

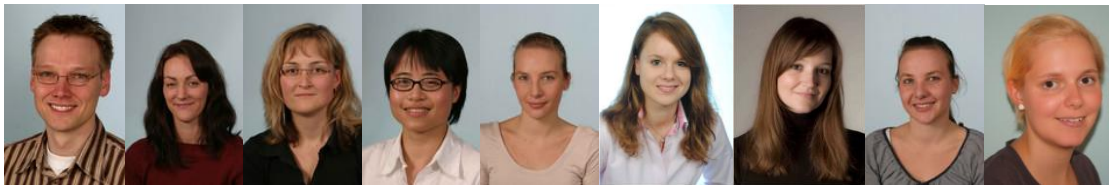
Arbeitsgruppenleiter

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 (R120)

Mitarbeiter: Dr. Markus Tölle, Patricia Wolter, Dr. Mirjam Schuchardt, Tao Huang, Jasmin Prüfer, Simone Boes, Cornelia Henkel, Nicole Prüfer, Wiebke Kleinschmidt

**Forschungsfeld**

Vaskuläre Veränderungen führen zu einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Endogene Moleküle, wie z.B. High-Density Lipoproteine (HDL) haben einen protektiven Einfluss auf das Gefäßsystem und können u.a. inflammatorische Prozesse im Gefäßsystem modulieren. Durch systematische Analyse der Komponenten des HDLs konnten wir feststellen, dass vor allem Sphingolipide anti-inflammatorische Signale durch Aktivierung von spezifischen Rezeptoren vermitteln. Das Sphingolipid, Sphingosin-1-Phosphat (S1P) ist dabei von besonderem Interesse. Eine Aktivierung der S1P_{1/3} Rezeptoren führt zu einer Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS), 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 Atherogenese eine wichtige Rolle. S1P hat außerdem wichtige immun-modulatorische Funktionen. Das synthetische S1P Analogon - 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. Unsere Arbeitsgruppe konnte 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 diese. Wir konnten des Weiteren zeigen, dass Proteine im HDL von Patienten mit Niereninsuffizienz akkumulieren, die pro-inflammatorisch wirken und z.B. MCP-1 aktivieren. Ebenso wurde untersucht, welchen Einfluss HDL auf die Funktion von T-Zellen und Makrophagen haben kann. HDL reduziert die Adhäsion und Transmigration von Makrophagen. Interessant hierbei ist, dass bei Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung, HDL diese protektiven Eigenschaften verliert. Die Mechanismen 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 dysfunktionell wird und welche Einflüsse dieses HDL auf immunologische und inflammatorische Prozesse hat.

Multi-User Geräte

NanoDrop1000

Publikationen (Auswahl)

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. Levkau B, Hermann S, Theilmeyer 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)
3. 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)
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. Tölle M, Jankowski V, Schuchardt M, Wiedon A, Huang T, Hub F, Kowalska J, Jemielity J, Guranowski A, Lodenkemper C, Zidek W, Jankowski J, **van der Giet M**. Adenosine 5'-tetrphosphate is a highly potent purinergic endothelium-derived vasoconstrictor. *Circularion Research* 2008; 103: 1100 – 1108. (IF: 9.9)
7. 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 inhibis NAD(P)H oxidase-dependent monocyte chemoattractant protein-1 production. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2008; 28: 1542-1548. 8 (IF: 7.6).
8. **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*. 2010; 88:75-83 (IF: 5.00)
9. Tölle M, Schuchardt M, Wiedon A, Huang T, Klöckl L, Jankowski J, Jankowski V, Zidek W, **van der Giet M**. Differential effects of uridine adenosine tetrphosphate on purinoceptors in the rat isolated perfused kidney. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 161:530-40 (IF: 5.20)
10. Schuchardt M, Tölle, M., Prüfer, J., **van der Giet M**. Pharmacological relevance and potential of sphingosine 1-phosphate in the vascular system. *British Journal of Pharmacology*. 2011; 163:1140-62 (IF: 4.93)
11. Schuchardt M, Prüfer, J., Prüfer, N., Wiedon, A., Huang, T., Chebli, M., Jankowski, V., Jankowski, J., Schäfer-Korting, M., Zidek, W., **van der Giet M**, Tölle, M. The endothelium-derived contracting factor uridine adenosine tetrphosphate induces P2Y₂-mediated pro-inflammtatory signaling by monocyte chemoattractant protein-1 formation. *Journal of Molecular Medicine*. 2011; (IF: 5.19)

Drittmittelprojekte

1. DFG (339/7-2): Identifikation und Charakterisierung von neuen endothelabhängigen vasoaktiven Faktoren (2009 – 2011)
2. DFG (339/6-3): Ursachen und Mechanismen des funktionellen und dysfunktionellen HDL bei der Gefäßregulation (2011-2013)
3. BMWi: Charakterisierung struktureller Veränderungen im HDL (2011-2014)
4. EKFS: Therapeutische Ansätze zur Beeinflussung pro-arteriosklerotischer Mechanismen (2011-2014)
5. HGFS: Charakterisierung von Proteinen im HDL (2011-2014)