DFG Ge999/5-3
DFG SFB TR36
DFG SFB TR54

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. med. Markus van der Giet
 Charité – Campus Benjamin Franklin
 Med. Klinik IV- SP Nephrologie
 Transplantationszentrum
 Hindenburgdamm 30 12203 Berlin
 Tel: 030 8445 2379 Fax: 030 8445 3338
 eMail: markus.vandergiet@charite.de



Genutzte Räume: TDH R110 und R113 (zum Teil) und Zellkulturraum (S1)

Mitarbeiter:

Dr. med. Markus Tölle, Dr. med. Wolfgang Weiß, Mirjam Schuchardt, Annette Wiedon, Tao Huang, Patricia Soban, Joschika Bastine, Nicole Prüfer, Jasmin Prüfer

Forschungsfeld

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit Jahren mit der kardiovaskulären protektiven Wirkung von High-Density Lipoproteinen (HDL). Dabei konnten wir durch systematische Analyse der Komponenten des HDL feststellen, dass vor allem Sphingolipide anti-inflammatorische Signale durch Aktivierung von spezifischen Rezeptoren vermitteln. Vor allem das Sphingolipid, Sphingosin-1-Phosphat (S1P) ist von besonderem Interesse. Wir konnten zeigen, dass Aktivierung der korrespondierenden S1P Rezeptoren zu einer Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase führt, die für die Funktion des Endothels von hoher Bedeutung ist. Ebenso werden durch S1P pro-inflammatorische Signale, wie das Monocyte Chemoattractant Protein-1, die induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase, die sekretorische Phospholipase A2 wie auch die Induktion von Matrixmetalloproteinase 9 gehemmt. Alle Faktoren spielen bei der Atherosklerosebildung eine wichtige Rolle. Interessant ist auch, dass S1P Wirkungen auf das Immunsystem hat. Das synthetische den Sphingolipiden verwandte FTY720 ist erfolgreich als Immunsuppressivum bei Autoimmunerkrankungen, Transplantationen und auch der Multiplen Sklerose klinisch getestet. FTY720 induziert ein Lymphozytenhoming, verhindert gleichzeitig einen Egress von Lymphozyten aus den Lymphknoten und führt zu einer Depletion zirkulierender Lymphozyten. Dadurch wird das Immunsystem reduziert. Wir selbst konnten zeigen, dass FTY720 einen Einfluss auf die Funktion von dendritischen Zellen hat, indem es die Antigenpräsentation reduziert. Auch das S1P im HDL kann die dendritische Zellfunktion durch Reduktion der Antigenpräsentation beeinflussen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird außerdem die Funktion von HDL massiv gestört. HDL verliert seine anti-inflammatorischen Wirkungen und kann nicht mehr dendritische Zellen in ihrer Funktion blockieren, sondern aktiviert die dendritische Zellfunktion. Ebenso wurde untersucht, welchen Einfluss HDL auf die Funktion von T-Zellen haben kann. So konnte in ersten Ansätzen gezeigt werden, dass die T-Zell-Aktivierung durch HDL deutlich reduziert wird. Interessant hierbei ist, dass bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung, HDL T-Zellen aktivieren kann. Die Mechanismen hierbei sind gänzlich unbekannt.

Das Ziel der Arbeitsgruppe teilt sich in zwei Teile: Zum einen wollen wir die Funktion von S1P, dem S1P-Rezeptorsystem bzw. den neuen S1P-Rezeptoranaloga studieren und die Einflüsse auf immunologische und anti-inflammatorische Mechanismen prüfen. Zum zweiten wollen wir untersuchen, warum HDL bei Niereninsuffizienz dysfunktionsell wird und welche Einflüsse dieses HDL auf immunologische und inflammatorische Prozesse hat.

Im Rahmen eines von der DFG geförderten Schwerpunktprogrammes ist die Arbeitsgruppe national und international stark vernetzt. SPP1267: Sphingolipide: Signale und Therapie (2007 – 2013).

Multi-User Geräte

NanoDrop1000; Real-time PCR Cycler

Publikationen

1. Nofer JR, **van der Giet M***, Tölle M, Wolinska I, Sokoll A, von Wnuck-Lipinski K, Baba HA, Gödecke A, Ishii I, Chun J, Kleuser B, Völker W, Fobker M, Zidek W, Assmann G, Levkau B. HDL induces NO-dependent vasorelaxation via the lysophospholipid receptor S1P3: role of HDL-associated lysophospholipids. *Journal of Clinical Investigation*. 2004; 113: 569 – 581. * combined first author (IF: 14.118)
2. 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**. The immunomodulator FTY720 induces eNOS-dependent arterial vasodilation via the lysophospholipid receptor S1P₃. *Circulation Research*. 2005; 96: 913-920 (IF: 10.117)
3. Levkau B, Hermann S, Theilmeier G, **van der Giet M**, Chun J, Schober O, Schäfers M. HDL stimulates myocardial perfusion in vivo. *Circulation*, 2004, 110: 3355-3359. (IF: 11.164)
4. Keul P, Tölle M, Lucke S, von Wnuck Lipinski K, Heusch G, Schuchardt M, **van der Giet M**, Levkau. The sphingosine-1-phosphate analogue FTY720 reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2007; 27: 607 – 613. (IF: 5.796)
5. Keller C, Gil P, Tölle M, **van der Giet M**, Chun J, Levkau B, Radeke H, Schäfer-Korting M, Kleuser B. Immunomodulator FTY720 induces myofibroblast differentiation via the lysophospholipid receptor S1P3 and Smad3-signalling. *American Journal of Pathology* 2007; 170: 281 – 292. (IF: 7.053)
6. **Van der Giet M**, Tölle M, Pratico D, Lufft V, Schuchardt M, Hörl MP, Zidek W, Tietge UJ. Increased type IIA secretory phospholipase A(2) expression contributes to oxidative stress in end-stage renal disease. *Journal of Molecular Medicine* 2009 in press (IF: 4.37)
7. Tölle M, Jankowski V, Schuchardt M, Wiedon A, Huang T, Hub F, Kowalska J, Jemielity J, Guranowski A, Loddenkemper C, Zidek W, Jankowski J, **van der Giet M**. Adenosine 5'-tetraphosphate is a highly potent purinergic endothelium-derived vasoconstrictor. *Circulation Research* 2008; 103: 1100 – 1108. (IF: 9.9)
8. Tölle M, Pawlak A, Schuchardt M, Kawamura A, Tietge UJ, Lorkowski S, Keul P, Assmann G, Chung J, Levkau B, **van der Giet M**, Nofer JR. HDL-associated lysophingolipids inhibit NAD(P)H oxidase-dependent monocyte chemoattractant protein-1 production. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2008; 28: 1542-1548. 8 (IF: 7.6).

Aktuell drittmittelgeförderte Projekte

DFG (339/5-1): The relevance of sphingolipids in inflammatory cardiovascular disease: Signaling of S1P1 and S1P3 receptors. (2007 – 2010) – Verlängerung gestellt

DFG (339/6-2): Funktion von HDL und den assoziierten Sphingolipiden bei Niereninsuffizienz (2007 – 2009) – Verlängerung gestellt

Else-Kröner Fresenius-Stiftung: Die Relevanz von HDL bei der Innate Immunity (in Kooperation mit Dr. Sämann, Akademisches Krankenhaus Wien) (2008 – 2010)

DFG (339/7-2) Identifikation und Charakterisierung von neuen endothelabhängigen vasoaktiven Faktoren (2009 – 2011)

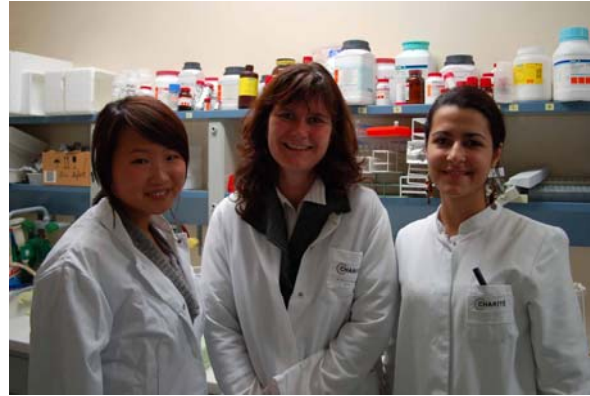
Industrie:

Novartis GmbH Deutschland – Entwicklung einer neuen Formel zur Abschätzung der Nierenfunktionsleistung nach Nierentransplantation (2009 – 2013)

Novartis GmbH Deutschland – Der Einfluss von mTOR-Inhibitoren auf die Atherosklerose (2009 – 2011)

Arbeitsgruppenleiterin:

Dr. med. Patricia Grabowski
Gastwissenschaftlerin am
CC10, Med. Klinik I Gastroenterologie,
Infektiologie, Rheumatologie
Charité Campus Benjamin Franklin
Tibor-Diamantstein-Haus
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
E-mail: patricia.grabowski@charite.de
Tel.: +49 30 8445 4579
FAX: +49 30 8445 4582

**Genutzte Räume:**

Raum 213

Mitarbeiterinnen

Inna Georgieva, Ärztin, Yawen Wang, Medizinstudentin, Sabrina Scheider, Ärztin

Forschungsfeld

Der Hauptfokus der Arbeitsgruppe liegt in der Erforschung von neuen, spezifischen, diagnostisch oder therapeutisch nutzbaren potentiellen „Targets“ gastrointestinaler Tumorerkrankungen. Zurzeit interessieren uns

1. Mitose-regulierende Gene wie der sog. „Chromosomal passenger complex“, der aus Aurorakinasen, INCENP und Survivin besteht und dem eine proliferationsfördernde Funktion zugeschrieben wird. Survivin als Mitglied der „Inhibitor-of-Apoptosis-Familie“ ist „bifunktional“, anti-apoptisch und mitosefördernd. Wir haben Survivin immunhistochemisch in verschiedenen gastrointestinalen Tumoren überexprimiert nachgewiesen und konnten zeigen, dass die nukleäre Expression von prognostischer Bedeutung ist. Insbesondere für die neuroendokrinen Tumoren der WHO Klasse 2 (well-differentiated neuroendocrine carcinomas), die bisher am wenigsten gut definiert ist, könnte Survivin sich als neuer relevanter Prognosemarker etablieren. Ob Survivin auch therapeutisch beeinflussbar ist, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe. Zum Einsatz kommen hier spezifische siRNA-Moleküle. für Survivin, die uns von der Arbeitsgruppe um Frau Professor Zaffaroni dank einer engen wissenschaftlichen Kooperation zur Verfügung stehen. Wir benutzen die gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Zelllinien BON, QGP-1 und MIP101 und prüfen die funktionelle Bedeutung von Survivin für Apoptose, Zellzyklus- und Wachstumsregulation sowie für die Chemo- und Strahlenresistenz von Tumoren. Dazu werden auch Kombinationsversuche mit siRNA-survivin und „etablierten“ Bio- und Chemotherapeutika durchgeführt.

Als weiteres Mitglied des Chromosomal passenger complex interessieren uns die Aurorakinasen. Hier haben wir zunächst immunhistochemisch an unserem Patientenkollektiv den Nachweis der Expression von Aurorakinase B geführt und ein ähnliches Verteilungsmuster wie für Survivin festgestellt. Die kommerziell erhältliche Substanz ZM 447439, ein Aurorakinase-Inhibitor, wurde daraufhin bei unseren verschiedenen gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Zelllinien getestet und antiproliferative und proapoptische Effekte unterschiedlichen Ausmaßes gefunden. Diese Arbeit wird bereits in Neuroendocrinology publiziert.

Allerdings ist ZM 447439 eine ausschließlich für die Forschung entwickelte Substanz, die aufgrund bestimmter Löslichkeitseigenschaften für die Klinik nicht in Frage kommt. Hier sind wir in der glücklichen Lage, von der Firma Astra Zeneca das entsprechende, klinisch in

ersten Phase I-Studien getestetete Produkt „AZD1152“ erhalten zu haben. Mit dieser Substanz werden zur Zeit Bestätigungsexperimente an den genannten Modell-Zelllinien durchgeführt. Ziel hierbei ist es, eine Phase II-Studie bei gastrointestinalen neuroendokrinen Tumoren guter Differenzierung durchzuführen.

2. Ein ganz anderes „Target“ ist der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) und sein Rezeptor (EGFR). Aufgrund der positiven Ergebnisse bei Kolonkarzinomen und Nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist dieser als Zielstruktur auch bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren interessant. Allerdings sind die immunhistochemischen Expressionsergebnisse widersprüchlich (unsere eigenen Daten zeigen keine Expression des EGFR bei unserem Patientenkollektiv); die einzige klinische Studie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Gefitinib verlief negativ. Die Signalübertragung in die Zelle könnte aber durch cross-Aktivierung mit dem Insulin-like-Growth-Factor (IGF-1) und seinem Rezeptor (IGF-1R) zustande kommen. Wir haben immunhistochemische Untersuchungen zur Expression von IGF-1R sowie der „downstream“ aktiven Boten STAT3/phosphoSTAT bereits durchgeführt und finden eine entsprechende Expression. Erste Zellkulturergebnisse mit einem experimentellen IGF-1R Tyrosinkinase-Inhibitor unterstützen die Relevanz dieses Signalweges bei gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumoren. Wir werden mit der klinisch am weitesten fortgeschrittenen Substanz (CP751871) der Firma Pfizer entsprechende weitere Zellkulturexperimente durchführen.

3. Der „periphere Benzodiazepinrezeptor“ (PBR) wird in Tumoren häufig überexprimiert und ist somit auch ein interessantes „Target“. Innerhalb der Zelle ist der PBR meist in der äußeren Mitochondrienmembran lokalisiert, wurde jedoch auch in der Plasmamembran und in oder um den Zellkern nachgewiesen. PBR kommt im Organismus ubiquitär vor. In gesunden gastrointestinalen Geweben wie der kolorektalen Mukosa, dem ösophagealen Plattenepithel sowie im Leberparenchym wird der PBR nur relativ wenig exprimiert. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine große Mehrheit (knapp 90%) kolorektaler Karzinome PBR überexprimieren. Die Hochregulation des PBR tritt dabei in einem frühen Stadium der Karzinogenese auf und hält bis zur Metastasierung an. Schon bei kleinen Adenomen mit geringgradigen Dyplasien ist der PBR genauso häufig hochreguliert wie in Karzinomen. Auch kolorektale Metastasen zeigten zu einem ähnlich hohen Prozentsatz (86 %) eine PBR Überexpression. Beim Übergang vom Karzinom zur Metastase verstärkt sich die Überexpression signifikant. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass eine starke PBR Überexpression bei Patienten mit kolorektalen Karzinomen im Stadium UICC III ein unabhängiger prognostischer Marker ist und mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht. Die offenbar funktionell relevante Bedeutung des PBR in der Krebsentstehung und Progression der Tumorerkrankung scheint nicht nur auf Dickdarmkrebs beschränkt zu sein. So konnten wir auch beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und beim hepatozellulärem Karzinom eine PBR Überexpression nachweisen, allerdings in geringerem Ausmaß bei je nur einem Drittel der untersuchten Tumore. Ob die PBR Überexpression im Ösophaguskarzinom prognostisch relevant ist und vielleicht je nach Subtyp (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom) verschieden ist, untersuchen wir zur Zeit. Weiterhin interessiert uns die Expression des PBR in den Früh- und Vorformen des Adenokarzinoms der Speiseröhre, also bei den Barrett-Dysplasien. Hier arbeiten wir eng mit dem pathologischen Institut unseres Hauses zusammen.

Die Überexpression des PBR im Tumorgewebe könnte für diagnostische und therapeutische Ansätze genutzt werden. Zur Diagnose von Gehirntumoren werden bereits erfolgreich radioaktiv-markierte PBR-spezifische Liganden eingesetzt. Ob diese Liganden auch geeignet sind, bei gastrointestinalen Tumoren z.B. Residualgewebe nach Resektion oder Mikrometastasen zu detektieren, müssen weitere Studien zeigen.

Um PBR als Zielprotein neuer Therapieansätze zu etablieren, haben wir bereits die antiproliferativen Effekte spezifischer PBR Liganden untersucht. Die spezifischen exogenen PBR Liganden FGIN-1-27, PK 11195 und Ro5-4684 zeigten sowohl bei kolorektalen als auch bei ösophagealen und hepatozellulären Zelllinien wachstumshemmende Wirkung. Darüber hinaus steigerten sie beim hepatozellulären Karzinom die antiproliferativen Effekte etablierter

und experimenteller antineoplastischer Substanzen wie Paclitaxel, Docetaxel, Doxorubicin und des Bcl-2 Inhibitors HA 14-1. Die Wirksamkeit der PBR Liganden lag bei allen untersuchten Tumorentitäten (Kolonrektum, Ösophagus, Leber) im ähnlichen Konzentrationsbereich. Ihre antiproliferativen Effekte beruhten sowohl auf einer Induktion von Apoptose als auch auf einer Arretierung des Zellzyklus. Dies lässt auf gemeinsame Signalwege schließen.

