



## Biomedizinische Wissenschaften Biomedical Sciences

Im Zentrum des Profilschwerpunktes „Biomedizinische Wissenschaften“ steht die an medizinischen Fragen orientierte Grundlagenforschung in den Bereichen Onkologie, Immunologie, Infektion und Transplantation. Der Einsatz von mechanistischer und chemischer Zell- und Molekularbiologie zielt auf die Entwicklung eines tiefen und hochaufgelösten Verständnisses pathologischer Prozesse ab. Die durch interdisziplinäre Forschung gewonnenen Erkenntnisse sollen dazu beitragen, Ursachen von Volkskrankheiten zu verstehen, ihre Diagnose zu verbessern und Ansatzpunkte für neuartige Therapien aufzuzeigen.

**Research into fundamental mechanisms of human diseases is at the core of the main research area of “Biomedical Sciences”, with a focus on oncology, immunology, infection and transplantation. The application of mechanistic and chemical cell biology is directed at generating a deep understanding of pathological processes based on high resolution analysis. Insights obtained through interdisciplinary approaches are expected to contribute to a better understanding of the causes of widespread human diseases, improve their diagnosis, and deliver new therapeutic options.**



Das Zentrum für Medizinische Biotechnologie (ZMB) bildet den Rahmen für die Forschung im Bereich der Biomedizinischen Wissenschaften an der Universität Duisburg-Essen (UDE) und sorgt für die Vernetzung der naturwissenschaftlichen Grundlagenforschung am Campus der UDE und der anwendungsorientierten medizinischen Forschung am Universitätsklinikum Essen (UKE).

Ergänzt wird das ZMB durch das Erwin L. Hahn (ELH) Institut für Magnetresonanz (siehe Seite 164), eine gemeinsame Einrichtung der Universität Duisburg-Essen (UDE) und der Radboud Universiteit Nijmegen (RUN).

### **Fortentwicklung des ZMB als interdisziplinäre Forschungseinrichtung**

Impulse zur zielgerichteten Weiterentwicklung des ZMB als interdisziplinäre Forschungseinrichtung wurden zuletzt auch durch ein im Jahr 2014 eingerichtetes externes wissenschaftliches Beratergremium gegeben. Mitglieder dieses ZMB Scientific Advisory Boards sind die Nobelpreisträger Prof. R. Huber (München), Prof. E. Neher (Göttingen) und Prof. K. Wüthrich (Zürich) sowie die Universitätsprofessorin Prof. F. Melchior (Zentrum für Molekulare Forschung Heidelberg, ZMBH) und der kommissarische geschäftsführende Direktor des Max Delbrück Zentrum Berlin, Prof. T. Sommer. Die Attraktivität des Forschungsstandorts wird durch die Rekrutierung von hochqualifiziertem wissenschaftlichen Personal und talentierten Studenten sowie durch die erfolgreiche Einwerbung von Verbundprojekten belegt. Ausdruck einer großen Forschungsproduktivität ist die hohe Zahl wissenschaftlicher Publikationen, die in den letzten vier Jahren konstant bei annähernd 600 Veröffentlichungen in Fachzeitschriften mit Peer Review lag. Beleg für die hohe Qualität der Forschungsveröffentlichungen: Ca. 15% der Publikationen im Jahr 2015 erschienen in internationalen Top-Journalen („Impact Faktor“ >10).

Das ZMB umfasst zurzeit 60 Forschungsgruppen der Fakultäten Biologie, Medizin und Chemie. Die Forschung ist auf drei Forschungsprogramme konzentriert:

The Centre for Medical Biotechnology (ZMB) provides the framework for Biomedical Sciences research at the University of Duisburg-Essen (UDE) and connects basic research in the natural sciences with application-oriented medical research at University Hospital Essen (UK Essen).

The ZMB is complemented by the Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging (ELH, see page 164), a joint institution of the UDE and Radboud University Nijmegen.

### **Advancement of the ZMB as an interdisciplinary research institution**

The ongoing targeted development of the ZMB has received fresh impetus from an external advisory board established in 2014. Members of the ZMB Scientific Advisory Board are the Nobel laureates Prof. R. Huber (Munich), Prof. E. Neher (Göttingen) and Prof. K. Wüthrich (Zurich), as well as Prof. F. Melchior (ZMBH Center for Molecular Research at the University of Heidelberg), and the acting managing director of the Max Delbrück Centre Berlin Prof. T. Sommer. The strength of the research location is proven by success in recruiting highly qualified scientists and attracting talented students as well as in acquiring funding for collaborative research projects. A high level of productivity in research is documented by close on 600 publications per year in peer-reviewed scientific journals over the last four years. As an indication of the high quality of the scientific publications, some fifteen percent in 2015 appeared in top international journals (impact factor >10).

There are currently 60 working groups (AG) from the Faculties of Biology, Medicine and Chemistry within the ZMB. Their work is organized in three research programmes:

- Oncology
- Immunology, Infectious Diseases and Transplantation
- Molecular and Chemical Cell Biology

Four joint professorships established at the ZMB in 2011 – two belonging to the Faculty of Biology and two to the Faculty of Medicine – have now been filled. They support not only qualified



- Onkologie
- Immunologie, Infektionskrankheiten und Transplantation
- Molekulare und chemische Zellbiologie

Die im Jahr 2011 für das ZMB eingerichteten Brückenprofessuren – jeweils zwei Professuren der Fakultäten für Biologie und Medizin – sind inzwischen besetzt. Sie erlauben nicht nur die Forschung im ZMB fachlich und interdisziplinär weiterzuentwickeln, sondern auch die Ausbildung im interdisziplinären Studiengang Medizinische Biologie zu fördern.

Eine der Brückenprofessuren nimmt Prof. Markus Kaiser als Leiter der Chemischen Biologie am ZMB wahr. Die Arbeitsgruppe forscht an niedermolekularen chemischen Verbindungen, die biologische Aktivität besitzen und neue Ansätze zur Aufklärung zellulärer Prozesse bieten. Eine zweite Brückenprofessur in der Medizinischen Fakultät wird von Prof. Matthias Gunzer wahrgenommen. Er leitet das Institut für Experimentelle Immunologie und das Imaging Center des UKE (IMCES). Diese Core Facility bietet ‚state-of-the-art‘ Ausrüstung und Expertise im Bereich Mikroskopie und Imaging und steht Kooperationspartnern in und außerhalb der Universität seit Anfang 2014 zur Verfügung.

