

**Arbeitsgruppenleiter**

Dr. Ahmed Sheriff  
Charité-Universitätsmedizin  
Nephrologie und Internistische Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. U. Frei  
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 (03003, 03010c)

**Namen der dort arbeitenden Mitarbeiter**

med. vet. Bianca Manti  
med. vet. Christopher Bock  
Dr. Klaus Decken  
Britta Hähnel  
Dr. rer. nat. Gunnar Janelt  
Miriam Klischat  
Dipl.-Ing. Wolfgang Otto  
med. vet. Jens Ötvös  
med. vet. Janina Radwainski  
Bärbel Siebert  
Dipl.-Ing. Biotech. Birgit Vogt  
Dipl.-Ing. Biotech. Gülcan Yapici  
Stefan Schulze

**Forschungsfelder****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 CRP Blutdruck und Herzfrequenz entkoppelt in vivo im Kleintier (Kaninchen). CRP hat auch einen direkten Effekt auf den intrazellulären Kalziumhaushalt von Zellen.

### **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 (Auswahl)**

- [1] Slagman AC, Bock C, Abdel-Aty H, Vogt B, Gebauer F, Janelt G, Wohlgemuth F, Morgenstern R, Yapici G, Puppe A, Modersohn D, Mans D, Jerichow T, Ott S, Kunze R, Schrödl W, Janko C, Hermann M, Kalden JR, Kern P, Parsch H, Kirschfink M, Schulz-Menger J, Röttgen R, Unger JK, Frei U, Schindler R, Möckel M, **Sheriff A**: Specific removal of C-reactive protein by apheresis in a porcine cardiac infarction model. **Blood Purification** 2010 [in press] 1,8
- [2] Franz S, Herrmann K, Fuhrnrohr B, **Sheriff A**, Frey B, Gaipf 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. Gaipf, 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. Gaipf, 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

**Drittmittelprojekte**

Entwicklung von Therapien und Produkten zur Absenkung des Blutspiegels von pathogenem C-reaktivem Protein (CRP) bei Herzinfarktpatienten:  
Sponsoring durch die Pentracor GmbH