Spezialtechniken:

Immunhistochemie, Doppelfärbungen, SSCP-PCR-Analysen, siRNA-Technik

Publikationen:

- | | IF |
|---|-----|
| 1. A.P. Sutter, K. Maaser, P. Grabowski , G. Bradacs, K. Vormbrock, M. Höpfner, A. Krahn, B. Heine, H. Stein, R. Somasundaram, D. Schuppan, M. Zeitz, H. Scherübl. Peripheral benzodiazepine receptor ligands induce apoptosis and cell cycle arrest in human hepatocellular carcinoma cells and enhance chemosensitivity to paclitaxel, docetaxel, doxorubicin and the Bcl-2 inhibitor HA 14-1. Journal of Hepatology 2004, 41: 799-807 | 7,0 |
| 2. K. Maaser*, P. Grabowski* , Y. Özdem, A. Krahn, B. Heine, H.-J. Buhr, M. Zeitz, H. Stein, H. Scherübl. Up-regulation of the peripheral benzodiazepine receptor during human colorectal carcinogenesis and tumor spread. Clinical Cancer Research 2005, 11:1751-1756 (*Dual first-authorship) | 6,7 |
| 3. P. Grabowski , S. Größ, C.N. Arnold, D. Hörsch, R. Göke, R. Arnold, B. Heine, H. Stein, M. Zeitz, H. Scherübl. Nuclear survivin is a powerful novel prognostic marker in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease. Neuroendocrinology 2005, 81:1-9 | 2,9 |
| 4. P. Grabowski , J. Schrader, J. Wagner, D. Hörsch, R. Arnold, C.N. Arnold, I. Georgieva, H. Stein, M. Zeitz, P.T. Daniel, I. Sturm. Loss of nuclear p27 expression and its prognostic role in relation to cyclin E and p53 mutation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Clinical Cancer Research 2008, 14(22):7378-84 | 6,7 |
| 5. C.N. Arnold, T. Nagasaka, A. Goel, I. Scharf, P. Grabowski , A. Sosnowski, A. Schmitt-Gräf, C.R. Boland, R. Arnold, H.E. Blum. Molecular characteristics and predictors of survival in patients with malignant neuroendocrine tumors. International Journal of Cancer 2008, 123(7):1556-64 | 4,7 |
| 6. I. Georgieva, D. Koychev, Y. Wang, J. Holstein, W. Hopfenmüller, M. Zeitz, P. Grabowski . ZM 447439, a novel promising aurora kinase inhibitor, provokes antiproliferative and pro-apoptotic effects alone and in combination with bio- and chemotherapeutic agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor cell lines. Neuroendocrinology, in press. | 2,9 |

Drittmittelgeförderte Projekte:

Ernst-von-Leyden Promotionsstipendium der Berliner Krebsgesellschaft für Inna Georgieva 05/06-05/07

Stipendium des DAAD für Inna Georgieva 05/07-11/07

Sonnenfeld-Stiftung Promotionsstipendium für Inna Georgieva 12/07-03/08

Studentische Forschungsförderung für Yawen Wang 04/08-03/09

Sonnenfeld-Stiftung: Verschiedene Geräte zur Unterstützung des Projektes: „Survivin: Bedeutung für Wachstum, Apoptose, Zellzyklusregulation von neuroendokrinen gastroenteropankreatischen Tumoren“. 13.000 Euro.

Lydia-Rabinowitsch-Stipendium der Charité zur Unterstützung der Projekte von Frau Dr. Patricia Grabowski 04/09-10/09. 10.075 Euro.

AG Experimentelle Rheumatologie**Arbeitsgruppenleiter:**

Prof. Dr. Alf Hamann
Direktor Research Center for
ImmunoSciences
AG Experimentelle Rheumatologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
c/o Deutsches Rheumaforschungszentrum
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel: ++49 (0)30 28460655
Fax: ++49 (0)30 28460656
E-mail: hamann@drfz.de

**Genutzte Räume:**

Hessische Str.: 04/015; Mitbenutzung:
04/004,5,7,16,17, 02/023

Wissenschaftliche Mitarbeiter im Forschungshaus Hessische Straße:

Postdocs: Dr. Ute Hoffmann, Dr. Anne Rigby; Doktoranden: Francesca Diane Liu; Jennifer Pfeil; Technische Assistenz: Uta Lauer; Gastwissenschaftler: Katharina Dickhaut (MDC-Berlin)

Tel. 450-513407, -513417 (Labor)

Homepage:

<http://www.drfz.de/index~25.htm>

Forschungsgebiet:

Chronische Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis und Allergien werden durch eine Auto- oder Hyperreaktivität des Immunsystems verursacht. Sie haben eine hohe sozio-ökonomische Bedeutung, denn herkömmliche Therapieansätze sind teilweise ineffizient, unspezifisch, mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden und die Heilung ist nicht dauerhaft. In unserer Arbeitsgruppe sollen neuartige Therapiestrategien entwickelt werden, auf Substanzen basierend, die das Immunsystem spezifisch modulieren. Ziel ist, körpereigene regulatorische Mechanismen zu aktivieren und dadurch entzündliche Immunantworten spezifisch zu supprimieren, so dass die immunologische Balance von pathogener Aktivität zu Toleranz verschoben wird.

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die Immunregulation viraler Erkrankungen dar: Die Balance zwischen pro-inflammatorischen und anti-inflammatorische Zytokinen ist entscheidend bei der Virusabwehr. Eine Störung kann zu überschießenden Immunantworten und massiver Gewebsschädigung führen oder eine effektive Entfernung der Viren verhindern. Inwiefern sich diese Zytokine beeinflussen und man möglicherweise immunmodulatorisch eingreifen kann, wollen wir hier ermitteln. Außerdem soll untersucht werden, ob regulatorische T-Zellen dabei eine Rolle spielen.

Projekte am Standort Hess. Str.:*a) Immunmodulation durch tolerogene biologische Substanzen:*

Im Rahmen eines BMBF geförderten Verbund-Projektes in Kooperation mit dem Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC), der Molekularen Parasitologie (HU-Berlin) sowie dem Deutschen Rheumaforschungszentrum (DRFZ) sollen verschiedene molekulare Konstrukte sowie aus Parasiten abgeleitete Substanzen getestet werden, die in Tierversuchen eine tolerogene Wirkung gezeigt haben. Ziel ist die Eignung für eine Anwendung in der Klinik zu prüfen.

b) Immunmodulation durch niedermolekulare Substanzen:

In Kooperation mit dem Forschungsinstitut für Molekulare Pharmakologie (FMP) und Miltenyi werden wir nach niedermolekularen Substanzen suchen, die in der Lage sind, regulatorische T-Zellen (Tregs) und den Treg-spezifischen Transkriptionsfaktor Foxp3 zu induzieren.

c) Immunmodulation durch Induktion tolerogener Signalwege:

Im Rahmen des SFB 650 haben wir vor, (Auto-)antigenkonstrukte zu erzeugen, die immunmodulatorisch wirken, in dem wir relevante T-Zell-Epitope an Liganden koppeln, die in tolerogene Signalwege involviert sind. So ist bekannt, dass Phagozytose apoptotischer Zellen Ignoranz gegenüber dem aufgenommenen Antigen erzeugt. Kopplung von Antigen an Liganden, die beispielsweise Scavengerrezeptoren, Galactoserezeptoren oder auch AnnexinV binden, könnte so zur Induktion von Foxp3+ Tregs führen.

d) Immunregulation viraler Erkrankungen:

Eine Untergruppe von regulatorischen Zellen stellen IL-10 sezernierende Zellen dar, die so genannten Tr1 Zellen. Bei einer Influenzainfektion tritt ein hoher Anteil dieser Zellen auf, der einen modulierenden Effekt auf die Immunantwort gegen das Virus ausübt. Wir möchten Tr1 Zellen näher charakterisieren und nach Isolation der Zellen aus der Lunge ihre suppressorische Kapazität testen. Welche Rolle Tregs bei der Abwehr einer Influenzainfektion spielen, soll ebenfalls untersucht werden.

Spezialtechniken:*Verschiedene Mausmodelle:*

DTH, Colitismodelle, Arthritis, Influenza, EAE

Analysen:

Homing, Sortierung und Nachweis regulatorischer T-Zellen

Publikationen:

Huehn, J., Polansky JK, **Hamann A.** 2009. Epigenetic control of Foxp3 expression: The Key to stable regulatory T-cell lineage. *Nat Rev Immunol* 9 (2): 83-89

Polansky, J., K. Kretschmer, J. Freyer, S. Floess, A. Garbe, S. Olek, U. Baron, **A. Hamann**, H. von Boehmer, and J. Huehn. 2008. DNA methylation controls foxp3 gene expression. *Eur J Imm* 38:1654-1663.

Doebis, C., K. Siegmund, C. Loddenkemper, J. B. Lowe, A. C. Issekutz, **A. Hamann**, J. Huehn, and U. Syrbe. 2008. Cellular players and role of selectin ligands in leukocyte recruitment in a T-cell-initiated delayed-type hypersensitivity reaction. *Am J Pathol* 173:1067-1076.

Baron U, Floess S, Wiczorek G, Baumann K, Grützkau A, Dong J, Thiel A, Boeld TJ, Hoffmann P, Edinger M, Türbachova I, **Hamann A**, Olek S, Huehn J. 2007. DNA demethylation in the human FOXP3 locus discriminates regulatory T cells from activated FOXP3(+) conventional T cells. *Eur J Immunol. Sep;37(9):2378-89. IP: 4,8*

Floess, S., Freyer J., Siewert, C., Baron, Olek, U., S., Polansky, J., Schlawe, K., Chang, H.-D., Bopp, T., Schmitt, E., Klein-Hessling, S., Serfling, E., **Hamann, A.**, and Huehn, J. 2007. Epigenetic control of the foxp3 locus in regulatory T cells. PLOS Biology 5:e38 IP: 14,1

Menning A, Höpken UE, Siegmund K, Lipp M, **Hamann A**, Huehn J. 2007. Distinctive role of CCR7 in migration and functional activity of naive- and effector/memory-like Treg subsets. Eur J Immunol. Jun;37(6):1575-83. IP: 4,8

Siewert C, Menning A, Dudda J, Siegmund K, Lauer U, Floess S, Campbell DJ, **Hamann A**, Huehn J. 2007. Induction of organ-selective CD4+ regulatory T cell homing. Eur J Immunol Apr;37(4):978-89. IP: 4,8

Siegmund K, Feuerer M, Siewert C, Ghani S, Haubold U, Dankof A, Krenn V, Schön MP, Scheffold A, Lowe JB, **Hamann A**, Syrbe U, Huehn J. 2005. Migration matters: regulatory T-cell compartmentalization determines suppressive activity in vivo. Blood. Nov 1;106(9):3097-104. IP: 10,4

Huehn, J., Siegmund, K., Lehmann, J.C., Siewert, C., Haubold, U., Feuerer, M., Debes G.F., Lauber J., Frey, O., Przybylski, G.K., Niesner U., de la Rosa, M., Schmidt, C.A., Bräuer, R., Buer, J., Scheffold, A., **Hamann A**. 2004. Developmental stage, phenotype, and migration distinguish naïve- and effector/memory like-CD4+ T regulatory cells. J Exp Med. 199: 303-313 IP: 14,4

Drittmittelprojekte:

Im RCIS durchgeführt (seit Januar 2008):

BMBF Verbundantrag „Biological tolerance-inducing agents to selectively suppress harmful immunoreactivity“ (Hamann)

DFG SFB 650 TP1: Induction of Foxp3+ Tregs (Hamann)

Weitere Drittmittelprojekte der AG Hamann:

DFG	SFB 633	B1: Mukosa and homing/differentiation of T cells	Hamann
DFG	Einzel	Molekulare Grundlagen der Regulation der P-Selektin-Ligand-Expression auf T-Lymphozyten	Syrbe/Hamann
TSB	Verbund	Etablierung epigenetischer Marker in der Immun- und Krebsdiagnostik	Hamann
BMBF	Verbund	CIPP: TP4: Pan-Selektin Antagonist in Psoriasis	Hamann

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hanski
Charite Campus Benjamin Franklin
Department of Gastroenterology
Hindenburgdamm 30
1200 Berlin
FAX: 0049-30-8445-4582
TEL: 0049-30-8445-4522
christoph.hanski@charite.de

Genutzte Räume im TDH:

E10, E13, 102

Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter:

Marie Luise Hanski, Britta Jebautzke, Santosh Krishna Subramanian, Bhavesh Choudhary, Roser Peiro, Christoph Hanski.

AG Homepage:

http://www.charite.de/gastro/workgroups/ag_hanski/index.htm

Forschungsfeld/Fragestellungen:**1. Etablierung der Kriterien zur Wahl der Responder auf Chemotherapie des Kolonkarzinoms: molekulare Mechanismen der Wirkung von 5-Fluorouracil und Irinotecan**

Nur etwa 30% der Patienten mit Kolonkarzinom sprechen auf die gegenwärtig verwendete Chemotherapie an. Das Ansprechen hängt von der Zusammensetzung der molekularen Läsionen des jeweiligen Tumors ab. Wir untersuchen den Einfluß von zwei in Kolonkarzinomen häufigen und schnell nachweisbaren Läsionen, den Mutationen im p53 Gen und im hMLH1 Gen (das für eine Komponente des *mismatch* Reparatursystems kodiert), auf das Ansprechen auf zwei zur Zeit in der Klinik als *first line* verwendete Chemotherapeutika, 5-Fluorouracil bzw. Irinotecan. Die Untersuchungen werden sowohl in isogenen Zelllinienpaaren als auch im Nacktmausmodell durchgeführt, wobei das makroskopische Ansprechen (Zellzahl, Tumorgröße) mit den zellulären Prozessen (Apoptose, Arrest, Seneszenz) und der Genexpression (Affymetrix Arrays) in Zusammenhang gebracht wird. Das Ziel ist es, die bisher kontrovers diskutierte Rolle der beiden Läsionen bei der Antwort auf die beiden Chemotherapeutika zu klären und die Mechanismen der Antwort in Abhängigkeit von der jeweiligen Läsion aufzuklären (5). Insbesondere wird die Rolle der nichtapoptotischen Prozesse (langfristiger Arrest, Seneszenz), die nach unseren Befunden durch das *mismatch* Reparatursystem beeinflusst werden (2) und für das Ansprechen entscheidend sein können, untersucht. Das langfristige Ziel ist es, die prädiktiven Algorithmen zum Ansprechen von Patienten mit p53- bzw. *mismatch* Reparatur-Defekten zu formulieren.

2. Mechanismus der präventiven Wirkung von Ursodesoxycholsäure (UDCA) bei ulzerativer Kolitis. Potenzial der unmittelbaren klinischen Anwendung.

Patienten mit ulzerativer Kolitis stellen ein definiertes Kollektiv mit einem signifikant höheren Kolonkarzinomrisiko als die Gesamtbevölkerung dar. Die Prävention der Kolonkarzinogenese bei diesen Patienten könnte die Dysplasieentwicklung und die nachfolgende Darmresektion vermeiden lassen. Wir haben im Mausmodell der Kolitis (Dextransulfat-induzierte chronische

Kolitis) gezeigt, dass die kolitisbedingte Kolonkarzinogenese durch Behandlung mit UDCA inhibiert werden kann (6).

In einem Nachfolgeprojekt wird die Wirksamkeit und der molekulare Mechanismus der Chemoprävention *in vivo* im Detail untersucht. Der Wirkungsmechanismus wird durch die Analyse des UDCA-induzierten transkriptionellen Profils mittels Oligonukleotidarrays untersucht. Das etablierte Modell gestattet auch die Rolle der immunmodulatorischen Wirkung der UDCA bei der Chemoprävention zu untersuchen. Da Patienten mit ulzerativer Kolitis in der Regel mit 5-ASA behandelt werden, soll in einem zweiten Projekt die Wirksamkeit der UDCA unter der 5-ASA Therapie im Mausmodell getestet und die Zielgene von 5-ASA sowie der Kombination 5-ASA+UDCA identifiziert werden. Da sowohl UDCA als auch 5-ASA häufig verwendete Therapeutika mit geringen Nebenwirkungen sind, könnten die Erkenntnisse zur präventiven Behandlung der Patienten mit chronischer Kolitis genutzt werden.

Gemeinsame Geräte und Spezialtechniken:

Kühlzentrifugen, Ultrazentrifuge, Cold Lab, PCR Geräte, ELISA-reader, UV-Spektrometer, DNA Array Analyse, Kinase assays.