Die Besetzung der Brückenprofessuren wurde jetzt durch die Berufung der Professoren Dominik Boos (Molekulare Genetik II, Fakultät für Biologie), und Hendrik Streeck (Medizinische Biologie; Fakultät Medizin) erfolgreich komplettiert. Prof. Boos nahm als NRW Rückkehrer vom Cancer Research UK Institut London seine Forschungstätigkeit an der UDE im Frühjahr 2014 auf. Er startete mit einem Grant des sehr angesehenen NRW Rückkehrerprogramms und wurde im Oktober 2015 zum Juniorprofessor für Molekulare Genetik II an das ZMB berufen. Im Zentrum seiner Arbeit steht die Aufklärung molekularer Mechanismen der Replikation (DNA-Verdopplung bei der Zellteilung). Er konzentriert sich dabei auf die Analyse großer Proteinkomplexe, die als molekulare Schalter diesen Prozess steuern.

Mit Prof. Streeck ist ein Experte für die Immunschwächekrankheit AIDS an die Medizinische

and interdisciplinary research at the ZMB but also training and education within the interdisciplinary Medical Biology degree programme.

The first joint professorship was accepted by Prof. Markus Kaiser as head of Chemical Biology in the Faculty of Biology. His group synthesizes low molecular weight bioactive chemical compounds which are applied in different cellular systems as valuable tools to decipher cellular processes. Prof. Matthias Gunzer took up the second of the joint professorships in the Medical Faculty. He heads the Institute for Experimental Immunology and Imaging and the Imaging Center (IMCES) at University Hospital Essen. The latter core facility offers state-of-the-art microscopy and imaging equipment and expertise and has been open to collaborators from in and outside the University since 2014.

Appointments to the open professorships were successfully completed recently with Professors Dominik Boos (Molecular Genetics II, Faculty of Biology) and Hendrik Streeck (Medical Biology, Faculty of Medicine). As a returning scientist under the State of NRW’s “Rückkehrer” scheme, Prof. Boos joined the ZMB from the Cancer Research UK Institute London in spring 2014. He began his research with a grant under the highly prestigious scheme and was appointed Junior Professor of Molecular Genetics II at the ZMB in October 2015. The analysis of the principles of DNA replication (DNA duplication during cell division) is at the core of his research, with a focus on large protein complexes which act as molecular switches to direct this process.

With the appointment of Prof. Streeck the UDE Medical Faculty and the UK Essen are gaining an expert in the immune deficiency syndrome AIDS. He is working with international partners on topics including the development of a vaccine against the hitherto incurable disease. After studying medicine at the Charité Berlin, he worked at the Harvard Medical School and the Ragon Institute of MGH, MIT and Harvard, where research focused on the development of a vaccine against HIV/AIDS, before taking up the position of full professor in Essen.



Fakultät der UDE und das UKE gekommen. Mit internationalen Partnern arbeitet er unter anderem an der Entwicklung eines möglichen Impfstoffes gegen die bisher unheilbare Erkrankung. Nach seinem Medizinstudium an der Charité Berlin war Streeck unter anderem als Postdoc an der Harvard Medical School und am Ragon Institute of MGH, MIT und Harvard tätig, dessen Forschungsschwerpunkt die Suche nach einem HIV/AIDS Impfstoff darstellt, bevor er in diesem Jahr dem Ruf an die UDE folgte.

Zur Stärkung der Verbindung von medizinisch biologischer Grundlagenforschung und translationaler Forschung trägt darüber hinaus auch die Berufung von Prof. Jürgen C. Becker (W3) von der Universitätsklinik Graz an das UKE bei. Die Professur wird durch das Deutsche Konsortium für Translationale Onkologie finanziert. Jürgen Becker ist Leiter der Abteilung Translationale Hautkrebsforschung und ist Mitglied der Fakultäten Medizin und Biologie. Als Hautkrebsexperte konzentriert sich seine Forschung auf die Analyse der Interaktion zwischen Tumor- und gesunden Körperzellen und dem Einfluss von externen Faktoren, wie Bakterien und Viren, bei speziellen Formen von Hautkrebs, wie dem Plattenepithelkarzinom und dem Merkelzellkarzinom.

Eine gezielte strukturelle Stärkung des ZMB wurde ebenso im Feld Molekulare und Chemische Zellbiologie erreicht. Über die Neuberufungen der Professoren für Molekulare Genetik, Stefan Westermann (W3), der vom IMP Wien nach Essen gekommen ist, und Dominik Boos hinaus, stärken die Direktoren des MPI für Molekulare Physiologie Dortmund, Prof. Andrea Musacchio (Mechanistische Zellbiologie) und Prof. Stefan Rauser, ein internationaler Experte auf dem Gebiet der Kryoelektronenspektroskopie, als Honorarprofessoren Forschung und Lehre in diesem Bereich des ZMB.

Neben den Brückenprofessoren stellen die Core Facilities ein wichtiges strukturelles Element des ZMB als Forschungszentrum dar. Ergänzend zu den Imaging Zentren am Campus (Imaging Center Campus Essen, ICCE, Leitung Prof. Hemmo Meyer) und dem IMCES am Klinikum wurde im Berichtszeitraum eine hochmodern ausgestattete



*Vorsitzender / Chairman: Prof. Dr. Michael Ehrmann*

The appointment of Prof. Jürgen C. Becker, who joined the UK Essen from University Hospital Graz, further strengthens the connection between biomedical basic and translational cancer research. His professorship is financed by the German Consortium for Translational Oncology. Prof. Becker heads the Department of Translational Skin Cancer Research and is a member of both faculties, Medicine and Biology. As a skin cancer expert he focuses his research on analysis of the interaction of tumour and healthy cells and the impact of external factors like bacteria and viruses in specific cancers such as squamous Merkel cell carcinoma.

The ZMB has also received targeted structural reinforcement in the area of Molecular and Chemical Cell Biology. In addition to the appointment of Prof. Stefan Westermann from the IMP



Analytik Core Facility Essen (ACE) unter der Leitung von Prof. Markus Kaiser und Dr. Farnusch Kaschani aufgebaut, die auf die Proteinanalytik und die Charakterisierung der Komponenten großer gereinigter Proteinkomplexe fokussiert ist. Die neuen Zentren ergänzen im Bereich der Proteinanalytik die bestehende NMR Spektroskopieeinheit in der von Prof. Peter Bayer geleiteten Abteilung Strukturelle und Medizinische Biochemie am Campus und die „Genomics Facilities“ unter anderem in dem von Dr. Lutger Klein-Hitpass geleiteten BioChip Labor und der Abteilung Genominformatik (Prof. Sven Rahmann, Institut für Humangenetik) am UKE.