Publikationen

1. Mann, B. et al. Target genes of β -catenin-Tcell factor/lymphoid-enhancer-factor signaling in human colorectal carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1603-1608, (1999). IP 10,26
2. Magrini, R. et al. Cellular effects of CPT-11 on colon carcinoma cells: dependence on p53 and hMLH1 status. *Int J Cancer*, 101: 23-31, 2002. IP 4,056
3. Bhonde, M. R. et al. Equivalent effect of DNA damage-induced apoptotic cell death or long-term cell cycle arrest on colon carcinoma cell proliferation and tumour growth. *Oncogene*, 25: 165-175, 2006. IP 6,872
4. Bhonde, M. R. et al. The broad-range cyclin-dependent kinase inhibitor UCN-01 induces apoptosis in colon carcinoma cells through transcriptional suppression of the Bcl-x(L) protein. *Oncogene*, 24: 148-156, 2005. IP 6,318
5. Bhonde, M. R. et al. DNA damage-induced expression of p53 suppresses mitotic checkpoint kinase hMps1: the lack of this suppression in p53^{mut} cells contributes to apoptosis. *J Biol Chem*, 281: 8675-8685, 2006. IP 5,808
6. Loddenkemper, C. et al. Prevention of colitis-associated carcinogenesis in a mouse model by diet supplementation with ursodeoxycholic acid. *Int J Cancer*, 118: 2750-2757, 2006. IP 4,7
7. Bhonde MR, Hanski ML, Stehr J, Jebautzke B, Peiró-Jordán R, Fechner H, Yokoyama KK, Lin WC, Zeitz M M, Hanski C. Mismatch repair system decreases cell survival by stabilizing the tetraploid G1 arrest in response to SN-38. *Int J Cancer*. 2009 Sep 8. [Epub ahead of print]

Drittmittelgeförderte Projekte:

1. Influence of MMR status on the cytotoxicity and mechanism of action of 5-FU in colon carcinoma cells. DFG 2007-2008
2. Rolle von MMR bei der Antwort auf Irinotecan. Braun Stiftung 2006-2007
3. Molekulare Mechanismen der Inhibition der kolitisbedingten murinen Kolonkarzinogenese mittels Ursodesoxycholsäure (UDCA). DFG 2007-2009
4. Prävention der Kolitis-bedingten Kolonkarzinogenese im Mausmodell mit UDCA und 5-ASA: Bestimmung der Wirksamkeit und der Zielgene. Monika Kutzner Stiftung 2007-

**Arbeitsgruppe Tumorimmunologie,
Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Charité, CBF****Beteiligte Wissenschaftler:**

Dr. Anne Letsch
Prof. Dr. Ulrich Keilholz
Dr. Antonia Busse (wissenschaftliche Mitarbeiterin Teilprojekt II und III)
Dr. Sebastian Ochsenreither (wissenschaftlicher Mitarbeiter Teilprojekt I und II)
Maren Knödler (wissenschaftliche Mitarbeiterin Teilprojekt I und II)
Kaja Zimmermann (wissenschaftliche Mitarbeiterin Teilprojekt I und II)
David Stather (wissenschaftlicher Doktorand Teilprojekt IV)
Marcel Völker (studentische Hilfskraft Teilprojekt IV)

Ansprechpartner:**Dr. Anne Letsch**

Charité Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie
und Onkologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030/8445-4576 / 4714
Fax: 030/8445-4552
anne.letsch@charite.de

Genutzte Räume:

Raum 202

Forschungsgebiet:

Der Schwerpunkt liegt auf dem Gebiet der Tumorimmunologie und der Entwicklung von Tumorvakzinen in klinischen Studien und translationalen Forschungsprogrammen mit dem Ziel des Einsatzes für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung, minimaler Resterkrankung und adjuvant.

Durchführung mehrerer klinischer Studien mit Vakzinierungen mit unterschiedlichen Tumorpeptiden in Kombination mit den Adjuvantien GM-CSF und dem Helferprotein KLH bei Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren und Leukämie.

- Detailliertes immunologisches Monitoring dieser Studien:
 - T-Zell-Monitoring mit funktioneller und phänotypischer Charakterisierung im peripheren Blut, Knochenmark und falls möglich im Tumorkompartiment
 - Analyse des T-Zellrezeptor-Repertoires Vakzine-induzierter T-Zellen
 - Analyse regulatorischer Zellelemente
 - Analyse Vakzine-induzierter Antikörper-Antworten
 - Detaillierte Analysen der Tumor-/ Leukämiezellen und Identifizierung potentieller Resistenzmechanismen
- Analyse spontaner Tumor-/ Leukämie-spezifischer T-Zell-Antworten
- Identifizierung neuer Tumor- und Leukämie-assoziierter Antigene
- Charakterisierung von Tumor-/Leukämie- und Virus-spezifischen T-Zellantworten in verschiedenen Kompartimenten (z.B. peripheres Blut vs. Knochenmark, peripheres Blut vs. Tumor)

Darstellung der Forschungsprojekte, die in den Räumen der RCIS bearbeitet werden:

I. Randomisierte Multizenter-Vakzinierungsstudie mit WT-1-Peptid, KLH und GM-CSF zur Remissionserhaltung bei Patienten mit AML

Fragestellung /Hintergrund:

In der bisherigen durch die Carreras-Stiftung geförderten klinischen Phase II-Studie konnten wir zeigen, dass eine Vakzinierung mit dem HLA-A2-bindenden WT1-Peptid bei Patienten mit AML sicher durchgeführt werden kann, trotz Präsenz der Leukämie bei den meisten Patienten eine T-Zell-Antwort induziert, und klinisch relevante Aktivität hat. Dies ist die Voraussetzung für den nächsten Schritt, die Vakzine in kontrollierter Form in der adjuvanten Behandlung bei Hochrisikopatienten zu testen und zu prüfen, ob die Rezidivrate bei Patienten mit AML durch Vakzinierung mit WT1 signifikant gesenkt werden kann. Primäres Studienziel ist innerhalb des 1. Jahres nach Chemotherapie die Rezidivrate von 50% in der Kontrollgruppe auf unter 30% in der Vakzinegruppe zu senken. Sekundäre Studienziele sind Toxizität der Behandlung, Zeit zur Progression, Gesamtüberleben, Bestimmung der Rate der Patienten mit T-Zell-Antwort, Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen Immunantwort und Rezidivrate und Bedeutung erhöhter WT1-mRNA-Konzentration als prognostischer Marker. An dieser Studie werden sich 8 Zentren beteiligen und die Rekrutierung von insgesamt 122 Patienten ist in 1 1/2 Jahren geplant.

II. EU-Projekt: Vakzinierungsstudie mit WT-1-Peptid, KLH und GM-CSF bei Patienten mit soliden Tumoren:

Fragestellung /Hintergrund:

WT1-basierte Vakzinierungen haben überraschende klinische und immunologische Effektivität bei Patienten mit AML gezeigt. WT-1 ist auch in einer Vielzahl von Karzinomen überexprimiert und spielt dort, ähnlich wie bei der AML, als Transkriptionsfaktor eine essentielle Rolle für die Proliferation von Tumorzellen. Diese Studie hat daher das Ziel Erfahrungen bei Patienten mit AML auf Tumorpatienten zu übertragen. Ziele dieser Phase-IIa-Studie bei 50 HLA-A2 positiven Patienten mit soliden Tumoren sind die Analyse der Immunologischen Effektivität, der Toxizität und der Klinischen Antwort.

III. EU-Projekt: Analyse der Transkriptionsfaktoren PAX2 und PAX8 als potentielle Zielstrukturen für Vakzinierungen:

Fragestellung /Hintergrund:

PAX2 und PAX8 scheinen in einer Vielzahl von Tumorzellen an der Hochregulation von WT1 beteiligt zu sein. Mit Hilfe von siRNAs soll die Relevanz beider Transkriptionsfaktoren für die Proliferation von Tumorzellen analysiert werden. Spontane T-Zellantworten gegen diese Transkriptionsfaktoren sollen analysiert und potentielle damit assoziierte Autoimmunmechanismen ausgeschlossen werden. Dazu ist es notwendig T-Zell-Epitope vorherzusagen und PBMCs von Tumorpatienten und Gesunden bezüglich T-Zell-Antworten gegen diese Epitope mittels Durchfluss-Zytometrie zu screenen. Sollten die vorhergesagten Epitope tatsächlich prozessiert und von T-Zellen erkannt werden, sollen T-Zell-Linien generiert und auf deren Fähigkeit getestet werden relevante Tumorzellen zu lysieren.

IV. Identifizierung der Prävalenz möglicher Immun-Resistenzmechanismen akuter Leukämien sowie potentieller T-Zell-Defekte im Kontext von Vakzinestrategien mit dem Wilms Tumorgen-1 (WT1).

Fragestellung /Hintergrund:

Ergebnisse einer aktuellen klinischen Phase I/II-Studie mit einem WT1.A2.1-Peptid bei Patienten mit rezidivierter AML zeigen eine hohe Immunogenität mit der Induktion spezifischer T-Zellen bei 70% der Patienten und Hinweise für klinische Effizienz. Bislang fehlen jedoch systematische Untersuchungen zu der Frage, mit welcher Effizienz Leukämieblasten von WT1-spezifischen zytotoxischen T-Zellen (CTL) zerstört werden und welche Charakteristika der Blasten diese Effizienz beeinflussen. Zudem ist wenig über die potentielle Suppression der WT1-spezifischen T-Zellen durch die Leukämie bekannt. Zudem sollen Vakzine-induzierte WT1-spezifische T-Zellen aus peripherem Blut (PB) und Knochenmark (KM) phänotypisch und funktionell charakterisiert werden. Besondere Berücksichtigung sollen dabei immun-regulatorische Moleküle sowie das Vorliegen regulatorischer Zellelemente und deren potentiell unterschiedliche Ausprägung im PB und KM finden.

Da bislang nur erste preliminäre Ergebnisse Vorliegen, kann an dieser Stelle zu „Key Results“ und Perspektiven noch keine Aussage getroffen werden.

Publikationen:

Na IK, Busse A, Scheibenbogen C, Ghadjar P, Coupland SE, **Letsch A**, Loddenkemper C, Stroux A, Bauer S, Thiel E, **Keilholz U** (2008). Identification of truncated chemokine receptor 7 in human colorectal cancer unable to localize to the cell surface and unreactive to external ligands. *Int J Cancer* 123:1565-72. IP: 4,6

Eggermont AM, Suci S, Santinami M, Testori A, Kruit WH, Marsden J, Punt CJ, Salès F, Gore M, Mackie R, Kusic Z, Dummer R, Hauschild A, Musat E, Spatz A, **Keilholz U**; for the EORTC Melanoma Group (2008). Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. *Lancet* 12;372:117-126. IP: 28,6

Letsch A, Knoedler M, Na IK, Kern F, Asemissen AM, **Keilholz U**, Loesch M, Thiel E, Volk HD, Scheibenbogen C (2007). CMV-specific central memory T cells reside in bone marrow. *Eur J Immunol* 37:3063-8. IP: 4,7

Ghadjar P, Coupland SE, Na IK, Noutsias M, **Letsch A**, Stroux A, Bauer S, Buhr HJ, Thiel E, Scheibenbogen C, **Keilholz U** (2006). Chemokine receptor CCR6 expression level and liver metastases in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 24; 1910-1916. IP: 13,8

Asemissen AM, Scheibenbogen C, **Letsch A**, Hellstrand K, Thoren F, Gehlsen K, Schmittel A, Thiel E, **Keilholz U** (2005). Addition of histamine to IL-2 treatment augments type 1 T-cell responses in patients with melanoma in vivo: immunologic results from a randomized clinical trial of IL-2 with or without histamine (MP 104). *Clin Cancer Res.* 11:290-7. IP: 5,6

Letsch A, **Keilholz U**, Fluck M, Nagorsen D, Asemissen AM, Schmittel A, Thiel E, Scheibenbogen C (2005). Peptide vaccination after repeated resection of metastases can induce a prolonged relapse-free interval in melanoma patients. *Int J Cancer* Jan 114:936-941. IP: 4,4

Förderung der Arbeiten durch:

- I. Deutsche José-Carreras-Leukämie-Stiftung
- II. und III. EU-Projekt „Cancer Immunology and Immunotherapy“
- IV. Rahel-Hirsch-Habilitations-Stipendium der Charité

Kooperationen:

1. AG Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen, Med. Immunologie, Charité CCM
2. AG. PD Dr. Andreas Thiel, DRFZ
3. AG Dr. Jens Geginat, DRFZ
4. AG PD. Dr. Ralf Ignatius, Mikrobiologie, Charité CBF
5. Prof. Stevanovic, und Prof. Rammensee, Tübingen
6. Prof. Ehninger/Prof. Bornhäuser, Hämatologie/Onkologie Universität Dresden
7. Prof. Reinhard Andreesen/ Prof. Andreas Mackensen, Med. Klinik, Hämatologie/Onkologie, Universität Regensburg
8. Prof. Ch. Junghanß, Med. Klinik, Hämatologie/Onkologie. Universität Rostock
9. PD Dr. Florian Weissinger, Med. Klinik II, Universität Würzburg
10. Prof. Lorenz Trümper/ Prof. G. Wulf, Med. Klinik, Hämatologie/Onkologie, Universität Göttingen
11. PD Dr. Ulrich Mahlke, Med. Klinik und Poliklinik, Hämatologie/Onkologie, Universität Heidelberg
12. PD Dr. Mathias Zeis, Hämatologie, Krankenhaus Sankt Georg Hamburg
13. Prof. Haruo Sugiyama, Universität von Osaka, Japan

Arbeitsgruppenleiterin:

PD Dr. med. Katja Klugewitz
CC10
Gastroenterologie/Infektiologie/Rheumatologie
Charité Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
Telefon: 030-8445-4026
Telefax: 030-8445-4017
E-Mail: katja.klugewitz@charite.de, klugewitz@drfz.de

Genutzte Räume:

Karl-Landsteiner-Haus, 3.OG
Raum-Nr. 312, 316, 323

Mitarbeiter/innen:

Dipl. Biochem. Katrin Neumann
Dipl. Biol. Nils Kruse
Dipl. Biol. Anne Flach
Dipl. Apothekerin Marlies Broy
Diplomandin Mareen Buchmann
Stud. Med. Enver Tahir
Stud. Med. Katja Wechsung

AG-Photo:**Forschungsfelder:****1) Antigen-abhängige Adhäsion, Transmigration und Rekrutierung von CD4⁺ T-Zellen in die Leber**

Die Rekrutierung von T-Zellen spielt eine entscheidende Rolle für die Kompartimentalisierung des Immunsystems: Antigenpräsentation und Aktivierung finden in sekundären lymphatischen Organen statt, im entzündlich veränderten Gewebe werden Effektorfunktionen ausgeübt. In der Mukosa, und vermutlich auch in der Leber, werden immunmodulatorische Vorgänge vermittelt. Da die Einwanderung in die Leber damit eine Voraussetzung für konsekutive Modulation darstellt, befasst sich ein im RCIS bearbeitetes

Projekt mit der antigen-abhängigen Rekrutierung verschiedener CD4⁺ T-Zellpopulationen *in vivo*. Ergänzend wird in diesem Zusammenhang im *in vitro* Modell der Frage nachgegangen, ob Zellen antigen-abhängig stärker an Lebersinusendothelzellen adhären und das zu einer verstärkten Transmigration über das Endothel führt und inwieweit Transmigration sogar zur Modulation der T-Zellfunktion beiträgt.

Eigene Publikationen zum Thema:

- 1) Klugewitz, K., Topp, S.A., Dahmen, U., Kaiser, T., Sommer, S., Kury, E. and Hamann, A. (2002) Differentiation-dependent and subset-specific recruitment of T-helper cells into the murine liver. *Hepatology* 35:568-78.
- 2) Klugewitz, K., Adams, D.H., Emoto, M., Eulenburg, K., Hamann, A. (2004) The composition of intrahepatic lymphocytes: shaped by selective recruitment? *Trends Immunol* 25:590-94.
- 3) Bertolino, P., Schrage, A., Bowen, D.G., Klugewitz, K., Ghani, S., Eulenburg, K., Holz, L., Hogg, N., McCaughan, G.W., Hamann, A. (2005) Early intrahepatic antigen-specific retention of naive CD8⁺ T cells is predominantly ICAM-1/LFA-1 dependent in mice. *Hepatology* 42(5):1063-71.

2) Chemokinpräsentation durch Lebersinusendothelzellen: ein potientes therapeutisches *Target* für hepatische Entzündungen?

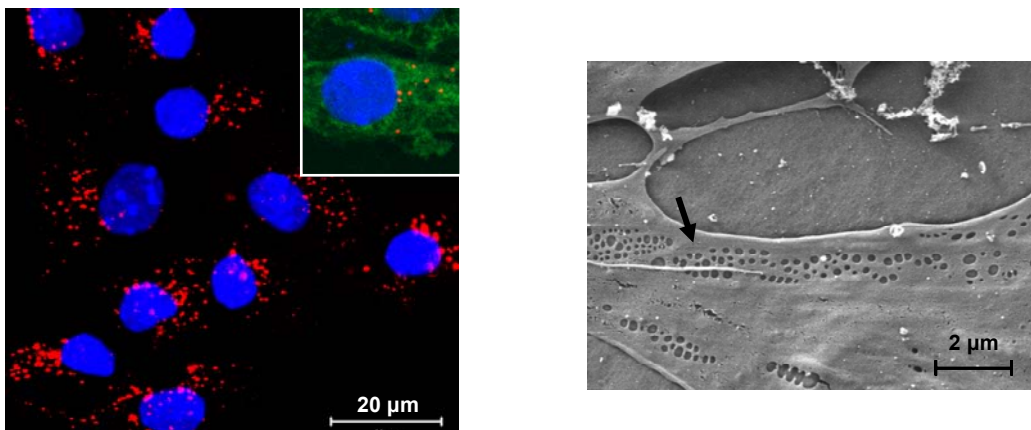


Abbildung 1: CXCL12 in Lebersinusendothelzellen, rasterelektronenmikroskopisches Bild einer Lebersinusendothelzelle

Wir konnten zeigen, dass im Gegensatz zu anderen Endothelien Lebersinusendothelzellen die biologische Wirkung der Chemokine CXCL9 und CXCL12 steigern, indem sie die Chemokine von basolateral aufnehmen und apikal präsentieren. Die Chemokine werden dabei über den Clathrin-vermittelten Weg transportiert, wie durch Inhibitionsexperimente gezeigt wurde. In einem darauf aufbauenden Projekt klären wir nun, welche molekularen Mechanismen (z.B. Chemokinrezeptoren) für die basolaterale Aufnahme und die apikale Präsentation verantwortlich sind. Darüber hinaus wollen wir wissen, welche Bedeutung die endotheliale Chemokinpräsentation *in vivo* für die Induktion einer hepatischen Entzündung hat und ob sich hieraus therapeutische Zielstrukturen ableiten lassen.

Eigene Publikationen zum Thema:

- 1) Schrage, A., Loddenkemper, C., Erben, U., Lauer, U., Hausdorf, G., Jungblut, P.R., Johnson, J., Knolle, P.A., Zeitz, M., Hamann, A., Klugewitz, K. (2008) Murine CD146 is widely expressed on endothelial cells and is recognized by the monoclonal antibody ME-9F1. *Histochem Cell Biol* 129(4):441-51.
- 2) Schrage, A., Wechsung, K., Neumann, K., Schumann, M., Schulzke, J.D., Engelhardt, B., Zeitz, M., Hamann, A., Klugewitz, K. (2008) Enhanced T cell transmigration across murine liver sinusoidal endothelium is mediated by transcytosis and surface presentation of chemokines. *Hepatology* 48(4):1262-72.

3) Induktion CD25⁻ FoxP3⁻ regulatorischer CD4⁺ T-Zellen durch Lebersinusendothelzellen

Nach adoptivem Transfer von Th1- und Th2-Zellen und tolerogener, intravenöser Antigenapplikation erfolgte nach einer Expansionsphase eine Zunahme apoptotischer Zellen in der Leber, was für eine intrahepatische Deletion spricht. Ausgehend von diesen Beobachtungen und vor dem Hintergrund, dass Antigene aus dem Gastrointestinaltrakt über die Pfortader die Leber erreichen, untersuchen wir in einem weiteren Projekt, ob die MHCII-vermittelte Antigenpräsentation wichtig ist für die Induktion oraler Toleranz. Erste Ergebnisse lassen vermuten, dass die Leber antigen-erfahrene Zellen modulieren kann.

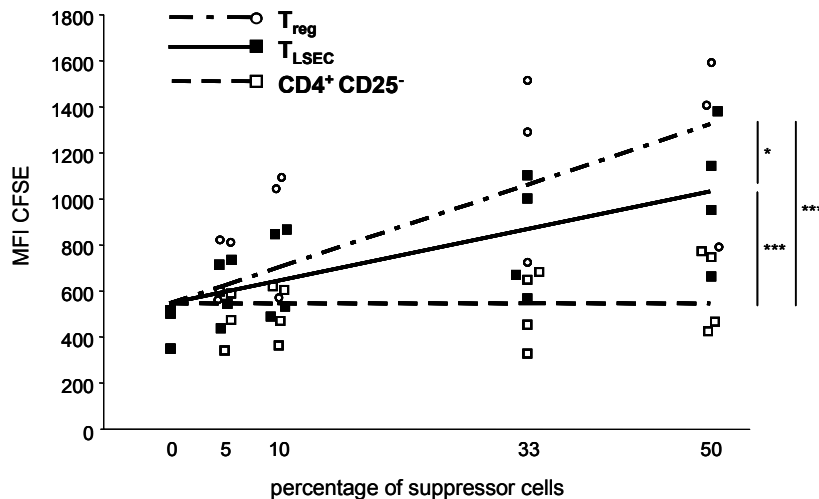


Abbildung 2: Suppression der Proliferation naiver CD4⁺ T-Zellen durch T_{LSEC} *in vitro*.

In einem Modell der Knochenmarkstransplantation an der Maus konnten wir zeigen, dass LSEC auch in Abwesenheit professioneller APC in der Lage sind, CD4⁺ T-Zellen zu primen. Dieses *priming* induziert bei naiven CD4⁺ T-Zellen jedoch keine Produktion von pro- bzw. anti-inflammatorischen Effektorzytokinen. Es entsteht stattdessen der Phänotyp einer CD25⁻ FoxP3⁻ regulatorischen T-Zelle (T_{LSEC}), die *in vitro* die Proliferation naiver CD4⁺ T-Zellen inhibiert und *in vivo* eine T-Zellabhängige, OVA-spezifische Hepatitis supprimiert.

Wir gehen aktuell der Frage nach, auf welche Weise T_{LSEC} ihre regulatorische Funktion ausüben. Erste Ergebnisse legen nahe, dass der Effekt Zell-Zellkontaktabhängig ist, aber weder IL-10 noch TGFβ involviert sind. Darüber hinaus klären wir, durch welche Mechanismen LSEC nicht-klassische T_{reg} induzieren können.

T_{LSEC} exprimieren typische Homing-Moleküle für den Darm (α₄β₇) und wandern auch verstärkt in den Darm und die mesenterialen Lymphknoten ein. Wir wollen perspektivisch untersuchen, ob T_{LSEC} auch eine Wirkung im Darm besitzen und welche molekularen Mechanismen für die Induktion dieses Phänotypes verantwortlich sind.

Eigene Publikationen zum Thema:

- 1) Klugewitz K., Blumenthal-Barby, F., Schrage, A., Knolle, P.A., Hamann A. and Crispe I. N. (2002) Immunomodulatory effects of the liver: Deletion of activated CD4⁺ effector cells and suppression of IFNγ-producing cells after intravenous protein immunization. *J Immunol* 169:2407-13.
- 2) Blumenthal-Barby, F., Eulenburg, K., Schrage, A., Zeitz, M., Hamann, A., Klugewitz, K. (2008) *In vivo* modulation of antigen-experienced cells in response to high-dose oral antigen: deletion but no evidence for alterations in the cytokine phenotype. *Int Immunol* 20(7):893-900.
- 3) Blumenthal-Barby, F., Schrage, A.; Eulenburg, K., Zeitz, M., Hamann, A., Klugewitz, K. (2008) Sustained delayed-type hypersensitivity reaction after *in vivo* priming but successful induction of unresponsiveness after adoptive transfer of CD4⁺ effector T cells. *Cell Immunol* 253(1-2):110-5.

AG Chronobiologie – Institut für Medizinische Immunologie**Arbeitsgruppenleiter:**

Univ. Prof. Dr. Achim Kramer
 Laboratory of Chronobiology
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Hessische Str. 3-4
 D-10115 Berlin, Germany

Tel +49-(0)30-450 524263
 Fax +49-(0)30-450 524942
achim.kramer@charite.de
<http://www.achim-kramer-lab.de/>

**Genutzte Räume:**

Hessische Str. 3-4, 10115 Berlin:
 04010, 04011, 04013, 04016, 05007*, 05013, 05019, 05001*, 05002*, 05003*, 05004*,
 05004a*, 05008*, 05009*, 05010*, 05011*, 05012, 02019*
 (* = gemeinsame Nutzung mit AG Volkmer, bzw. Multi-User-Nutzung)

Mitarbeiter:

Dr. Ute Abraham, Astrid Grudziecki, Annette Hayungs, Jeannine Mazuch, Dr. Bert Maier,
 Maike Mette-Thaben Dr. Rupert Öllinger, Dr. Silke Reischl, Manjana Saleh, Katja
 Schellenberg, Dr. Mathias Teschke, Thomas Wallach, Sabrina Wendt

Homepage:

<http://www.achim-kramer-lab.de/>

Forschungsfeld:

Unsere Arbeitsgruppe befasst sich mit den molekularen Grundlagen des circadianen Systems von Säugern und dessen Auswirkung auf physiologische und Verhaltensprozesse. Dabei studieren wir unter anderem die Regulation intrazellulärer Prozesse (mit live cell imaging Techniken), die molekulare circadiane Oszillationen generieren. Ein Schwerpunkt liegt hierbei auf posttranslationalen Mechanismen (z.B. Phosphorylierung), die die Dynamik circadianer Oszillationen und damit auch Physiologie und Verhalten entscheidend beeinflussen. Darüber hinaus führen wir einen genomweiten RNAi-basierten Screen durch, der darauf abzielt, bislang unbekannte Gene des circadianen Systems zu identifizieren. Über Kooperation mit theoretischen Biologen/Mathematikern entwickeln wir theoretische Konzepte zur Generierung molekularer Oszillationen und Synchronisierung von oszillierenden Systemen. Ein weiterer Schwerpunkt unserer Forschungen ist die Untersuchung der Funktion circadianer Uhren für Physiologie im Gehirn sowie in peripheren Organen. Neben Untersuchungen zu Synchronisation und Funktion der circadianen Uhr im olfaktorischen Bulbus studieren wir die Rolle der circadianen Uhr im Immunsystem.

Multi-User:

Quantitative PCR (ABI), Kryostat (Micron), LC-MS/MS (Waters)

Publikationen:

1. Maier B, Wendt S, Vanselow JT, Wallach T, Reischl S, Oehmke S, Schlosser A, Kramer A (2009) A large-scale functional RNAi screen reveals a role for CK2 in the mammalian circadian clock. **Genes & Dev** 23:708-718
2. Hennig S, Strauss HM, Vanselow K, Yildiz Ö, Schulze S, Arens J, Kramer A, Wolf E (2009) Structural and functional analyses of PAS domain interactions of the clock proteins *Drosophila* PERIOD and mouse PERIOD2. **PLoS Biol** 7:e1000094.
3. Chiu JC, Vanselow JT, Kramer A, Edery I (2008) The phospho-occupancy of an atypical SLIMB-binding site on PERIOD that is phosphorylated by DOUBLETIME controls the pace of the clock. **Genes & Dev** 22:1758-72
4. Brown SA, Kunz D, Dumas A, Westermarck PO, Vanselow K, Tilmann-Wahnschaffe A, Herzel H, Kramer A (2008) Molecular insights into human daily behaviour. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 105:1602-7. (IF 9.6, 2006)
5. Zhao W-N, Malinin N, Yang F-C, Staknis D, Gekakis N, Maier B, Reischl S, Kramer A, Weitz CJ (2007) CIPC is a mammalian circadian clock protein without invertebrate homologs. **Nature Cell Biol** 9:268-75 (IF 18.5, 2006)
6. Vanselow K, Vanselow JT, Westermarck PO, Reischl S, Maier B, Korte T, Herrmann A, Herzel H, Schlosser A, Kramer A (2006) Differential effects of PER2 phosphorylation: molecular basis for the human familial advanced sleep phase syndrome (FASPS). **Genes & Dev** 20:2660-2672 (IF 15.1, 2006)
7. Kramer A, Yang F-C, Snodgrass P, Li X-D, Scammel TE, Davis F, Weitz CJ (2001) Regulation of daily locomotor activity, sleep by hypothalamic EGF receptor signalling. **Science** 294:2511-2515 (IF 29.0, 2002)
8. Hoffmüller U, Knaute T, Hahn U, Höhne W, Schneider-Mergener J, Kramer A (2000) Evolutionary transition pathways for changing peptide ligand specificity and structure. **EMBO J** 19:4866-74 (IF 12.5, 2001)
9. Kramer A, Keitel T, Höhne W, Schneider-Mergener J (1997) Molecular basis of the binding promiscuity of an anti-p24 (HIV-1) monoclonal antibody. **Cell** 91:799-809 (IF 38.7, 1998)

Aktuelle drittmittelgeförderte Projekte:

DFG Emmy-Noether, SFB618/A4, SFB740/D2, FOR806/7, EU-IP EUCLOCK, BMBF ColoNet, DFG KLIFO 218

(alle Projekte werden im RCIS durchgeführt)

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. Christoph Loddenkemper
Charité Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030/8445-2964
Fax: 030/8445-4473
christoph.loddenkemper@charite.de

**Genutzte Räume:**

305 (Labor), 317 (Büro)

Mitarbeiter:

Dr. Ulrike Erben
Dr. Anja Kühl
Simone Spiekermann
Katja Blunert
Katja Grollich

Forschungsgebiet:

Die AG Loddenkemper beschäftigt sich mit der Entwicklung systematischer morphologischer Methoden zur Beurteilung mukosaler Entzündungsreaktionen und zur in-situ-Detektion definierter Zellpopulationen. Ein Schwerpunkt ist hierbei die zentrale systematische Bewertung pathologischer Veränderungen in verschiedenen Tiermodellen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED). Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit der CED-Modelle untereinander wurden im Rahmen des SFB 633 ‚Induktion und Modulation T-zellvermittelter Immunreaktionen im Gastrointestinaltrakt‘ einheitliche Scoring-Schemata entwickelt. Gleichzeitig steht ein breites methodisches Nachweisspektrum zur immunhistologischen Charakterisierung von murinen und humanen Zellen (z.B. Lymphozyten, Makrophagen, dendritische Zellen) sowie anatomischen Strukturen (z.B. Gefäße) u.a. in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie des CBF zur Verfügung.

Zusätzlich werden immunfluoreszenzoptische und immunhistochemische Methoden verwendet, um u. a. die Funktionalität, Aktivität, und Antigenpezifität sowie histologische Veränderungen zu erfassen. Ferner werden auf der Basis der Tetramertechnik immundominante Peptide bekannter Antigene charakterisiert und entsprechende Nachweisreagenzien entwickelt.

Die Methoden der in-situ-Detektion definierter Zellpopulationen können hoffentlich in der 2. Förderperiode im Rahmen eines Z-Projektes auch den Teilprojekten des SFB650 „Cellular approaches to a suppression of unwanted immune reactions“ zur Verfügung gestellt werden.

Multi-User-Geräte/-Techniken:

1. Rotations-Mikrotom
2. Cryostat

Ferner könnte für andere Arbeitsgruppen interessant sein:

1. Standardisierte Beurteilung pathologischer Veränderungen verschiedener Organe im Entzündungsgeschehen und die damit verbundene Nachweis-Methodik (klassische Immunhistochemie; Immunfluoreszenz in Einfach-, Doppel- und Mehrfachfärbungen incl. Tetramer-Färbung).
2. Unterstützung bei der Konstruktion, Expression und Reinigung rekombinanter Proteine z.B. von MHC/HLA-Tetrameren oder löslichen T-Zellrezeptoren.
3. Experimentelle Unterstützung bei verschiedenen Tiermodellen der Colitis (Maus, Ratte).

Publikationen:

1. Braig M, Lee S, **Loddenkemper C**, Rudolph C, Peters AH, Schlegelberger B, Stein H, Dorken B, Jenuwein T, Schmitt CA. Oncogene-induced senescence as an initial barrier in lymphoma development. *Nature* 2005; 436(7051):660-665. IF: 29.273
2. Lahl K, **Loddenkemper C**, Drouin C, Freyer J, Arnason J, Eberl G, Hamann A, Wagner H, Huehn J, Sparwasser T. 2007. Selective depletion of Foxp3+ regulatory T cells induces a scurfy-like disease. *J Exp Med* 204: 57-63. IF: 13.965
3. Willimsky G, Czeh M, **Loddenkemper C**, Gellermann J, Wust P, Stein H, Blankenstein T. Tumor immunogenicity, not tumor burden is the primary cause of general cytotoxic T cell unresponsiveness. *J Exp Med* 2008;205:1687-700. IF: 14.484
4. Niesner U, Albrecht I, Janke M, Doebis C, **Loddenkemper C**, Eulenburg K, Chang HD, Lexberg MH, Kreher S, Koeck J, Baumgrass R, Bonhagen K, Kamradt T, Enghard P, Humrich JY, Rutz S, Schulze-Topphoff U, Aktas O, Bartfeld S, Radbruch H, Baumgart DC, Duchmann R, Rudwaleit M, Haeupl T, Gitelman I, Krenn V, Gruen J, Sieper J, Zeitz M, Wiedenmann B, Zipp F, Hamann A, Janitz M, Scheffold A, Burmester GR, Radbruch A. Autoregulation of Th1-mediated inflammation by *twist1*. *J Exp Med* 2008;205:1889-901. IF: 14.484
5. **Kühl, A.A.**, Kakirman, H., Janotta, M., Dreher, S., Cremer, P., Pawlowski, N.N., **Loddenkemper, C.**, Heimesaat, M.M., **Grollich, K.**, Zeitz, M., Farkas, S., Hoffmann, J.C., Aggravation of Different Types of Experimental Colitis by Depletion or Adhesion Blockade of Neutrophils, *Gastroenterology* 2007;133:1882-92. IF: 12.457
6. **Erben U**, Thiel E, Bittroff-Leben A, Schoch C, Fichtner I, Dürkop H, Notter M. 2003. CS-1, a novel c-kithi+ acute myeloid leukemia cell line with dendritic cell differentiation capacity and absent immunogenicity. *Int J Cancer* 105: 232-40. IF: 4.700

Aktuelle Drittmittelgeförderte Projekte:

1. Histomorphologische Beurteilung und *in-situ* Analyse regulatorischer- und Effektorzellen; Loddenkemper, TP-Z3 SFB 650 ‚Zelluläre Ansätze zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen‘ (2009-2012)
2. Entwicklung systematischer morphologischer Methoden zur Beurteilung mukosaler Entzündungsreaktionen und zur *in-situ*-Detektion definierter Zellpopulationen; Zeitz, Stein, Loddenkemper, TP-Z1 SFB 633 ‚Induktion und Modulation T-zellvermittelter Immunreaktionen im Gastrointestinaltrakt‘ (2007/2-2011/1)
3. FoxO-Transkriptionsfaktoren als molekulares Therapieziel in B-Zell-Lymphomen, Wilhelm-Sander Stiftung 2009-2010 (Schmitt/Loddenkemper)

AG Systemimmunologie**Arbeitsgruppenleiterin:**

Dr. Michal Or-Guil,
Humboldt Universität zu Berlin
Institut für Biologie
Invalidenstraße 43
10115 Berlin
Telefon +49 30 2093-9105

**Standort:**

RCIS, Hessische Straße 3–4 ,
Raum 02-023
Telefon +49 30 450-524044

Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. Armin A. Weiser, Dr. rer. nat. Nicole Wittenbrink, Dipl.-Chem. Juliane Bongartz,
Dipl.-Phys. Johannes Eckstein, Dipl.-Biol. Victor Greiff, Mag. rer. nat. Atijeh Valai,
Dipl.-Phys. Tom Weber, Sylvia Uhlmann, Andreas Wolf.