Der interdisziplinäre Forschungsansatz innerhalb des ZMB wird in besonderem Maße durch gemeinsame Forschungs- und Verbundprojekte der drei beteiligten Fakultäten dokumentiert. So nahm der DFG geförderte Sonderforschungsbereich 1093, „Makromolekulare Chemie an Proteinen“ mit dem Sprecher Prof. Thomas Schrader und dem Co-Sprecher Prof. Carsten Schmuck (Fakultät für Chemie), im April 2014 seine Arbeit auf. An diesem SFB sind neben den Gruppen aus der Chemie und Medizin acht Arbeitsgruppen der Fakultät für Biologie beteiligt. Auch in dem seit 2009 bestehenden Sonderforschungsbereich SFB/TRR60, dessen 2. Förderperiode im Januar 2014 begann, sind neben der Medizin Vertreter von Biologie und Chemie beteiligt.

Weiterhin bildet sich die Vernetzung der ZMB Forschung mit Instituten in der Ruhrregion in Konsortien wie dem SFB 1093 ab. Neben Prof. Andrea Musacchio, Direktor am MPI Dortmund, vertritt Dr. Elsa Sanchez-Garcia als Nachwuchsgruppenleiterin das MPI für Kohlenforschung Mülheim im SFB 1093. Dr. Sanchez-Garcia ist theoretische Chemikerin und befasst sich mit Molekularen Wechselwirkungen in Chemischen und Biologischen Systemen. Im Sommer 2015 erhielt sie den prestigeträchtigen „PLUS3“ Grant der Boehringer Ingelheim Stiftung.

Interdisziplinarität wird auch im Bereich der Lehre groß geschrieben. Der vom ZMB eingerichtete und stark nachgefragte Studiengang Medizinische Biologie wird von den Fakultäten Bio-

Vienna to the professorship in Molecular Genetics and Prof. Dominik Boos, research and education at the ZMB are benefiting from the collaboration of the directors of the MPI for Molecular Physiology Dortmund Prof. Andrea Musacchio (Mechanistic Cell Biology) and Prof. Stefan Raunser, the latter an international expert in the field of cryo-electron microscopy, as honorary professors.

Beyond the joint professorships, the core facilities are another key structural element of the ZMB as a research centre. In addition to the Imaging Center Campus Essen (ICCE) headed by Prof. Hemmo Meyer and the IMCES at the University Hospital, an ultramodern Analytics Core Facility Essen (ACE) was established during the reporting period under the leadership of Prof. Markus Kaiser and Dr. Farnusch Kaschani and focuses on protein analytics and the characterization of components of large protein complexes. In the area of protein analytics the new centre complements the NMR spectroscopy unit in the Department of Structural and Medical Biochemistry, headed by Prof. Peter Bayer, on campus. In addition, Genomics Facilities including the BioChip Lab headed by Dr. Lutger Klein-Hitpass and the Department of Genome Informatics (Prof. Sven Rahmann, Institute for Human Genetics) are available at the UK Essen.

The interdisciplinary research approach is underlined by joint collaborative research projects involving the three faculties. The DFG-funded Collaborative Research Centre (SFB/CRC) 1093 “Macromolecular Chemistry on Proteins” with its coordinator Prof. Thomas Schrader and co-coordinator Prof. Carsten Schmuck (Faculty of Chemistry) began its work in April 2014. In addition to groups from Chemistry and Medicine, eight groups from the Faculty of Biology are taking part in this CRC. Groups from Chemistry and Biology are also collaborating with groups from Medicine in CRC/TRR60, which was established in 2009 and entered its second funding period in January 2014.

Networking between ZMB research and institutes from the Ruhr region is also reflected in CRC 1093. In addition to Prof. Andrea Musacchio as

logie und Medizin gemeinsam getragen. Koordiniert von der Graduiertenschule BIOME (Leitung Prof. Ulf Dittmer; Koordination Delia Cosgrove) baut die Doktorandenausbildung auf den Graduiertenkollegs RTG 1431 (Sprecher Hemmo Meyer), RTG 1739/1, (Sprecherin Vera Jendrossek), RTG 1949 (Start 2014; Sprecherin Astrid Westendorf) und dem gerade neu gestarteten RTG 2098 (Sprecher Erich Gulbins) auf und erfolgt in Schwerpunktprogrammen (Cores), die von Sprecherinnen und Sprechern aus Biologie und Medizin koordiniert werden. Die zusätzliche Vernetzung im Bereich der Graduiertenförderung mit dem MPI für Molekulare Physiologie in Dortmund wurde unlängst durch die Aufnahme von fünf ZMB-Mitgliedern in die International Max Planck Research School in Chemical and Molecular Biology (IMPRS) ausgebaut.

### **Erfolgreiche Einwerbung von Verbundprojekten**

Einen außerordentlichen Erfolg stellt der Zuschlag für die Einrichtung des Sonderforschungsbereichs (SFB) „Supramolekulare Chemie an Proteinen“ mit dem Sprecher Prof. T. Schrader (Chemie) dar, dessen Start im April 2014 erfolgte. Im Zentrum steht die Herstellung großer Moleküle mit chemischen Methoden, die als ‚Greifwerkzeuge für Eiweißmoleküle‘ konzipiert sind, mit deren Hilfe biochemische Mechanismen analysiert werden.

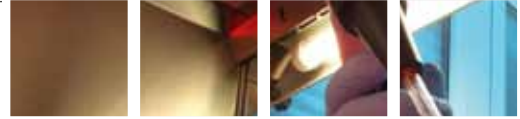
In seine zweite Förderungsperiode ging ebenfalls im Frühjahr 2014 der SFB/TRR60. Die Aufgabenstellung wird durch den Titel des transregionalen Verbundprojekts der Universitäten Duisburg-Essen, Wuhan, Bochum und Shanghai ausgedrückt: „Mutual interaction of chronic viruses with cells of the immune system: from fundamental research to immunotherapy and vaccination“. Gleichzeitig wurde auch der Antrag für das neue Graduiertenkolleg (GRK) mit dem Thema „Immunantwort in Infektionskrankheiten – Regulation zwischen angeborener und erworbener Immunität“, GRK 1949 (Sprecherin: Prof. Astrid M. Westendorf) von der DFG bewilligt.



*Geschäftsführer/Managing Director: Dr. Heiner Fritzemeier*

director of the MPI Dortmund, Dr. Elsa Sanchez-Garcia represents the MPI für Kohlenforschung Mülheim as head of the junior research group. Dr. Sanchez-Garcia is a theoretical chemist and studies molecular interactions in chemical and biological systems. In summer 2015 she was awarded the prestigious “PLUS3” grant of the Boehringer Ingelheim Foundation.