Homepage: <http://sysimm.eu/>

Forschungsgebiet:

Hauptmerkmal der humoralen Immunantwort ist die Erhöhung der mittleren Affinität von Antikörpern als Folge der sogenannten Affinitätsreifung. Trotz intensiver Forschungsarbeit sind die Mechanismen, die zur Affinitätserhöhung führen, bislang nur wenig verstanden. Die Hauptinteressen unserer Arbeitsgruppe liegen in der Erforschung der Mikroevolution von B-Zellen in Keimzentren sowie der Charakterisierung des Antikörper-Repertoires und der Nutzung der Antikörper-Reaktivität im Blut für diagnostische Zwecke. Dazu machen wir Gebrauch von verschiedenen experimentellen Techniken (konfokale Mikroskopie, Multiparameter-Durchflusszytometrie, Hochdurchsatz-Affinitätsmessungen mit Peptid-Mikroarrays) in Kombination mit theoretischen Methoden (stochastische und deterministische Modellierung, maschinelles Lernen, Theorie optimaler Steuerung). Es werden zur Zeit folgende Themen bearbeitet:

- Vergleichende Analyse von B-Zell-Rezeptor-Sequenzen
- Analyse des Migrationsverhaltens von Keimzentrums-B-Zellen und Charakterisierung des B-Zell-Repertoires während der Immunantwort
- Klassifizierung von Antikörper-Repertoires mittels Peptid-Mikroarray-Bindungsstudien zur Diagnose von Krebserkrankungen und zur Prognose von Abstoßung und viraler Nephropathie bei Nierentransplantaten
- Datenanalyse und mathematische Modellierung zur Untersuchung der Affinität und Diversität von Antikörper-Repertoires

Detaillierte Informationen werden auf unserer Homepage (<http://sysimm.eu/>) zur Verfügung gestellt.

Multi-User Geräte:

Microarray Scanner GenePix 4200AL
Tecan HS 4800 Pro Hybridisierungsstation

Publikationen:

N. Wittenbrink, T. S. Weber, A. Klein, A. A. Weiser, W. Zuschmitter, M. Sibilja, J. Schuchhardt, **M. Or-Guil**: Broad volume distributions indicate non-synchronized growth and suggest sudden collapses of germinal center B cell populations, JI (accepted) [IF 6,0]

J. Bongartz, N. Bruni, **M. Or-Guil**: Epitope mapping using randomly generated peptide libraries, Methods Mol Biol. (2009)

M. Or-Guil, N. Wittenbrink, A. A. Weiser, J. Schuchhardt: Recirculation of germinal center B cells: a multilevel selection strategy for antibody maturation, Imm. Rev. (2007) [IF 11,8]

J. Bongartz, V. Tapia, M. Schutkowski, N. Bruni, A. Weiser, B. Ay, R. Volkmer, M. Or-Guil: Affinity Profiling Using the Peptide Microarray Technology: A Case Study, Anal. Biochem. (2007) [IF 3,1]

M. Or-Guil, A. A. Weiser, V. Tapia, A. Leichsenring, J. Schuchhardt, C. Frömmel, R. Volkmer-Engert: SPOT synthesis: Reliability of Array-Based Measurement of Peptide Binding Affinity, Anal. Biochem. (2005) [IF 3,1]

M. Bär, L. Brusch, **M. Or-Guil**: Mechanism for Spiral Wave Breakup in Excitable and Oscillatory Media, Phys. Rev. Lett. (2004) [IF 7,2]

M. Bär, **M. Or-Guil**: Alternative Scenarios of Spiral Breakup in a Reaction-Diffusion Model with Excitable and Oscillatory Dynamics, Phys. Rev. Lett. (1999) [IF 7,2]

Aktuelle Drittmittelgeförderte Projekte:

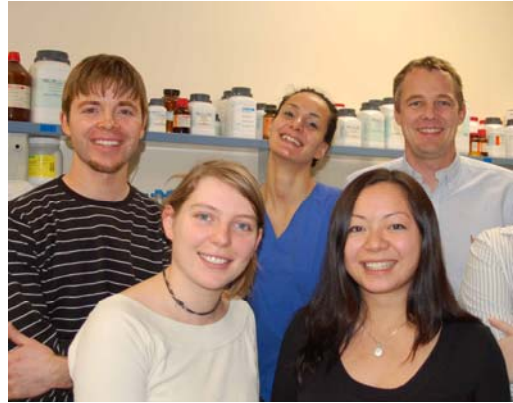
- Partner des SYSTHER Konsortiums – Systems Biology Tools for Cell Therapy and Drug Development (BMBF)
- Koordinator und Partner des NephroFIT-Konsortiums (IBB)

AG Arteriosklerose-Restenose**Arbeitsgruppenleiter:**

Herr PD. Dr. med. Klaus Pels
Charité - Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik II
Kardiologie und Pulmologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Tel.: +49-30-8445-2349

Email: klaus.pels@charite.de

**Genutzte Räume im Tibor-Diamantsteinhaus:**

R. 113 (1/2 Labor)

Mitarbeiter:

Frau Dipl.-Biol. Chantip Dang-Heine
Frau Diana Bösel (BTA)
Herr Jens Klinowski (Doktorand, Veterinärmediziner)
Frau Stefanie Utchil (Doktorandin, Humanmedizinerin)

Forschungsfeld:

Die koronare Restenose nach Herzkatheterintervention, und insbesondere die In-Stent-Restenose, stellt immer noch ein gravierendes klinisches und auch ein großes volkswirtschaftliches Problem dar. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit Jahren mit der Untersuchung der koronaren Restenose zugrunde liegenden Pathomechanismen und der Erforschung neuer Therapieoptionen im Großtiermodell des Schweines (lokale koronare Gen- und Strahlentherapie).

Thiazolidindione sind Substanzen, die klinisch zur Behandlung des Typ II Diabetes eingesetzt werden. Sie aktivieren den Transkriptionsfaktor „Peroxisome proliferator-activated receptor gamma“ (PPAR γ) und regulieren verschiedene Zielgene, die über die Blutzucker-Kontrolle hinaus in Lipidmetabolismus, Inflammation, Apoptose und Zellproliferation involviert sind. Aufgrund dieser Eigenschaften erscheint Rosiglitazon als ideale Substanz im Hinblick auf eine Stentbeschichtung zur Verhinderung von In-Stent-Restenosen oder sogenannten Spätkomplika­tion wie Thrombosebildung nach kathetergestützten Koronarinterventionen. Der lokale Einsatz dieser Substanz für diese Indikation ist bisher noch nicht untersucht worden, stellt somit ein viel versprechendes Novum dar und eröffnet Möglichkeiten für eine innovative, effiziente und kostengünstigere Therapie der koronaren Restenose und bildet somit die Grundlage einer Ratio für geplante klinische Studien.

Unsere Arbeitsgruppe untersucht inwieweit die lokale Applikation dieses PPAR γ -Liganden in einem präklinischen Schweinemodell die Restenoseformation nach Stentimplantation und auch die endotheliale Dysfunktion und Thrombusbildung zu späten Zeitpunkten nach Intervention beeinflusst und welche Mechanismen dieser möglichen Beeinflussung zu Grunde liegen. Ein weiterer Fokus liegt hierbei in der Untersuchung molekularbiologischer Veränderungen durch Genexpressionsanalysen und weiterführenden Untersuchung von neuen Targetgenen.

Multi-User-Geräte in Raum 113:

1. OLYMPUS System-Mikroskop BX51 mit digitaler Fotokamera und DP-SOFT Archivierungssoftware
2. Rotationsmikrotom HM 355 S, für Acrylharzschnitte
3. Eppendorf Mastercycler
4. Eppendorf Centrifuge 5403

Spezialtechniken:

1. Immunhistologische Färbung und Auswertung von in Harz eingebetteten Gefäßen
2. Primer-Design
3. Affymetrix Auswertung

Die 6 wichtigsten Publikationen:

- Pels, K.**, Labinaz, M., Hoffert, C., O'Brien, E.R.: Adventitial angiogenesis early after coronary angioplasty: Correlation with arterial remodelling, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Feb/1999, 19(2): 229-238 6,883
- Pels, K.**, Deiner, C., Coupland, S.E., Noutsias, M., Sutter, A.P., Schultheiss, H.P., Yla-Herttuala, S., Schwimmbeck, P.L.: Effect of adventitial VEGF₁₆₅ gene transfer on vascular thickening after coronary artery balloon injury, *Cardiovasc Res*, Dec/2003, 60(3): 664-672 5,826
- Deiner, C., Shagdarsuren, E., Schwimmbeck, P.L., Rosenthal, P., Loddenkemper, C., Rauch, U., Pauschinger, M., Dietz, R., Schultheiss, H.P., Dechend, R., **Pels, K.**: Nf-kappa b and AP-1 activation is associated with late lumen loss after porcine coronary angioplasty and antiproliferative beta-irradiation, *Cardiovasc Res*, Jul/2007, 75(1): 195-204 5,826
- Goldin-Lang, P.*, **Pels, K.***, Tran, Q.V., Szotowski, B., Wittchen, F., Antoniak, S., Willich, T., Witt, H., Hummel, M., Lenze, D., Poller, W., Schultheiss, H.P., Rauch, U.: Effect of ionizing radiation on cellular procoagulability and co-ordinated gene alterations, *Haematologica*, Aug/2007, 92(8): 1091-1098, *equal contribution 5,032
- Geller JC, Cassens S, Brosz M, Keil U, Bernarding J, Kropf S, Bierwirth RA, Lippmann-Grob B, Schultheiss HP, Schlüter K, **Pels K.**: Achievement of guideline-defined treatment goals in primary care: the German Coronary Risk Management (CoRiMa) study; *Eur H J*, Dec/2007, 28(24), 3051-3058. 7,341
- Pels K.**, Schwimmbeck P.L., Rosenthal P., Loddenkemper C., Dang-Heine C., Rauch U., Martens H., Schultheiss H.P., Dechend R., Deiner C.: Long-term clopidogrel administration following severe coronary injury reduces proliferation and inflammation via inhibition of nuclear factor-kappaB and activator protein 1 activation in pigs, *Eur J Clin Invest*. Mar/2009, 174-82, 39(3) 2,784

Aktuelle Drittmittelgeförderte Projekte:

Else-Kröner-Fresenius-Stiftung (P17/05//A69/04//F00): Pels, K: Einfluss systemischer und lokaler Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ) – Aktivierung auf die Pathomechanismen der Restenose/In-Stent-Restenose nach experimenteller Koronarintervention. 2006-2009. (*Durchführung im RCIS*).

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. med. Wolfgang Poller
Charité-Campus Benjamin Franklin
Medizinische Klinik II
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030-8445-2847
wolfgang.poller@charite.de

Genutzte Räume:

105 + 106 + 121 (nur Mitnutzung)

Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter:

Stefanie Krohn, Xiaomin Wang, Lennart Suckau, Sandra Pinkert, Juliane Tank, Leona Gilke

AG homepage :

www.sfb-transregio-19.de (Projekte A1 und C5)

Forschungsgebiet:

1. Anti-inflammatorische und anti-virale Therapie,
2. Inflammatorische und virale Kardiomyopathien Gentherapie,
3. therapeutische RNA Interferenz,
4. Herzinsuffizienz - Molekulare Pathogenese und Therapie

Spezialtechniken die für andere von Interesse sein könnten:

1. Gentransfertechnologien (adenovirale und AAV-basierte Vektoren, regulierbare Expressionssysteme)
2. RNA Interferenz in vitro und in vivo
3. microRNA Analysen und Assays
4. Kardiovaskuläre Primärzellkulturen

Publikationen:

1. Pinkert S, Westermann D, Wang X, Klingel K, Dörner A, Savvatis K, Gröbl T, Krohn S, Tschöpe C, Zeichhardt H, Kotsch K, Weitmann K, Hoffmann W, Schultheiss H-P, Spiller O, Poller W, Fechner H (2009). *Prevention of Cardiac Dysfunction in Acute Coxsackievirus B3 Cardiomyopathy by Inducible Expression of a Soluble Coxsackievirus-Adenovirus-Receptor*. Circulation, in press.
IF: 14.595

2. Lisewski U, Shi Y, Wrackmeyer U, Fischer R, Chen C, Schirdewan A, Jüttner R, Rathjen F, Poller W, Radke M, Gotthardt M (2008) *The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communication*. Journal of Experimental Medicine 205:2369-2379 (Epub 2008 Sep 15).
IF: 15.612

3. Shi Y §, Chen C §, Lisewski U, Wrackmeyer U, Radke M, Westermann D, Sauter M, Tschöpe C, Poller W, Klingel K, Gotthardt M (2008) *Cardiac deletion of the Coxsackievirus-Adenovirus-Receptor abolishes CVB3 infection and prevents myocarditis in vivo*. Journal of the American College of Cardiology, in press.
IF: 11.054

4. Suckau L, Fechner H, Chemaly E, Krohn S, Hadri L, Kockskämper J, Westermann D, Bisping E, Ly H, Wang X, Kawase Y, Chen J, Liang L, Sipo I, Vetter R, Weger S, Kurreck J, Erdmann V, Tschope C, Pieske B, Lebeche D, Schultheiss H-P, Hajjar R, Poller W (2009) *Chronic Cardiac-Targeted RNA Interference for the Treatment of Heart Failure Restores Cardiac Function and Reduces Pathological Hypertrophy*. Circulation 119: 1241-1252 (EPub 2009 Feb 23)

IF: 14.595

5. Skurk C, Wittchen F, Suckau L, Witt H, Noutsias M, Ungethüm U, Schultheiss H-P, Poller W (2008) *Description of a Local Cardiac Adiponectin System and its Deregulation in Dilated Cardiomyopathy*. European Heart Journal 29: 1168-1180 (Epub 2008 Apr 3).

IF: 7.924

6. Wittchen F, Suckau L, Witt H, Skurk C, Lassner D, Fechner H, Sipo I, Ungethüm U, Ruiz P, Pauschinger M, Tschöpe C, Rauch U, Kühl U, Schultheiss H-P, Poller W (2007) *Genomic Expression Profiling of Human Inflammatory Cardiomyopathy Suggests Novel Therapeutic Targets*. Journal of Molecular Medicine 85: 253-267 (EPub 2006 Nov 15)

IF 5.157

Listung aktueller Drittmittelgeförderter Projekte:

SFB Transregio 19, Teilprojekte A1 und C5

2. Förderperiode bewilligt, Laufzeit 2008/2 – 2012

AG Salama**Arbeitsgruppenleiter:**

Prof. Dr. Abdulgabar Salama
Institut für Transfusionsmedizin
Charité Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Tel: ++49 (0)30 553012
Fax: ++49 (0)30 553932
E-mail: abdulgabar.salama@charite.de

Genutzte Räume:

Hessische Str.: 3113-01-011/-12

Wissenschaftliche Mitarbeiter im Forschungshaus Hessische Straße:

Dr. Thilo Bartolmäs; Dipl. Bio. Gürkan Bal; Dipl. Ing. Julian Kamhieh-Milz, Salih Yürek
Tel. 450-565804, -565805

Homepage:

<http://www.trans.charite.de>

Forschungsgebiet:

Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), auch Autoimmunthrombozytopenie genannt ist eine Erkrankung, die durch einen beschleunigten Thrombozytenabbau charakterisiert ist. Bei knapp 60% der Patienten sind Autoantikörper gegen thrombozytäre Antigene nachweisbar. Der Grund für die Entstehung der Thrombozytopenie ist bislang unbekannt.

Hauptforschungsziel ist die Aufklärung der Pathomechanismen, die in der Autoimmunthrombozytopenie involviert sind. Forschungsschwerpunkte sind:

Redoxproteomics

Es gibt viele Hinweise, dass ein oxidativer Stress in der Pathophysiologie der ITP involviert ist. Freie Radikale können intrazelluläre Fehlregulationen verursachen und darüber hinaus die thrombozytäre Apoptose induzieren und somit die Lebenszeit von Thrombozyten in der Peripherie verkürzen. Des Weiteren können oxidativ-spezifische Neoepitope hervorrufen werden, die vom Immunsystem als Fremd erkannt werden und darüber hinaus zu einer B-Zell- und T-Zelldysregulation führen. Dadurch werden Autoantikörper gegen thrombozytäre Oberflächenproteine gebildet. Unser Forschungsziel ist die Identifizierung oxidations-spezifischer Proteinmodifikationen von intrazellulären sowie extrazellulären Proteinen.

Next Generation Sequencing

Eine genetische Komponente in der ITP kann nicht ausgeschlossen werden. Diesbezüglich wird das Transkriptom von ITP Patienten und Gesunden mit Hilfe des „Next Generation Sequencing“ sequenziert. Alle Transkripte werden in ihrer Gesamtheit quantitativ und qualitativ erfasst. Darüber hinaus sind das Auffinden seltener Transkripte, die Identifizierung bislang unbekannter Gene, die Erfassung von Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) sowie die Identifizierung von Spleißvarianten und Exon Junction möglich. Die

Sequenzierleistung ist dem des HUGO Projekt äquivalent. Die Daten werden in Form Online-Datenbank mit Sequenzinformation veröffentlicht. Die durch die Transkriptomsequenzierung erfassten Daten sind für alle thrombozyten-assoziierten Erkrankungen von großer Bedeutung.

Mikrovesikel

Herr Bal konnte im Rahmen seiner Doktorarbeit das Potential von Mikrovesikeln auf die Expansion und Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen zeigen. Aufbauend auf diese Ergebnisse soll die interzelluläre Kommunikation von Endothelzellen und Stammzellen untersucht werden.

BAFF

Herr Barakat konnte durch seine Forschungsarbeit der letzten zwei Jahre ein regulatives Potential von BAFF (B cell Activating Factor) auf die thrombozytäre Apoptose zeigen. Im Einklang mit der Literatur konnte Herr Barakat zeigen, dass die BAFF induzierte Signaltransduktion unabhängig von den drei bekannten Rezeptoren erfolgt. Ziel ist daher u.a. die Identifizierung eines weiteren BAFF Rezeptors. Ferner soll die Signalkaskade, die durch BAFF in Thrombozyten induziert wird, aufgeklärt werden. BAFF weist nach wie vor ein therapeutisches Potential auf. Um die Wirksamkeit BAFF blockierender Therapeutika bei der Autoimmunthrombozytopenie zu untersuchen, haben wir eine randomisierte Doppelblindstudie mit dem blockierenden Antikörper Belimumab ins Leben gerufen.

Cadherine

Einen weiteres Forschungsthema unter der Leitung von Dr. Bartolmäs ist die funktionelle Analyse von Cadherinen. Cadherine sind Calciumabhängige Adhäsionsmoleküle, die eine wichtige Rolle in der Embryo- und Organogenese, bei der Erhaltung der Gewebsintegrität und bei Fehlregulationen in der Tumorgenese und –verbreitung spielen.

Projekte am Standort Hess. Str.:

a) Redoxproteomics

Als Kooperationspartner ist Prof. Schmitz vom Institut für klinische Chemie und Labormedizin des Universitätsklinikums Regensburg vorgesehen. Prof. Schmitz hat bereits Kooperationen mit LipidomicNet, wodurch weitere Kooperationen mit den Firmen Miltenyi (Magnetseparation von Blutzellen), Protagen und der HUPO-Clinical Proteomics Group (Prof. Helmut Meyer, Uni Bochum) möglich sind. Im Rahmen dieser Zusammenarbeit haben wir die Möglichkeit Antikörper im Plasma/Serum nachzuweisen (44.000 humane Proteinspots) und gleichzeitig Blutzellen wie z.B. Thrombozyten und Erythrozyten mikropräparativ für Lipidomics und Proteomics anzureichern und massenspektrometrisch zu analysieren. Alle präparativen Methoden werden in der Hessischen Str. durchgeführt.

b) Transkriptomsequenzierung

Der präparative sowie bioinformatische Aufwand wird in der Hessischen Strasse durchgeführt. Die Transkriptomsequenzierung erfolgt mit einem Applied Biosystems Service Provider.

c) Mikrovesikel

Die Experimente zum Thema Mikrovesikel basieren hauptsächlich auf Zellkultur. Die Forschungsarbeiten werden in der Hessischen Strasse sowie im Forschungshaus im Virchow CVK durchgeführt.

d) *Die Rolle von BAFF in Thrombozyten*

Die Forschungsarbeiten werden hauptsächlich in der Hessischen Strasse durchgeführt.

e) *Analyse von Cadherinen mit Fluoreszenztechniken:*

In Kooperation mit dem Rudolf-Boehm-Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Fakultät, Universität Leipzig werden *cis*- und *trans*-interaction von Cadherinen mit Fluoreszenzmikroskopietechniken (FRET, FRAP, TIRF) untersucht.

Publikationen:

1. Emmerich F, Bal G, Barakat A, Milz J, Mühle C, Martinez-Gamboa L, Dörner T, **Salama A**. High-level Serum B-cell activating factor and promoter polymorphisms in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura Br J Haematol. 2007; 136(2):309-14.
2. **Bartolmäs T**, Heyn T, Mickleit M, Fischer A, Reutter W, Danker K.; Glucosamine-glycerophospholipids that activate cell-matrix adhesion and migration. J Med Chem. 2005 Oct 20;48(21):6750-5.
3. **Bartolmäs T**, Wendeler M, Schaefer M, Geßner R. Cis-dimerization of cadherins is mediated solely by the ectodomain independent of calcium ions, trans binding and cytoplasmic interactions. Eur J Cell Biol 2008; 87S1 Suppl.58: 46.
4. **Bartolmäs T**, **Salama A**. Dual Antiglobulin Test for the Detection of Weak or Non-agglutinating IgM Warm Autoantibodies, Transfusion, 2009, in press.

Drittmittel:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB650, TP16)
Human Genome Sciences Inc., Rockville.
Immucor, 89778006, Diamed, Nr.89771049

AG Transplantationstoleranz**Arbeitsgruppenleiter:**

Prof. Dr. Birgit Sawitzki
AG Transplantationstoleranz
Institut für Med. Immunologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Monbijoustr. 2a
10117 Berlin
Tel: ++49 (0)30 450524136
Fax: ++49 (0)30 450524907
E-mail: birgit.sawitzki@charite.de

Genutzte Räume:

Ab März 2010 (nach Renovierung) 01-011, 01-012, 01-017, 01-018

Wissenschaftliche Mitarbeiter im Forschungshaus Hessische Straße:

Doktoranden: Stephan Schlickeiser, Ulrike Schließer, Simone Vogel, Julia Schumann
Technische Assistenz: Katrin Vogt; Christine Appelt, Stefanie Haase
Gastwissenschaftler: Dr. Undine Gerlach (Chirurgie CC8)

Homepage:

<http://immunologie.charite.de/>

Forschungsgebiet:

Die Gruppe erforscht die einer Transplantattoleranzinduktion zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen. Es werden sowohl neue therapeutische Strategien entwickelt (z.B. Transfer von alloantigen-spezifischen regulatorischen T-Zellen, spezifische Eliminierung von pathogenen Gedächtnis-T-Zellen, Beeinflussung der Aktivierung von alloreaktiven T-Zellen durch dendritische Zellen), die Funktion toleranzassoziierter Gene (z.B. Toag-1) charakterisiert als auch Nachweise zur immunologischen Diagnostik einer Immunreaktivität oder Toleranz etabliert. Die einzelnen bearbeiteten Projekte werden nachfolgend kurz vorgestellt.

Projekte am Standort Hess. Str.:**Monitoring des Therapieerfolges in transplantierten Patienten**

EU Project FP5 "Tolerance Indices" www.transplant-tolerance.org.uk, EU Project FP6 "RISET" www.risetfp6.org (Katrin Vogt, Stefanie Haase)

Im Rahmen dieser Projekte wird ein molekularbiologisches Immunmonitoring an Patientenproben nach Nierentransplantation durchgeführt. Dabei geht es zum einen um die Identifizierung von potentiell „toleranten“ Patienten, in denen eine Reduzierung der immunsuppressiven Medikamente möglich ohne Funktionsverlust möglich wäre. Im zweiten Projekt wird ein sukzessives studienbegleitendes Monitoring durchgeführt, um ein etwaiges Fehlschlagen der Therapie rechtzeitig aufzudecken.

Genmarker und Strategien zur therapeutischen Intervention in der experimentellen und klinischen Transplantation

SFB650 "Zelluläre Ansätze zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen", TP14, www.sfb650.charite.de, gemeinsame Projektleitung mit PD Dr. Andreas Pascher (Chirurgie) (Katrin Vogt, Undine Gerlach, Ulrike Schließer, Stefanie Haase)

In der letzten Förderperiode konnten wir Genmarker (z.B. Toag-1, Foxp3/aMann) identifizieren, deren Expressionsanalyse die Vorhersage des Therapieerfolges in kliniknahen Transplantationsmodellen und Patienten ermöglicht. Wir haben ein Protokoll zur Generierung von Tregs etabliert, die nach Transfer Akzeptanz allogener Transplantate bewirken. Für die nächste Förderperiode werden wir unser „Monitoring“ Programm auf transplantierte Patienten ausweiten, unser Treg-Generierungsprotokoll durch Zugabe von TGFβ/Vit.A/IL-16 optimieren und untersuchen, ob diese Tregs oder andere Strategien die Langzeitfunktion in unseren kliniknahen Modellen wiederherstellen können.

Bedeutung der Glykosylierung von Zelloberflächenproteinen für die Reifung und Antigen präsentierende Kapazität dendritischer Zellen

(Stephan Schlickeiser)

Der Transfer von tolerogenen dendritischen Zellen stellt eine interessante Behandlungsalternative zur Induktion einer Toleranz gegenüber allogenen Transplantaten dar. Die N-Glykosylierung ist eine der wichtigsten posttranslationalen Modifikationen von Proteinen. Sie dient nicht nur der korrekten Faltung und dem intrazellulären Transport von Glykoproteinen, sondern auch der Bildung von hochspezifischen Epitopen, die Grundlage für eine Vielzahl von Zellinteraktionen und biologischen Signalprozessen sind. Es gibt Hinweise, dass sich unreife und reife dendritische Zellen hinsichtlich ihrer Glykosylierungsmuster, bzw. der Expression von bestimmten Glykosidasen und Glykosyltransferasen unterscheiden.

In diesem Projekt wird untersucht, welche Bedeutung bestimmte Glykosylierungsmuster für die Reifung, das Migrationsverhalten und die regulatorische, bzw. allostimulatorische Kapazität von dendritischen Zellen haben.

Bedeutung des toleranzassoziierten Gens Toag-1 für die T-Zellaktivierung und Reifung dendritischer Zellen

Transregio 52 „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen“, TP C4 (Simone Vogel, Julia Schumann, Ulrike Schliesser, Christine Appelt)

Die Expression von Toag-1 im Transplantat und im peripheren Blut ist eng mit der Induktion und Aufrechterhaltung einer Toleranz assoziiert. Erste Untersuchungen ergaben, dass Toag-1 als mitochondriales Protein das mitochondriale Potential, die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und den Zelltod von T-Zellen beeinflusst. In diesem Projekt wird die funktionelle Relevanz von Toag-1 für die T-Zellaktivierung, Toleranzentstehung und -aufrechterhaltung bzw. die Kapazität regulatoriver T-Zellen *in vitro* und *in vivo* näher untersucht werden. Weiterhin wird in diesem Projekt der Einfluss von Toag-1 auf die TLR-vermittelte Reifung von dendritischen Zellen untersucht. Dazu werden unter anderem konditionale T-Zell- und DC-spezifische Toag-1 „knock-in“ und „knock-out“ Mäuse generiert. „TEMRA specific target molecules“

BCRT Individual grant, Projektleitung zusammen mit PD Dr. Andreas Pascher (Chirurgie) (Katrin Vogt, Christine Appelt, Undine Gerlach)

Die Erfolge zur Induktion einer Langzeitakzeptanz aus den Tiermodellen konnten leider noch nicht in die Klinik übertragen werden. Ursachen liegen unter anderem in dem Vorhandensein einer hohen Frequenz donor-spezifischer oder kreuzreaktiver Gedächtnis-T-Zellen. Ergebnisse aus Tiermodellen und der Klinik zeigen, dass diese Gedächtnis-T-Zellen akute Abstoßungskrisen auslösen oder verstärken können. Eine gezielte Eliminierung oder Inaktivierung dieser Gedächtnis-T-Zellen sollte daher die Frequenz akuter Abstoßungskrisen reduzieren und damit auch zu einer besseren Langzeitfunktion der Transplantate beitragen.

Leider gibt es bisher keine Therapieoptionen zur spezifischen Eliminierung pathogener Gedächtnis-T-Zellen, ohne essentielle Gedächtnis-T-Zellen für die z.B. Virusabwehr intakt zu lassen. Unsere vorläufigen Daten zeigen, dass CD4⁺CD45RO⁻CD62L⁻ TEMRA T-Zellen in Patienten, die eine akute Abstoßungskrise entwickeln, signifikant erhöht sind. In diesem Projekt soll die Stabilität und Spezifität dieser T-Zellen näher untersucht werden. Weiterhin sollen durch eine globale Genexpressionsanalyse TEMRA-spezifische Oberflächenproteine identifiziert werden.

Spezialtechniken:

Verschiedene Modelle:

Nierentransplantation (Ratte), Haut- und Hornhauttransplantation (Maus), *in vivo* MLC

Methoden:

Kultivierung primärer T-Zellen und dendritischer Zellen, qPCR (mRNA-Expression, epigenetische Modifikation, Virusnachweis), Flow Zytometrie, adenovirale und retrovirale Transduktion

Publikationen (Auswahl):

Brestrich G, Zwinger S, Roemhild A, Noutsias M, Rohde M, Keeren K, **Sawitzki B**, Volk HD, Reinke P, Hammer MH. Generation of HCMV-specific T-cell Lines From Seropositive Solid-organ-transplant Recipients for Adoptive T-cell Therapy. 2009. *J Immunother.* Oct 6. **IF: 3,66**

Sawitzki B, Schlickeiser S, Reinke P, Volk HD. Pretransplant immune risk assessment. 2009. *Curr Opin Organ Transplant.* Sep 24. **IF: 0,44**

Keeren, K., Friedrich M, Gebuhr I, Philipp S, Sabat R, Sterry W, Brandt C, Meisel C, Grütz G, Volk HD and **B. Sawitzki**. Expression of Tolerance Associated Gene-1, a Mitochondrial Protein Inhibiting T Cell Activation, Can Be Used to Predict Response to Immune Modulating Therapies. *J Immunol.* 2009 Sep 15;183(6):4077-87. **IF:6,40**

Gong, W., Klöpfel M., Reutzel-Selke, A., Jurisch, A., Vogt, K. Haase, S. Höflich, C., Polenz, D., Gerstmayer, B., Tomiuk, S., Volk, H.-D., Pascher, A.* and **B. Sawitzki***, High weight differences between donor and recipient affect early kidney graft function – a role for enhanced IL-6 signaling. *Am J Transplant.*, Aug;9(8):1742-51. * equal contribution **IF: 6,42**

Sawitzki, B., Pascher, A., Babel, N., Reinke, P. and H.-D. Volk. Can we use biomarkers and functional assays to implement personalized therapies in transplantation? 2009. *Transplantation.* Jun 15;87(11):1595-601. **IF: 3,61**

Sawitzki, B., Reinke, P., Volk, H.-D., Wood, K. and L.A. Turka. Autoimmunity and transplantation: a meeting at the crossroads in Berlin. 2008. *Nature Immunology.* 9:899-902. **IF: 26,22**

Sawitzki, B.*, Oliveira, V.*, Chapman, S., Appelt, C., Gebuhr, I., Wieckiewicz, J., Long, E. and K.J. Wood. Anti-CD4 mediated generation of regulatory T cells in vitro – in vitro suppression does not predict in vivo capacity to prevent graft rejection, * equal contribution, 2008. *Eur J Immunol.* 38:1-12. **IF: 4,66**

Gajanayake T, **Sawitzki B**, Matozan K, Korchagina EY, Lehmann M, Volk HD, Rieben R. Dextran sulfate facilitates anti-CD4 mAb-induced long-term rat cardiac allograft survival after prolonged cold ischemia. 2008. *Am J Transplant.* Jun;8(6):1151-62. **IF: 6,42**

Sawitzki, B., Bushell, A., Steger, U., Jones, N., Risch, K., Siefert, A., Lehmann, M., Schmitt-Knosalla, I., Vogt, K., Gebuhr, I., Wood, K.J. and H.-D. Volk, Identification of gene markers for the prediction of allograft rejection or permanent acceptance. 2007. *Am J Transplant.* 7(5):1091-102. **IF: 6,42**

Pascher A, Proesch S, Pratschke J, Reutzel-Selke A, **Sawitzki B**, Lehmann M, Tullius SG, Neuhaus P, Volk HD, Reinke P. Rat cytomegalovirus infection interferes with anti-CD4 mAb-(RIB 5/2) mediated tolerance and induces chronic allograft damage. 2006. *Am J Transplant.* Sep;6(9):2035-45. **IF: 6,42**

Wood,K.J., **Sawitzki, B.**, Interferon gamma: a crucial role in the function of induced regulatory T cells in vivo. 2006. *Trends Immunol.* 27:183. **IF: 10,21**

Sawitzki, B., Kingsley,C.I., Oliveira,V., Karim,M., Herber,M. and Wood,K.J., IFN-gamma production by alloantigen-reactive regulatory T cells is important for their regulatory function in vivo. 2005. *J Exp Med.* 201: 1925. **IF: 13,965**