Interdisciplinary collaboration is likewise a priority in the area of academic education and teaching. The very popular Medical Biology degree course is jointly organized by the Faculties of Biology and Medicine. Coordinated by the BIOME graduate school (headed by Prof. Ulf Dittmer; coordinator Delia Cosgrove), doctoral training is organized in cores coordinated by members of the Faculties of Biology and Medicine and builds on the graduate training groups. Additional net-



Die besondere Stellung der UDE als ein sowohl deutschlandweit als auch international anerkannter forschungsstarker Standort im Bereich der Immunologie und Infektionsforschung wird darüber hinaus durch die Einrichtung eines internationalen Wissenschaftsnetzwerks zur Erforschung des Immunsystems, Mye-EUNITER, deutlich, das durch die EU gefördert und von Prof. Sven Brandau, Immunologe und Forschungsleiter der HNO-Klinik am UKE, koordiniert wird.

Das Forschungsnetzwerk widmet sich den sogenannten regulatorischen myeloischen Zellen, einer Untergruppe der weißen Blutkörperchen. Es zielt auf eine systematische und standardisierte Analyse dieser Zellen hinsichtlich charakteristischer Merkmale und Funktionen von Subpopulationen in Physiologie und Pathophysiologie ab. Das langfristige Ziel ist, die Voraussetzung für den Einsatz regulatorischer myeloischer Zellen als Biomarker für Krankheitszustände zu schaffen und neuartige Therapien zu entwickeln, die auf einer gezielten funktionellen Beeinflussung dieser Zellen beruhen.

Einen weiteren großen Erfolg stellt die Einwerbung eines neuen Graduiertenkollegs, GRK 2098, „Biomedizin des sauren Sphingomyelinase/sauren Ceramidase Systems“ durch Prof. Erich Gulbins, Leiter des Instituts für Molekularbiologie am UKE, dar. Stellvertretende Sprecherin des Kollegs ist Frau Prof. Wiebke Hansen. Im Zentrum stehen die Sphingolipide, wichtige Bestandteile der Zellmembran aus der Verbindungsklasse der Lipide, die sich strukturell von dem ungesättigten Aminoalkohol Sphingosin ableiten. Neuere Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass sie bei einer Vielzahl zellulärer Prozesse eine maßgebliche funktionelle Bedeutung besitzen.

Das GRK 1739 „Molekulare Determinanten der zellulären Strahlenantwort und ihre Bedeutung für die Modularität der Strahlensensitivität“, das von Prof. Verena Jendrossek koordiniert wird, startete seine Arbeit im Jahr 2011. Vor dem Hintergrund, dass die Strahlentherapie eine der wichtigsten und wirkungsvollsten Therapieoptionen in der Tumor-Bekämpfung ist, widmet sich das Kolleg der Grundlagenforschung, um die zellulären

working in graduate training with the MPI Dortmund has recently been implemented with the admission of five ZMB members to the international Max Planck Research School in Chemical and Molecular Biology (IMPRS).

### Successful fundraising for collaborative research projects

The acquisition of the Collaborative Research Centre “Supramolecular Chemistry on Proteins” is an extraordinary success. Within this CRC, which started in April 2014, modern findings and technologies of supramolecular chemistry are applied to biological questions. The CRC coordinator is Prof. Thomas Schrader, Faculty of Chemistry. The goal is to apply chemical methods to synthesize large molecules which are constructed as “molecular tweezers” of protein and used in the analysis of biochemical mechanisms.

Also in spring 2014, CRC/TRR60 started into its second funding period. Its goal is expressed in the title of the transregional collaborative research project between the Universities of Duisburg-Essen, Wuhan, Bochum, and Shanghai: “Mutual interaction of chronic viruses with cells of the immune system: from fundamental research to immunotherapy and vaccination”. At the same time, the new research training group RTG 1949 “Immune Response in Infectious Diseases – Regulation between Innate and Adaptive Immunity” (coordinator Professor Astrid M. Westendorf) was approved by the DFG.

A further indicator of the extraordinary position of the UDE as a regionally and internationally recognized research location for immunology and infectious diseases is the launch of an international science network dedicated to research into the immune system. Mye-EUNITER (European Network of Investigators Triggering Exploratory Research on Myeloid Regulatory Cells) is funded by the EU and coordinated by Prof. Sven Brandau, immunologist and head of research at the ENT Clinic of University Hospital Essen.

The research network is dedicated to regulatory white blood cells, myeloid cells, a subgroup of leucocytes. Mye-EUNITER aims to establish



Reaktionen auf ionisierende Strahlung und damit die Strahlensensitivität besser zu verstehen. Mit dem Projekt „Identification of molecular targets and signaling networks that modulate radiation hypersensitivity and radiation resistance“ wird die Fragestellung auch in dem BMBF-Verbund ZISS bearbeitet. Die Förderung dieses Programms wurde für den Zeitraum 2015/2016 gerade nochmals erhöht. Ein strukturiertes Programm für Doktoranden in diesem Forschungsfeld wurde ebenfalls in diesem Jahr gestartet: das von der EU geförderte Marie Skłodowska Curie innovative Training Network „Radiate“.

Das GRK 1431 mit dem Titel „Transkriptionskontrolle, Chromatinstruktur und DNA Reparatur in Entwicklung und Differenzierung“, das zunächst von Prof. Ann Ehrenhofer-Murray (Humboldt Universität Berlin) und in der zweiten Förderungsperiode von Prof. Hemmo Meyer (Abteilung Molekularbiologie I der UDE) koordiniert wurde, ist nach 9 Jahren erfolgreicher Arbeit im September 2015 ausgelaufen, die DFG bewilligte aber eine Auslauffinanzierung für die laufenden Forschungsprojekte. Das Graduiertenkolleg 1431 hat neben der Erarbeitung ausgezeichneter Forschungsergebnisse eine zentrale Stellung in der BIOME Graduiertenschule wahrgenommen und zum Aufbau des interdisziplinären fakultätsübergreifenden Forschungsnetzwerks in den Biomedizinischen Wissenschaften an der UDE beigetragen. Beleg für die Nachhaltigkeit dieses Netzwerks ist ein gerade bei der DFG eingereicherter Antrag zur Gründung eines weiteren Sonderforschungsbereichs innerhalb des ZMB, der auf Forschungsthemen des Graduiertenkollegs aufsetzt. Das GRK 1431 erreichte internationale Sichtbarkeit durch die Organisation einer Reihe von Wissenschaftskongressen mit international bekannten Sprechern, darunter das sehr erfolgreiche Abschlussymposium mit dem Titel „Chromatin regulation in cell proliferation and differentiation“ im September 2015.

Des Weiteren sind ZMB Forscher\*innen an mehreren Schwerpunktprogrammen (SPP) der DFG beteiligt. Ein Highlight stellt die Verlängerung der DFG-Förderung für das Schwerpunktprogramm THYROID TRANS ACT (SPP 1629) um

technical standards for the characterization and analysis of these cells with a specific focus on the systematic and standardized definition of characteristics and functions of subgroups in physiology and pathophysiology. The long-term goal is to pave the way for the use of myeloid cells as biomarkers of human disease and to develop new therapies based on targeted functional modification of these cells.