Sawitzki, B., Kieselbach, B., Fisser, M., Meisel, C., Vogt, K., Gaestel, M., Lehmann, M., Risch, K., Grütz, G. and H.-D. Volk., IFN-gamma regulation in anti-CD4 antibody-induced T cell unresponsiveness. 2004. *J Am Soc Nephrol.* 15(3):695-703. **IF: 6,64**

Drittmittelprojekte:

Im RCIS durchgeführt (ab März 2010):

DFG SFB 650/2 TP14: Genmarker und Strategien zur therapeutischen Intervention in der experimentellen und klinischen Transplantation (Sawitzki / Pascher)

DFG Transregio 52 TP C4: Die Rolle von Toag-1 und Smarca3 bei der transkriptionellen Regulation von T-Zellen (Sawitzki / Volk)

Else Kröner Fresenius Stiftung, P39/08 // A34/08: Untersuchung der molekularen Mechanismen einer verzögerten Primärfunktion von im Vergleich zu den metabolischen Bedürfnissen des Empfängers zu kleinen Nierentransplantaten (Sawitzki / Pascher)

BCRT Grant in Category II: Industry Co-operations: Identification of new target molecules on rejection associated CD4⁺CD45RA⁺CD62L⁻ terminal differentiated effector T cells (Sawitzki / Pascher + Miltenyi Biotec)

AG Scheibenbogen

Klinische Tumorimmunologie & Immunmonitoring

ArbeitsgruppenleiterIn:

Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen
Institut für Med. Immunologie
Charité Campus Mitte
Luisenstr. 65
10117 Berlin
Tel. 030-450-524103/ -524062 (Sekretariat)
Labor CCM 450-524138
Labor CBF 8445-4576

Genutzte Räume

TDH 208
TDH 202 (gemeinsam mit AG Dr. Anne Letsch, Häm/Onk CBF)

Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter

Sandra Bauer, MTA
Dipl. Biotechn. Madlen Rother
Dipl. Biol. Sabrina Wilk
Prof. Carmen Scheibenbogen

AG homepage:

<http://immunologie.charite.de/>

Kurze Beschreibung des Forschungsfeldes / der Fragestellungen, die im RCIS bearbeitet werden:

- Immunmodulatorische Effekte von Adiponectin (TP B7, SFB TR19)
- Immunmodulatorische Effekte von CCN1 (TP C5, SFB TR19)
- T-Zell-Monitoring klinischer Immuntherapiestudien (Carreras-Stiftung, Industrie)

Multi-User-Geräte / Spezialtechniken:

Funktionelle Multicolor-Durchflußzytometrie

Listung der max. 6 wichtigsten Publikationen mit Angabe der Impakt-Faktoren

- Keilholz U, Letsch A, Busse A, Asemissen AM, Bauer S, Blau IW, Hofmann WK, Uharek L, Thiel E, Scheibenbogen C. A clinical and immunologic phase 2 trial of Wilms tumor gene product 1 (WT1) peptide vaccination in patients with AML and MDS. **Blood**. 113:6541-8, 2009, IF 10,3
- Asemissen AM, Haase D, Stevanovic S, Bauer S, Busse A, Thiel E, Rammensee HG, Keilholz U, Scheibenbogen C. Identification of an immunogenic HLA-A*0201-binding T-cell epitope of the transcription factor PAX2. **J Immunother**.:370-5, 2009, IF 4,5
- Letsch A, Knoedler M, Na IK, Kern F, Asemissen AM, Keilholz U, Thiel E, Volk HD, **Scheibenbogen C**. CMV-specific central memory T cells reside in bone marrow. **Eur. J. Immunol**, 37, 3063-68, 2007 IF 4,7
- Godal R, Keilholz U, Uharek L, Asemissen AM, Na IK, Thiel E, **Scheibenbogen C**. Lymphomas are sensitive to perforin dependent pathways despite expression of PI-9 and overexpression of bcl-2. **Blood**, 107, 3205-11, 2006 IF 10,3
- Ghadjjar P, Coupland SE, Na I-K, Noutsias M, Letsch A, Stroux A, Bauer S, Buhr H, Thiel E, **Scheibenbogen C***, Keilholz U*. Chemokine receptor CCR6 expression level is associated with liver metastases in colorectal cancer. **J Clin Oncol**, 24, 1910-1916, 2006 *Authors contributed equally IF 13,6

Aktuelle Drittmittelgeförderte Projekte: (bitte markieren, welche davon ganz* oder teilweise im RCIS durchgeführt werden)

- ***SFB TR 19, Inflammatorische Kardiomyopathie**, Teilprojekte B7 und C5, Kooperationspartner: W. Poller (Kardiologie, CBF) u. C. Skurk (Kardiologie, CBF)
- **EU Integrated Project**, WP 02.03 Transcription factor PAX2 and PAX8 as new tumor antigens, Cancer Immunology and Immunotherapy, Koordination: Prof. Thierry Boon (Brüssel)
- ***José Carreras Leukämie-Stiftung**, Adoptive WT1-gerichtete T-Zell Therapie der AML, Kooperationspartner: Letsch, Uharek (Häm/Onk, CBF), Reinke (Nephrologie, CVK)
- **Stiftung zur Bekämpfung der Leukämie:** Immunmonitoring WT1-Vakzine. Kooperationspartner: Letsch (Häm/Onk, CBF)
- ***BCRT**, Stem cell-like memory T cells in bone marrow, Kooperationspartner: Letsch, (Häm/Onk, CBF), Reinke (Nephrologie, CVK), Skurk (Kardiologie, CBF)
- ***Fatigatio**, Diagnostische Marker für das EBV-assoziierte Chronic Fatigue Syndrom

Arbeitsgruppenleiter:

Dr. Ahmed Sheriff
Charite Universitätsmedizin
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. U. Frei
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Dietz
AG Dr. Sheriff
RCIS
Charite - Campus Mitte
Hessische Str. 3-4
10115 Berlin

Tel: 030-450 513326
030-450 513316
030-450 513334
Fax: 030-450 513936

Genutzte Räume:

Hessische Str. 3-4 (03001, 03002, 03003)

Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter:

Dr. Hassan Abdel-Aty
Frank Gebauer
Dr. rer. nat. Gunnar Janelt
Dipl. Biotech. Aysun Karatas
Dr. med. Diethelm Modersohn
Rene Morgenstern
Anett Reindl
med. vet. Anna Christine Slagman
Gabriele Tenschert
Dipl.-Ing. Biotech. Birgit Vogt
Carola Vonhof
Susanne Wickert
Franziska Wohlgemuth
Dipl.-Ing. Biotech. Gülcan Yapici

Forschungsfelder:**1. Die spezifische Depletion von C-reaktivem Protein nach experimentellem Herzinfarkt: eine neue Therapieoption**

Ziel ist die Entwicklung eines neuen Therapieansatzes für die Behandlung nach z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall. Die extrakorporale Therapie soll zur Verbesserung der klinischen Prognose durch Verminderung der Läsion im Infarktareal dienen.

Das therapeutische Ziel des Projektes ist die nebenwirkungsarme Absenkung von pathologisch erhöhten Blutspiegeln von CRP mit Hilfe eines extrakorporal eingesetzten CRP-Adsorbers. Der CRP-Adsorber soll die CRP-Blutspiegel zunächst bei Herzinfarktpatienten senken und dadurch das Infarktareal verringern, die vitalen Herzfunktionen erhalten und einen weiteren Herzinfarkt (ereignet sich oft im folgenden halben Jahr) verhindern. In einer präklinischen (Großtiermodell Schwein) Studie wurde die These belegt. In Zukunft soll sich die Therapie in einer klinischen Pilotstudie klinisch beweisen.

Die Projektziele sind im Einzelnen:

- die Entwicklung eines marktfähigen Prototyps eines CRP-Adsorbers,
- Proof of principle in klinischen Studien: Erprobung des Adsorbers in Zusammenarbeit mit der internistischen Intensivtherapie (Prof. Dr. Frei, Prof. Dr. Schindler) und der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité Universitätsmedizin (Prof. Dr. Dietz, Prof. Dr. Möckel)
- Ausgründung einer Firma nach erfolgreichem Test des Adsorbers im Tiermodell

2. C-reaktives Protein (CRP) als pathologischer Modulator der Funktion von Adrenoceptoren

Die Akutbehandlung des Herzinfarkts ist nach wie vor eine Herausforderung für die Intensivmedizin. In den letzten Jahren hat sich die Therapie verbessert, was sich vor allem in der gestiegenen Überlebensrate darstellt. Ein fester Bestandteil der Therapie ist dabei die Gabe von Betablockern nach dem Infarkt. Vor bereits über 20 Jahren wurde gezeigt (Kurzübersicht bei Stühlinger, 2003), dass diese zusätzliche Behandlung die Überlebensrate von Infarktpatienten verbessert. Betablocker haben bei Infarktpatienten eine günstige breite physiologische Wirkung auf Herz und Kreislauf, im Einzelnen z.B.

- Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs
- Verlangsamung der Herzfrequenz
- Herabsetzung der Herzmuskelkontraktilität
- Senkung des Blutdrucks
- Steigerung der Myokardperfusion
- Reduktion der katecholaminvermittelten Effekte
- weniger Herzkammerarrhythmien.

Offensichtlich gibt es einen bisher wenig beachteten Zusammenhang zwischen dem C-Reaktiven Protein (CRP) und den Adrenoceptoren. Die orale Gabe von Betablockern bewirkt im nicht nur eine niedrigere Mortalität, sondern auch signifikant erniedrigte CRP-Spiegel im Blut.

Erste eigene explorative Experimente zeigen, dass es vermutlich eine Interaktion von CRP und Adrenoceptoren gibt, welche sich anhand der Pulsationsrate von Kardiomyozyten auslesen lässt.

Spezialtechniken, die für Andere von Interesse sein könnten:

- Apoptose, Nekrose, Gentherapie, Co-Stimulation
- Großtiererfahrung insbesondere kardiovaskulär und nephrologisch
- Qualitätsmanagement
- Regulatorische Betreuung (EU, non EU) der Produktgruppe Immunadsorber (Produktklasse III und IIb), deren Zubehör und des aktiven Medizinprodukts zur Steuerung der Immunadsorption
- FACS-Spezialistin, Coulter Counter

Publikationen:

- [1] B. Vogt, B. Fuhrnrohr, R. Müller, and **A. Sheriff**, CRP and the disposal of dying cells: Consequences for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis, *Autoimmunity*, 2007 Jun, 40 (4):295-8 **1,4**
- [2] Franz S, Herrmann K, Fuhrnrohr B, **Sheriff A**, Frey B, Gaipl US, Voll RE, Kalden JR, Jack HM, Herrmann M. After shrinkage apoptotic cells expose internal membrane-derived epitopes on their plasma membranes. *Cell Death Differ* (2007) 14(4):733-42 **8,2**
- [3] U. Appelt, **A. Sheriff**, U. S. Gaipl, J. R. Kalden, R. E. Voll, and M. Herrmann, Viable, apoptotic and necrotic monocytes expose phosphatidylserine: cooperative binding of the ligand Annexin V to dying but not viable cells and implications for PS-dependent clearance, *Cell Death Differ* 12 (2005) 194-196. **8,2**
- [4] M. Warncke, B. Vogt, J. Ulrich, M. D. von Laer, W. Beyer, H. Klump, B. Micheel, and **A. Sheriff**, Efficient in vitro transduction of naive murine B cells with lentiviral vectors, *Biochem Biophys Res Commun* 318 (2004) 673-679. **2,9**
- [5] **A. Sheriff**, U. S. Gaipl, S. Franz, P. Heyder, R. E. Voll, J. R. Kalden, and M. Herrmann, Loss of GM1 surface expression precedes annexin V-phycoerythrin binding of neutrophils undergoing spontaneous apoptosis during in vitro aging, *Cytometry A* 62 (2004) 75-80. **2,7**
- [6] **A. Sheriff**, B. Vogt, M. Baumgart, C. Montag, B. Hollenbach, J. A. Schenk, J. Ulrich, F. Elias, and B. Micheel, Intracellular capture of B7 in antigen-presenting cells reduces costimulatory activity, *Biochem Biophys Res Commun* 301 (2003) 873-878. **2,9**

- **Kurze Listung aktueller Drittmittelgeförderter Projekte (bitte markieren, welche davon ganz* oder teilweise im RCIS durchgeführt werden)**

Entwicklung von Therapien und Produkten zur Absenkung des Blutspiegels von pathogenem C-reaktivem Protein (CRP) bei Herzinfarktpatienten:
GO-Bio-Förderprogramm des BMBF*

C-reaktives Protein (CRP) als pathologischer Modulator der Funktion von Adrenozeptoren:

ProFIT Förderprogramm der Investitionsbank Berlin

AG Siegmund

Arbeitsgruppenleiter:
PD Dr. Britta Siegmund

Genutzte Räume:
Charité Campus Benjamin Franklin
Karl-Landsteiner-Haus 3. Etage
Raum 313 (Büro), 303 (Labor)

Mitarbeiter:
Dr. Arvind Batra
Dr. Rainer Glauen
Thorsten Stroh
Katarzyna Pogodzinski
Inka Fedke
Lea Kredel
Ina Müller
Elena Sonnenberg
Jakob Ihbe



Forschungsfelder AG Siegmund:

In der AG Siegmund werden zwei Forschungsfelder bearbeitet:

1. Regulatorische Funktion von Präadipozyten/ Adipozyten und deren Mediatoren auf die intestinale Entzündung

Das Fettgewebe wurde lange nur als Energiespeicher angesehen. Bei chronischer Entzündung kommt es jedoch zu einer Hypertrophie des die drainierenden Lymphknoten umgebenden Fettgewebes. Vergleichbar dazu, stellt die Hypertrophie des mesenterialen Fettgewebes ein phänotypisches Charakteristikum des Morbus Crohn dar. Für einzelne Mediatoren des Fettgewebes, wie z.B. Leptin konnten wir bereits eine kritische Funktion in der Regulation der intestinalen Entzündung nachweisen. In aktuellen Arbeiten werden weitere Adipokine in Bezug auf ihre regulatorische Rolle innerhalb der Immunantwort charakterisiert. Einen zusätzlichen Fokus stellt die Untersuchung von Präadipozyten und Adipozyten als Zellen des angeborenen Immunsystems dar. Ziel ist es die Funktion des mesenterialen Fettgewebes bei der intestinalen Entzündung im Menschen zu verstehen.

2. Einfluss von Histon-Deazetylasen (HDAC) bzw. deren Inhibierung auf die Immunreaktion

Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Wirkung von HDAC-Inhibitoren in (chronischen) Kolitismodellen und Modellen Inflammations-assoziiierter Tumorgenese in der Maus. Hierauf aufbauend werden die molekularen Grundlagen dieser Wirkung *in vitro* untersucht, wobei die Schwerpunkte auf der Manipulation des NF- κ B-Pathway in Monozyten und der Differenzierung von T-Helferzellen liegen. In diesem Zusammenhang arbeiten wir an einer umfassenden Analyse der Expression und Funktion von Histon-Deacetylasen in murinen Lymphozyten.

Multi-User-Geräte/Techniken:

Etabliert sind Durchführung und Analyse verschiedener Modelle experimenteller Kolitis und Inflammations-assoziiierter Tumorgenese in Mäusen.

In diesem Zusammenhang wird die experimentelle Endoskopie (Koloskopie) an Mäusen zur Analyse von Entzündungs- und Tumorgeneseverläufen routinemäßig angewendet.

Für andere Gruppen von Interesse könnte ebenfalls der spezifische Gen-Knock-Down mittels siRNA und Elektroporation sein, der für verschiedene Zelltypen und eine Vielzahl von Zielgenen etabliert ist.

Publikationen (ausgewählte Arbeiten seit 2004):

1. Stroh, T., Batra, A., Glaubien, R., Fedke, I., Erben, U., Kroesen, A., Heimesaat, M.M., Bereswill, S., Girardin, S., Zeitz, M., et al. 2008. Nucleotide oligomerization domains 1 and 2: regulation of expression and function in preadipocytes. *J Immunol* 181:3620-3627. (Jl: 6.068)
2. Glaubien, R., Batra, A., Stroh, T., Erben, U., Fedke, I., Lehr, H.A., Leoni, F., Mascagni, P., Dinarello, C.A., Zeitz, M., et al. 2008. Histone deacetylases: novel targets for prevention of colitis-associated cancer in mice. *Gut* 57:613-622. (IF: 10,015)
3. Batra, A., Pietsch, J., Fedke, I., Glaubien, R., Okur, B., Stroh, T., Zeitz, M., and Siegmund, B. 2007. Leptin-dependent toll-like receptor expression and responsiveness in preadipocytes and adipocytes. *Am J Pathol* 170:1931-1941. (IF: 5.917)
4. Glaubien, R., Batra, A., Fedke, I., Zeitz, M., Lehr, H.A., Leoni, F., Mascagni, P., Fantuzzi, G., Dinarello, C.A., and Siegmund, B. 2006. Histone hyperacetylation is associated with amelioration of experimental colitis in mice. *J Immunol* 176:5015-5022. (Jl: 6.068)
5. Siegmund, B., and Zeitz, M. 2005. Transglutaminases: new target molecules for inflammatory bowel disease? *Gut* 54:443-444. (IF: 10,015)
6. Siegmund, B., Sennello, J.A., Jones-Carson, J., Gamboni-Robertson, F., Lehr, H.A., Batra, A., Fedke, I., Zeitz, M., and Fantuzzi, G. 2004. Leptin receptor expression on T lymphocytes modulates chronic intestinal inflammation in mice. *Gut* 53:965-972. (IF: 10,015)

Aktuelle Drittmittel-geförderte Projekte:

Nachwuchsgruppe im Rahmen des Emmy-Noether-Programms der DFG

Einzelförderung: Histonacetylierung – Epigenetische Modifikationen als Regulator der intestinalen Effektor T Helferzellantwort

SFB 633 TP A12: Induktion und Modulation T-Zell-vermittelter Immunreaktion im Gastrointestinaltrakt

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. Joachim Sieper
Campus Benjamin Franklin (CBF)
Medizinische Klinik I
Rheumatologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030/8445-4535
E-Mail: joachim.sieper@charite.de

**Genutzte Räume:**

E 03 bis E 07 und E 21

Mitarbeiter:

PD Dr. Martin Rudwaleit, PD Dr. Heiner Appel, Marta Steinrich-Zöllner, Rebecca Scheer, Peihua Wu, Rene Meyer, Adelheid Ditten, Timon Sommer

AG homepage: www.rheumatologie-berlin.de

Forschungsgebiet:

Wir haben in den letzten Jahren unser Forschungsinteresse auf die Untersuchung der Pathogenese, der Epidemiologie, der Diagnose und der Behandlung einer Gruppe von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die als Spondyloarthritis (SpA) bezeichnet werden, konzentriert. Zu dieser Gruppe zählen die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) als der Prototyp dieser Erkrankungen, die reaktive Arthritis, die Arthritis/Spondylitis bei Psoriasis und bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Gesamtprävalenz der SpA ist mit 0,6 bis 1,5 sicherlich ebenso hoch wie die der rheumatoiden Arthritis.

Bezüglich der Pathogenese haben wir die Hypothese aufgestellt und verfolgt, dass die primäre Immunantwort insbesondere bei der ankylosierenden Spondylitis gegen Knorpelantigene gerichtet ist. Diese Vermutung stützt sich auf kernspintomographische Untersuchungen, histopathologische Untersuchungen und den Nachweis von T-Zellantworten gegen Knorpelantigene in vitro. Wir selbst haben CD8+ T-Zellantworten gegen Aggrecan, einem Protein aus dem Knorpel nachweisen können (Zou, 2004). Im Folgenden haben wir dann die Suche nach möglichen Knorpelantigenen auf alle Knorpelproteine ausgedehnt und konnten in der Tat 2 Peptide identifizieren, die gegenüber CD8+ T-Zellen durch das HLA-B27 Molekül präsentiert wurden (Atagunduz, 2005). Wir haben weiterhin Untersuchungen am Modell der HLA-B27 transgenen Maus durchgeführt und konnten in der Tat eine Arthritis im Maus-Modell durch Immunisierung mit einem Aggrecan-Peptid induzieren (Kuon, 2004). Zum Nachweis von antigenspezifischen T-Zellen im Gewebe haben wir die Herstellung von HLA-B27 Peptiden-Tetrameren in unserem Labor etabliert und konnten sowohl in Gelenkflüssigkeit als auch im Gewebe solche antigenspezifischen T-Zellen nachweisen (Appel 2004a, 2004b). Unser Ziel ist es hierbei zunächst, Peptide zu identifizieren und dann deren Bedeutung für den Nachweis von Peptid-spezifischen T-Zellen im Gewebe von SpA-Patienten mit Hilfe der Tetramer-Technologie nachzuweisen. Kürzlich ist es uns gelungen zu zeigen, dass Chondrozyten HLA-B27 restringierten Peptiden gegenüber CD8+ T-Zellen präsentieren können (Kuhne et al, Arthritis Rheum 2009, 60; 1635-46). Zur Zeit weiten wir diese Untersuchungen auch auf antigen-spezifische Th-17-Zellen aus (Appel et al, Manuskript in Revision).

Weiterhin haben wir immunhistologische Untersuchungen von Hüftköpfen durchgeführt, die wir von Patienten mit AS erhalten haben, bei denen eine Hüftgelenk-Ersatzoperation durchgeführt wurde. Eine solche Operation ist bei bis zu 5% der AS-Patienten erforderlich da der Hüftkopf im Rahmen einer Entzündung betroffen sein kann. Hier konnten wir zeigen, dass T-Zellinfiltrate nur dort subchondral nachweisbar waren, wo auch noch Knorpel auf der Gelenkoberfläche vorhanden war, ein weiteres Argument, dass der Knorpel eine wichtige Rolle in der Immunantwort spielt (Appel et al Arthritis Rheum 54;1805-13, 2006 u. 54;2845-51, 2006). In weiteren Untersuchungen haben wir kürzlich die Expression/Sekretion des Proteins Sklerostin im Knochengewebe und Serum von AS-Patienten untersucht und konnten zeigen, dass eine negative Korrelation zwischen Sklerostin und Knochenneubildung besteht (Appel et al, Arthritis Rheum 2009 im Druck). Weiterhin haben wir die IL-17-Expression im Knochengewebe, Synovialflüssigkeit und Serum bei AS-Patienten untersucht und dies korreliert mit RA- und OA-Patienten.

Bessere Kenntnisse über Prognose und Verlauf bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und anderen Spondyloarthritis sind dringend erforderlich. Bisher gibt es dazu nur begrenzte Aussagen. Berichte über AS-Kohorten beinhalteten nur Patienten mit langer Krankheitsdauer. Aus diesem Grunde hatten wir innerhalb des Kompetenznetzes Rheumatologie in Deutschland eine Spondyloarthritis-Inzeptionskohorte vor 5 Jahren begonnen, bei denen Patienten nur eingeschlossen werden konnten, wenn die Krankheitsdauer nicht länger als 5-10 Jahre war. Die ersten Patienten aus dieser Kohorte werden z.Zt. bereits 5 Jahre beobachtet und erste Auswertungen wurden publiziert (Rudwaleit et al, Arthritis Rheum 2009, 60; 3402-12).. Wir erwarten dadurch wichtige Einblicke in dieses Krankheitsbild. Im Rahmen dieser Kohorte werden im Labor begleitende serologische, DANN- und T-Zell-Untersuchungen durchgeführt.

Weiterhin haben wir innerhalb des NGFN (Nationales Genomforschungsnetz) aktiv dazu beigetragen, die entzündlichen Signaturen von hochgereinigten Lymphozyten und Thrombozyten bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis zu analysieren, dies auch im Vergleich zu anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Zusätzliche Projekte sind serielle immunhistologische Untersuchungen der Synovialmembran von Patienten mit reaktiver Arthritis unter TNF-Blocker-Therapie (DFG-Projekt innerhalb der Klinischen Forschergruppe KFO SI620/8-4) und serielle immunhistologische Untersuchungen der Synovialmembran von Patienten mit Arthritis unter intraartikulärer Injektion von Morphin (DFG-Projekt innerhalb der Klinischen Forschergruppe KFO- 100/2-1) und Identifizierung und Charakterisierung von E. coli Antigen-spezifischen T-Zellen bei Morbus Crohn und seinen rheumatologischen Manifestationen (DFG-Projekt SFB 633, TP 4), Ergin et al I, Micro Cell Fact 2007; 6:18ff).

Multi-User-Geräte, die anderen AG Gruppen zur Verfügung gestellt werden, und Spezialtechniken, die für andere Gruppen von Interesse sein könnten:

Mikroskop von Olympus: Synovialmembranen, Femurköpfe von AS-, RA- und OA-Patienten, Facettengelenke (Wirbelsäule) von AS- und OA-Patienten mikroskopieren. Konv. Immunhistologie und Immunfluoreszenzmikroskopie vornehmen. Kamera von Olympus: Digitale Speicherung und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse.

Publikationen:

1. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Krause A, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sørensen H, Zeidler H, Thriene W, **Sieper J**: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab – a double-blind placebo controlled multicenter trial. *The Lancet* 359:1187-93, 2002

Impact-Factor 23.878

2. Appel H, Kuon W, Kuhne M, Hülsmeier M, Kollnberger S, Kuhlmann S, Weiss E, Zeitz M, Wucherpfennig K, Bowness P, **Sieper J**: The solvent-inaccessible Cys-67 residue of HLA-B27 contributes to T cell recognition of HLA-B27/peptide complexes. *J Immunol* 173:6564-73, 2004

Impact-Factor 6.387

3. Kuon W, Kuhne M, Busch DH, Atagunduz P, Seipel M, Wu P, Morawietz L, Fernahl G, Appel H, Weiss EH, Krenn V, **Sieper J**: Identification of novel human aggrecan T cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthropathie. *J Immunol* 173:4859-66, 2004

Impact-Factor 6.387

4. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, **Sieper J**: HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 52(3):892-901, 2005

Impact-Factor 7.421

5. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Ehardt H, Grozdanovic Z, Kohler D, Dreimann M, Hempfing A, Rudwaleit M, Stein H, Metz-Stavenhagen P, **Sieper J**, Loddenkemper C: Immunohistologic analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 54;2845-51, 2006

Impact-Factor 7.421

6. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Kohler D, Zachr J, Stein H, **Sieper J**, Loddenkemper C: Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. *Arthritis Rheum* 54;1805-13, 2006

Impact-Factor 7.421

Drittmittelgeförderte Projekte

„Immunpathogenese und Interventionsstrategien bei mukosalen Infektionen“ Teilprojekt 6: Immunmodulatorische Therapie-ansätze bei der chronischen reaktiven Arthritis: Antibiotika plus Immunstimulation versus Antibiotika plus Immunsuppression. Prof. Dr. J. Sieper/ PD Dr. M. Rudwaleit. DFG innerhalb der Klinischen Forschergruppe KFO S1620/8-4

„Molekulare Mechanismen der Opioidanalgesie bei Entzündungsschmerz“. TP 7: Intraartikuläre Applikation von Opioiden und Corticotropin Releasing Factor bei chronischer Arthritis Prof. Dr. J. Sieper/Prof. C. Stein. DFG-Projekt innerhalb der Klinischen Forschergruppe KFO- 100/2-1

SFB 650: TP22 „Antigen-spezifische regulatorische T-Zellen für zelluläre Therapie“. Dr. A. Thiel/Prof. Dr. J. Sieper. DFG-Projekt

SIPAGE: „Chronic Inflammation“ Prof. Sieper/ PD Dr. Rudwaleit BMBF FKZ 01GS0413 TP 28

SFB 633: TP 4 "Identifizierung krankheitsbedingter T-Zell-Epitope für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ihre rheumatischen Manifestationen. Prof. Dr. J. Sieper. DFG-Projekt.

Verbundprojekt Kompetenznetz Rheuma. Prof. Sieper /PD Dr. Rudwaleit. BMBF/DLR-Projekt

"Untersuchungen zur Immunpathologie bei ankylosierender Spondylitis und Identifizierung von autoreaktiven CD8+ T-Zellen gegen Knorpelantigene in situ und in der Synovialflüssigkeit" FKZ AP/82-3-1 für 2005 bis 2008. Dr. Appel. DFG Projekt

AG Molekulare Bibliotheken

Arbeitsgruppenleiter:

Dr. Rudolf Volkmer
Institut für Medizinische Immunologie
Charite-Universitätsmedizin Berlin
Hessische Str. 3-4
10115 Berlin

Mitarbeiter

Dr. Prisca Boisguerin¹, Dr. Bernhard Ay¹, Dr. Rolf Stigler⁵, Dipl. Chem. Zerrin Fidan², Dipl. Biol. Carsten Mahrenholz², Dipl. Biol. Víctor Tapia², Dipl. Chem. Steffen Kröning², Dipl. Ing. Marc Hovestaedt², Dipl. Biol. Lars Vouilleme², Dipl. Biol. Judith Müller², Julia Tribus³, Eike Wolter³, Anja Krüger⁴, Ines Kretzschmar⁶, Christiane Landgraf⁶

¹Postdoc, ²Doktorand/in, ³Diplomand/in, ⁴stud. Hilfskraft, ⁵Admin. ⁶TA/Laborleitung

Spektralen der Forschungsthemen

Die AG Molekulare Bibliotheken fokussiert sich überwiegend auf die detaillierte Untersuchung unterschiedlicher molekularer Erkennungsprozesse. Ein Spektrum von Protein-Ligand-Interaktionen, in dem Antikörper, MHC-Moleküle, T-Zellrezeptoren, Protein-Interaktions-Domänen, Coiled-coiled-Domänen und verschiedene Arten von membranständigen Rezeptoren die Zielmoleküle sind, werden von der Gruppe, meist in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern, bearbeitet. Wir nutzen vorrangig chemische Methoden für die Erforschung dieser hauptsächlich biomolekularen Interaktionen. Für die SPOT Technologie besitzt die Gruppe eine hervorragende Expertise und genießt, belegt durch zahlreiche Publikationen mit internationaler Beteiligung, hohes internationales Ansehen. Innerhalb des RCIS arbeiten wir mit der AG Michal OrGuil zusammen. Zwei gemeinsame Publikationen sind bisher daraus entstanden. Momentane Schwerpunkte in unserer Forschung sind: (i) Entwicklung selektiv IgG-3-Fc-bindender Peptide; (ii) Entwicklung eines *in vivo* Arrays um mit z. B. Peptiden intrazelluläre Prozesse zu interferieren; (iii) Aufbau eines auf Silizium basierenden Biosensors für die Immundiagnostik; (iv) Coiled-Coil Netzwerke und deren Verwendung für die synthetische Biologie und (v) Peptidarrays für die Allergieforschung zusammen mit Prof. Worm und Michal OrGuil. Über die Jahre hat sich ein weit verzweigtes Netzwerk wissenschaftlicher Zusammenarbeit entwickelt. Das reicht von den Berliner Instituten wie dem DRFZ, FMP, ISAS, HMI und MDC über Kooperationen mit deutschen Universitäten, wie z. B. der Universität Jena (Thomas Kamradt), Universität Bonn (Dieter Fürst), Universität Freiburg (Nikolaus Pfanner), Universität Heidelberg (Prof. Bernd Bukau) bis hin zu internationalen Kooperationen wie z.B. mit der Universität Zürich (Karin Moelling), Universität Rom (Prof. Gianni Cesareni), Universität Cambridge (Prof. Ernest Laue), Universität Vancouver (Prof. Bob Hancock) oder dem Weiss Center, Pennsylvania (Prof. Marius Sudol).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das evolutionäre Prinzip der Selektion aus kombinatorischer Vielfalt für uns ein wichtiges Leitprinzip darstellt. Daher setzen wir zellulosegebunden Bibliotheken – Peptidarrays, als Werkzeuge für die Struktur- und Funktionsanalyse von biologischen Molekülen ein.

Aktuelle Drittmittel geförderte Projekte

SFB 449 TP Z1: Kartierung von Rezeptor-Peptid-Interaktionen

FOR 806: TP Defining cellular functions of the A kinase-anchoring protein AKAP18

DFG VO 885/3-1: Entwicklung eines *in vivo* Arrays

Mukoviszidose-Stiftung: Selektive CAL PDZ Inhibitoren

EFRE: Entwicklung von Biosensoren auf Siliziumbasis für die Immundiagnostik

BMBF: Cardioimmun, 01EZ0737.

Publikationen:

Tonikian R, Xin X, Toret CP, Gfeller D, Landgraf C, Panni S, Paoluzi S, Castagnoli L, Currell B, Seshagiri S, Yu H, Winsor B, Vidal M, Gerstein MB, Bader GD, **Volkmer R**, Cesareni G, Drubin DG, Kim PM, Sidhu SS, Boone C (2009)

Bayesian modeling of the yeast SH3 domain interactome predicts spatiotemporal dynamics of endocytosis proteins. PLoS Biol. 2009 Oct;7(10):e1000218. Epub 2009 Oct 20.

Tapia VE, Ay B, **Volkmer R**.

Exploring and profiling protein function with peptide arrays. Methods Mol Biol. 570:3-17.

Volkmer R (2009)

Synthesis and application of peptide arrays: quo vadis SPOT technology. Chembiochem. 10(9):1431-42.

Mueller J, Kretzschmar I, **Volkmer R**, Boisguerin P. (2008)

Comparison of cellular uptake using 22 CPPs in 4 different cell lines. Bioconjug Chem. 19(12):2363-74.

Boisguerin P, Ay B, Radziwill G, Fritz RD, Moelling K, **Volkmer R** (2007)

Characterization of a Putative Phosphorylation Switch: Adaptation of SPOT Synthesis to Analyze PDZ Domain Regulation Mechanisms. ChemBioChem, October 2007 [Epub ahead of print]

Portwich M, Keller S, Strauss HM, Mahrenholz CC, Kretzschmar I, Kramer A, **Volkmer R** (2007)

A network of coiled-coil associations derived from synthetic GCN4 leucine-zipper arrays. Angew Chem Int Ed Engl. 46(10):1654-7

Kontakt:

Charité-Universitätsmedizin Berlin
Büro Forschungsmanagement RCIS
Tel.: +49 (0)30 450 513 302
rcis@dfz.de
www.charite.de/rcis