Another great success is the acquisition of a new research training group, RTG 2098 “Biomedicine of the acid sphingomyelinase/acid ceramidase system” by Prof. Erich Gulbins, head of the Institute of Molecular Biology at the UK Essen; the deputy coordinator of the RTG is Prof. Wiebke Hansen. At the core of the RTG are sphingolipids, important lipid components of the cell membrane structurally derived from the unsaturated amino alcohol sphingosine. Recent research results imply that they are involved in a multitude of cellular processes.

The DFG Research Training Group “Molecular Determinants of the Cellular Radiation Response and their Potential for Response Modulation” (RTG 1739) began its work in 2011 and is coordinated by Prof. Verena Jendrossek. Radiation therapy is one of the most important and effective therapeutic options in cancer treatment, and this project is aimed at advancing basic research. The topic is also addressed in the project “Identification of molecular targets and signaling networks that modulate radiation hypersensitivity and radiation resistance” within the BMBF ZISS cluster; the programme has recently received an additional grant for 2015-2016. A structured programme for PhD students in this field also started this year: the EU-funded Marie Skłodowska Curie innovative Training Network “Radiate”.

RTG 1431 “Transcription, Chromatin Structure and DNA Repair in Development and Differentiation”, coordinated in its starting phase by Prof. Ann Ehrenhofer-Murray (Humboldt University of Berlin) and in the second period by Prof. Hemmo Meyer (Molecular Biology I at the UDE), ended in 2015 after 9 years of funding, with an extension for completion of ongoing projects.



## Ausgewählte Publikationen Selected Publications

- Budeus, B., S. Schweigle de Reynoso, M. Przekopowicz, D. Hoffmann, M. Seifert, R. Küppers (2015): Complexity of the human memory B-cell compartment is determined by the versatility of clonal diversification in germinal centers. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 112(38), E5281–9. doi: 10.1073/pnas.1511270112.
- Eiteneuer, A., J. Seiler, M. Weith, M. Beullens, B. Lesage, V. Krenn, A. Musacchio, M. Bollen, H. Meyer (2014): Inhibitor-3 ensures bipolar mitotic spindle attachment by limiting association of SDS22 with kinetochore-bound protein phosphatase-1. *EMBO J*. 33(22), 2704–20. doi: 10.15252/embj.201489054.
- Hyman, D.M., I. Puzanov, V. Subbiah, J.E. Faris, I. Chau, J. Y. Blay, J. Wolf, N. S. Raje, E. L. Diamond, A. Hollebecque, R. Gervais, M. E. Elez-Fernandez, A. Italiano, R. D. Hofheinz, M. Hidalgo, E. Chan, M. Schuler, S.F. Lasserre, M. Makrutzki, F. Sirzen, M.L. Veronese, J. Taberner, J. Baselga (2015): Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373(8), 726–36.
- Khairnar, V., V. Duhan, S.K. Maney, N.Honke, N. Shaabani, A.A. Pandya, M.Seifert, V. Pozdeev, H.C. Xu, P. Sharma, F. Baldin, F. Marquardsen, K. Merches, E. Lang, C. Kirschning, A.M. Westendorf, D. Häussinger, F. Lang, U. Dittmer, R. Küppers, M. Recher, C. Hardt, I. Scheffrahn, N. Beauchemin, J.R. Göthert, B.B. Singer, P.A. Lang, K.S. Lang (2015): CEACAM1 induces B-cell survival and is essential for protective antiviral antibody production. *Nat Commun* 6, 6217. doi: 10.1038/ncomms7217.
- Li, M., S. Schlesiger, S.K. Knauer, C. Schmuck (2015): A Tailor-Made Specific Anion-Binding Motif in the Side Chain Transforms a Tetrapeptide into an Efficient Vector for Gene Delivery. *Angew Chem Int Ed Engl*. 54(10), 2941–4. doi: 10.1002/anie.201410429.
- Meesters, C., T. Mönig, J. Oeljeklaus, D. Krahn, C.S. Westfall, B. Hause, J.M. Jez, M. Kaiser, E. Kombrink (2014): A chemical inhibitor of jasmonate signaling targets JAR1 in *Arabidopsis thaliana*. *Nat Chem Biol* 10(10), 830–6. doi: 10.1038/nchembio.1591
- Mieck, C., M.I. Molodtsov, K. Drzewicka, B. van der Vaart, G. Litos, G. Schmauss, A. Vaziri, S. Westermann (2015): Non-catalytic motor domains enable processive movement and functional diversification of the kinesin-14 Kar3. *Elife*. 27, 4.
- Poepsel, S., A. Sprengel, B. Sacca, F. Kaschani, M. Kaiser, C. Gatsogiannis, S. Raunser, T. Clausen, M. Ehrmann (2015): Determinants of amyloid fibril degradation by the PDZ protease HTRA1. *Nat Chem Biol* 11(11), 862–869.
- Robert, C., B. Karaszewska, J. Schachter, P. Rutkowski, A. Mackiewicz, D. Stroiakovski, M. Lichinitser, R. Dummer, F. Grange, L. Mortier, V. Chiarion-Sileni, K. Drucis, I. Krajsova, A. Hauschild, P. Lorigan, P. Wolter, G. V. Long, K. Flaherty, P. Nathan, A. Ribas, A. M. Martin, P. Sun, W. Crist, J. Legos, S. D. Rubin, S. M. Little, D. Schadendorf (2015): Improved Overall Survival in Melanoma with Combined Dabrafenib and Trametinib. *N Engl J Med*. 372(1), 30–9.
- Saccà B, Y. Ishitsuka, R. Meyer, A. Sprengel, E. C. Schöneweiß, G. U. Nienhaus, C. M. Niemeyer (2015): Reversible Reconfiguration of DNA Origami Nanochambers Monitored by Single-Molecule FRET. *Angew Chem Int Ed Engl*. 54(12), 3592–7. doi: 10.1002/anie.201408941.
- Schramm, A., J. Köster, Y. Assenov, K. Althoff, M. Peifer, E. Mahlow, A. Odersky, D. Beisser, C. Ernst, A. G. Henssen, H. Stephan, C. Schröder, L. Heukamp, A. Engesser, Y. Kahlert, J. Theissen, B. Hero, F. Roels, J. Altmüller, P. Nürnberg, K. Astrahantseff, C. Gloeckner, K. De Preter, C. Plass, S. Lee, H. N. Lode, K. O. Henrich, M. Gartlgruber, F. Speleman, P. Schmezer, F. Westermann, S. Rahmann, M. Fischer, A. Eggert, J.H. Schulte (2015): Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet* 47(8), 872–7.

weitere drei Jahre bis 2018 dar. Eine der drei Koordinatorinnen des Schwerpunktprogramms an 14 Standorten in Deutschland ist Prof. Dagmar Führer, Direktorin der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen

The RTG was not only successful in its research but also played a central role in the BIOME graduate school and was a factor driving the establishment of an inter-faculty network of research in Biomedical Sciences at the UDE. The sustainability



am UKE und ZMB-Mitglied. Im Zentrum der Forschung steht die Schilddrüse, ein zwar vergleichsweise kleines Organ, die von ihr produzierten Hormone jedoch sind lebenswichtig: Sie steuern den Stoffwechsel und die Differenzierung von Zellen und beeinflussen so die Funktionen nahezu aller Organe im Körper. Dysfunktionen der Schilddrüse können Ursache schwerwiegender Erkrankungen sein. Mit rund 1,35 Mio. Euro geht der größte Anteil der Fördersumme in der Verlängerungsphase an die Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen am UKE.

Neben dem neuen Graduiertenkolleg befasst sich auch eine seit 2014 geförderte DFG-Forschergemeinschaft mit Funktionen der Sphingolipide. Gemeinsam mit Wissenschaftler\*innen der Universität Würzburg untersuchen die Gruppen um Prof. Erich Gulbins und Dr. Heike Grassmé (Institut für Molekularbiologie am UKE) im Rahmen von FOR 2123, „Sphingolipid dynamics in infection control“, ihre Rolle bei der Infektion von Wirtszellen durch Pathogene, insbesondere Bakterien.

### **Forschungshöhepunkte im Zeitraum 2014–2015**

Die Forschung am ZMB konzentriert sich auf drei Forschungsprogramme, die im Folgenden anhand beispielhafter Projekte vorgestellt werden.

#### **Onkologie**

Die Onkologische Forschung gehört zu den Schwerpunkten der Forschung am UKE. Das Westdeutsche Tumorzentrum (WTZ) bildet als seit dem Jahr 2009 kontinuierlich durch die Deutsche Krebshilfe gefördertes „Onkologisches Spitzenzentrum“ die zentrale Struktur für klinische, translationale und Grundlagenforschung im Forschungsschwerpunkt Onkologie der Medizinischen Fakultät. Das WTZ hat sich zu einem der führenden „Comprehensive Cancer Centers“ in Europa entwickelt und ist einer von 7 universitären Partnerstandorten des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK), das gemeinsam mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ) das durch das BMBF

of this network is evidenced by the recent grant application for a new CRC within the ZMB picking up the research topics of RTG 1431. The RTG achieved international visibility by organizing scientific workshops with international speakers; events included the successful closing symposium on “Chromatin regulation in cell proliferation and differentiation” in September 2015.

ZMB researchers are further involved in several DFG priority programmes (SPP). The recent prolongation of the THYROID TRANS ACT (SPP 1629) programme for an additional three years until 2018 is one highlight. One of the three coordinators of the priority programme at 14 research locations in Germany is Prof. Dagmar Führer, director of the Clinic for Endocrinology and Metabolism at University Hospital Essen and a ZMB member. At the centre of its research is the thyroid gland, a small organ secreting hormones that influence vital functions throughout the body, directing the metabolism, differentiation of cells, and the function of almost all organs. Dysfunctions of the thyroid gland can cause severe disease. At around 1.35 million euros, the largest part of the funding in the extension phase is going to the Clinic for Endocrinology in Essen.

Beyond the RTG 2098, a DFG-funded research unit FOR 2123 “Sphingolipid dynamics in infection control” is dealing with the function of sphingolipids. Together with scientists from the University of Würzburg, the groups of Prof. Gulbins and Dr. Grassmé (Institute for Molecular Biology, UK Essen) study their role during infection of host cells by pathogens, especially bacteria.

### **Research Highlights**

Research at the ZMB is organized into three programmes, which are introduced in the following chapter with some exemplary projects.

#### **Oncology**

Oncological research is one of the top priority areas of the University Hospital Essen. The West German Cancer Centre (WTZ), since 2009 supported by Deutsche Krebshilfe (German Cancer Aid) as one of its Oncology Centers of Excellence,



und die Sitzländer geförderte Deutsche Zentrum für Gesundheitsforschung (DZG) für anwendungsbezogene Krebsforschung darstellt.

Die von Prof. Martin Schuler geleitete Innere Klinik (Tumorforschung) ist die größte universitäre Einrichtung für Medizinische Onkologie in Deutschland. Sie umfasst vier unabhängige Arbeitsgruppen und wurde jetzt weiter durch die Berufung von Prof. Jens Siveke auf die W3-Professur für Translationale Onkologie mit Schwerpunkten thorakale und viszerale Onkologie verstärkt. Prof. Siveke war vor seinem Wechsel nach Essen an der TU München tätig und hat dort über viele Jahre erfolgreich Grundlagen- und translationale Forschung bei soliden Tumoren betrieben. Zusammen mit einem Forscherteam des DKTK und internationalen Partnern konnte ein neuer epigenetischer Ansatz zur Behandlung des Pankreaskarzinoms identifiziert werden, der 2015 in *Nature Medicine* publiziert und in drei Editorials kommentiert wurde: *Nat Rev Cancer*, *Cancer Discov.*, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.

Die Phase I Einheit der Inneren Klinik (Tumorforschung) bietet eines der umfassendsten frühklinischen Prüfprogramme in Europa an und zeichnet sich durch seine Expertise in der Durchführung Biomarker stratifizierter Studien sowie auf dem Gebiet der Immuntherapie aus. Ein Beispiel für Studien zur individualisierten oder „Präzisionstherapie“, die am WTZ durchgeführt wurden, ist die sogenannte „LUX-Lung 3 Studie“, die zur Zulassung des neuen Wirkstoffs „Afatinib“ zur Behandlung von metastasiertem Lungkrebs beigetragen hat. Eine Analyse zum Behandlungseffekt von Afatinib auf die Überlebenszeit von Patienten auf Basis von zwei Phase 3 Studien wurde Anfang 2015 in *Lancet Oncology* publiziert.

Das Ergebnis einer aktuellen Studie zur Biomarker-gestützten zielgerichteten Behandlung von Patient\*innen mit Krebserkrankungen unterschiedlichen Gewebsursprungs mit Beteiligung des WTZ wurde gerade in der äußerst renommierten Zeitschrift *New England Journal of Medicine* veröffentlicht. Das Medikament Vemurafenib (Zelboraf®), das in Deutschland bisher nur zur

represents the central structure for clinical, translational, and basic cancer research at the Medical Faculty. The WTZ has evolved to become one of the leading Comprehensive Cancer Centers in Europe and is one of seven partner sites of the German Cancer Consortium (DKTK), which together with the German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, forms the national network for translational cancer research funded by the BMBF and federal and state governments.

The Department of Medical Oncology, headed by Prof. Martin Schuler, is the largest academic institution fully dedicated to medical oncology in Germany. It comprises four independent research groups and was recently further strengthened by the appointment of Prof. Jens Siveke, who took up the W3 professorship for Translational Oncology with a focus on thoracic and visceral oncology. Before joining the Medical Faculty in Essen, Prof. Siveke conducted many years of basic and translational research on solid tumours at the Technical University of Munich (TUM). Together with a team from the DKTK and international partners, he was able to identify a new epigenetic approach to the treatment of pancreas carcinoma. The findings were published in *Nature Medicine* in 2015 and commented on in three editorials: *Nature Reviews Cancer*; *Cancer Discovery*; *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*.

The phase I unit runs one of the strongest programmes in early clinical development, biomarker-stratified precision oncology, and immuno-oncology in Europe. Recent examples of successful precision oncology studies at the WTZ include the LUX-Lung 3 study, which led to the approval of the irreversible pan-ERBB inhibitor Afatinib for the treatment of patients with EGFR-mutated lung cancer. The analysis of the treatment effect of Afatinib on survival on the basis of two phase III studies was published early in 2015 in *Lancet Oncology*.

The results of another recent biomarker-stratified study with the participation of the WTZ were published in 2015 in the highly renowned *New England Journal of Medicine* and concerned the targeted treatment of patients with

Behandlung von Patient\*innen mit metastasiertem schwarzen Hautkrebs (Melanom) mit einer sogenannten BRAFV600-Mutation zugelassen ist, erwies sich auch bei Tumoren anderer Gewebearten als wirksam, wenn bei den Betroffenen eine BRAFV600-Mutation im Tumor nachweisbar war (Hyman DM et al. 2015).

Auch an einer weiteren bahnbrechenden Studie mit einem immunstimulierenden Antikörper (Nivolumab), die eine neue Behandlungsmöglichkeit für Patient\*innen mit metastasiertem Lungen- und Nierenzellkarzinom aufzeigt, war die Innere Klinik (Tumorforschung) beteiligt. Nivolumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den PD-1-Rezeptor (programmed cell death 1) auf aktivierten T-Zellen. Die Blockade führt zu einer gesteigerten T-Zell-Aktivität gegen die Tumorzellen. Die immuntherapeutisch behandelten Patientengruppen hatten eine deutlich längere mittlere Überlebenszeit als die mit der Standardtherapie behandelten Gruppen. Die Studienergebnisse wurden ebenfalls 2015 im renommierten N. Eng. J. Med. publiziert.

Die Klinik für Dermatologie am UKE ist für ihre ausgewiesene Expertise im Bereich der Hautkrebsforschung weit über die Region hinaus bekannt. Sie wird seit 2008 von Prof. Dirk Schadendorf geleitet, der seit Mai 2013 auch das WTZ am UKE leitet. Das internationale hohe Ansehen der Forschung in diesem Bereich wird auch durch eine im Oktober 2014 veröffentlichte Analyse der renommierten Fachzeitschrift „Lab Times“ deutlich, die ausgewertet hat, welche Wissenschaftler\*innen im Bereich Dermatologie am häufigsten zitiert wurden. Danach gehört Prof. Schadendorf zu den europaweit meist zitierten Dermatologen: Platz drei im Ranking. In Anerkennung seiner Verdienste wurde Prof. Schadendorf im Jahr 2015 außerdem der hochdotierte Wilhelm-Warner-Preis der gleichnamigen Stiftung verliehen: „...für seine bahnbrechenden Beiträge zur Grundlagenforschung und Therapie namentlich des Melanoms, die dazu beigetragen haben, dass sich die Prognose von Melanom-Patienten ganz erheblich verbessert hat“.

tumours originating from different organs carrying a so-called BRAF V600 mutation. The drug Vemurafenib (Zelboraf®), so far approved in Germany only for the treatment of melanoma patients carrying a BRAF V600 mutation, proved to be effective in different non-melanoma tumours carrying the corresponding mutation (Hyman DM et al. 2015).

The Department of Medical Oncology also contributed to pioneering clinical studies with the immunostimulatory antibody Nivolumab, paving the way to a new therapeutic option for patients with metastasized lung and renal cell carcinoma. Nivolumab is a monoclonal antibody against the PD-1-receptor (programmed cell death 1) on activated T-cells. Blockade of the receptor induces an enhanced T-cell response against the tumour cells. The group of patients treated with immunotherapy had a significantly longer mean survival time compared to patients receiving standard therapy. The results of the study were similarly published in the New England Journal of Medicine in 2015.

The Clinic for Dermatology at the UK Essen is known beyond the region for its highly regarded expertise in the area of skin cancer research. It has been led since 2008 by Prof. Dirk Schadendorf, who has also been acting director of the WTZ since May 2013. The strong international reputation of research in this area is documented by the results of a study of the renowned journal Lab Times in October 2014 evaluating the most often cited scientists in dermatology in Europe. The analysis shows that Prof. Schadendorf is among the most often cited scientists in the field, occupying third place in the ranking. Also in honour of his achievements, Prof. Schadendorf was awarded the valuable Wilhelm-Warner Prize in 2015: „...for his pioneering contributions to experimental research and the therapy of melanoma, which contributed to a considerably improved prognosis for melanoma patients.“ Meanwhile, the Fritz-Acker-Foundation’s “Förderpreis 2013” was awarded to Prof. Alexander Roesch, Dermato-Oncology, in 2014, in recognition of his scientific contributions to research of malignant melanoma.



Die Diagnose, Therapie und Therapieresistenz des bösartigen Hautkrebses (Melanom) bildet den Schwerpunkt von experimenteller und klinischer Forschung der Dermatologie. Neue molekularpathologische Erkenntnisse bildeten die Basis für die Entwicklung spezifischer niedermolekularer Wirkstoffe für eine zielgerichtete Therapie bei Hautkrebs, Tyrosinkinase-Inhibitoren, die in den RAS-/RAF-Signalweg eingreifen. Die Wirkstoffe nutzen die Erkenntnis, dass der schwarze Hautkrebs bestimmte Veränderungen im Tumor aufweist, sogenannte BRAF-Mutationen. Klinische Phase II-Studien unter Beteiligung der Klinik für Dermatologie in Essen erbrachten den Nachweis einer verlängerten Lebenszeit nach Behandlung mit den neuen Wirkstoffen Vemurafenib und Dabrafenib, zwei Kinaseinhibitoren, die spezifisch die Kinaseaktivität von mutiertem BRAF hemmen. Allerdings entwickeln Tumore auch gegen diese neuen Therapeutika Resistenzen. Vor diesem Hintergrund wurden weitere Wirkstoffe analysiert, die an anderer Stelle in den RAS-/RAF-Signalweg der Tumorzelle eingreifen. Nachdem für den Hemmstoff der sogenannten MEK, Trametinib, die tumorhemmende und lebensverlängernde Wirkung bei Melanompatienten mit einer BRAF-Mutation nachgewiesen werden konnte, wurde jetzt die Kombination beider Wirkstoffarten klinisch mit der Annahme geprüft, dass durch die Kombination das Auftreten der Therapieresistenz gegen einen BRAF Inhibitor reduziert oder verzögert werden könnte. Neue multizentrische Phase III-Studien erbrachten dafür den Nachweis. Die Kombination von Dabrafenib und Trametinib bewirkte eine Verlängerung sowohl der gesamten und als auch der progressionsfreien Überlebenszeit und darüber hinaus eine Verbesserung der Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL). Die Ergebnisse wurden in mehreren Publikationen 2015 und Ende 2014 unter anderem in den renommierten Fachzeitschriften *New Eng. J. Med.*, *Lancet* und *Lancet Oncology* veröffentlicht.

Neben der Forschung zur Therapie des Melanoms mit niedermolekularen Kinaseinhibitoren hat die Gruppe von Prof. Schadendorf seit einigen Jahren in der klinischen Forschung erfolgreich zur

The central interest at the Clinic for Dermatology is experimental and clinical research into the diagnosis, therapy, and resistance to therapy of malignant skin cancer (melanoma). On the basis of molecular pathological data, new tyrosine kinase inhibitors which interfere with the RAS-/RAF-signal transduction pathway were identified and have been developed for the targeted therapy of melanoma. The drugs build on the finding that malignant melanomas carry certain mutations in the tumour, so called BRAF mutations. Clinical phase II studies with the participation of Dermatology in Essen proved a survival benefit for patients treated with Vemurafenib and Dabrafenib, two kinase inhibitors specifically inhibiting kinase activity of mutated BRAF. However, the tumours also develop resistance to the new drugs. Against that background, work has been done on new drugs that interfere with the RAS-/RAF-signal transduction pathway at different positions.

With the tumour inhibitory activity and a survival benefit for Trametinib, an inhibitor of the so-called MEK, having been documented in clinical studies, a combination of the two drugs was now studied clinically on the assumption that it might reduce or delay the occurrence of therapy resistance to the BRAF inhibitor. New multi-centre phase III studies provided evidence in support of this expectation. The combination of Dabrafenib and Trametinib caused a significant prolongation of overall and progression-free time of survival, as well as an improvement in health-related quality of life (HRQoL). The results were published at the end of 2014 and in 2015 in renowned scientific journals such as the *New England Journal of Medicine*, *Lancet* and *Lancet Oncology*.

In addition to research into small molecule inhibitors, Prof. Schadendorf's group has been contributing successfully for a number of years to the development of new immune therapy approaches. As a first step the group succeeded in demonstrating the efficacy of Ipilimumab, which contains an immune modulatory antibody against CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-asso-



Entwicklung von neuen immuntherapeutischen Ansätzen beigetragen. Zunächst gelang der Wirknachweis für Ipilimumab, das einen immunmodulatorischen Antikörper gegen CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) enthält. CTLA fungiert gewissermaßen als Aktivierungsbremse („Immunological checkpoint“) von zytotoxischen T-Zellen, die der Antikörper löst. Dies bewirkt die erhöhte Aktivierung zytotoxischer T-Lymphozyten zu einer gesteigerten Immunantwort, die sich gegen Tumorzellen, aber auch gegen körpereigene Zellen richtet. Die Essener Hautklinik war im Berichtszeitraum an der klinischen Untersuchung neuer immunmodulatorischer Antikörper beteiligt, Nivolumab und Pembrolizumab, die an anderer Stelle in das Immunsystem eingreifen. Sie richten sich gegen den PD-1-Rezeptor (programmed cell death 1) auf aktivierten T-Zellen. Die Blockade führt zu einer gesteigerten T-Zell-Aktivität gegen die Tumorzellen. Nivolumab, das seit Mitte 2015 in Deutschland zugelassen ist, erwies sich in Phase III-Studien sowohl in unbehandelten als auch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom als überlegen gegenüber Chemotherapie. Auch im Vergleich zu Ipilimumab wurde inzwischen die Überlegenheit für das neue Medikament nachgewiesen. Eine weitere Steigerung der Wirkung konnte jetzt für die Kombination der beiden „Checkpoint-Inhibitoren“, Ipilimumab und Nivolumab, nachgewiesen werden. Der enorme Fortschritt im Bereich der Therapie des Melanoms, zu dem die Gruppe von Prof. Schadendorf entscheidend beigetragen hat, wird durch zahlreiche Publikationen unter anderem im *New Eng. J. Med.* in den letzten zwei Jahren dokumentiert.

Zu den Forschungshighlights der Hautklinik (PD Dr. J. Klode, Dr. I. Stoffels u. a.) und des Imaging Centers Essen (Prof. M. Gunzer u. a.) gehört auch das Studienergebnis für ein neues bildgebendes Verfahren, das die Wissenschaftler\*innen gemeinsam erarbeitet hatten. Sie konnten zeigen, dass Metastasen bei schwarzem Hautkrebs in Wächter-Lymphknoten sicher und ganz ohne Operation durch die neue Methode nachgewiesen werden können. Die Ergebnisse der

ciated Protein 4). CTLA acts as a brake (immunological checkpoint) on the activation of cytotoxic T-cells, which is released by the antibody. This causes an increased activation of cytotoxic T-lymphocytes and an increased immune response directed against the tumour, but also against healthy cells. The Clinic for Dermatology in Essen participated in the clinical study of new immune modulatory antibodies, Nivolumab und Pembrolizumab, which interfere with the immune system at a different position. They target the PD-1-receptor (programmed cell death 1) on active T-cells. Blockade of the receptor causes increased T-cell activity against the tumour cells. Nivolumab, approved in Germany since mid-2015, was shown in phase III studies in both untreated and pretreated patients with an advanced stage of melanoma to be more effective than chemotherapy. The new drug proved superior also in comparison to Ipilimumab. A further improvement in the therapeutic effect was also indicated for the combination of the two “checkpoint inhibitors”, Ipilimumab and Nivolumab. The enormous progress in the therapy of malignant melanoma to which the group of Prof. Schadendorf has contributed substantially is documented by several publications within the last two years in journals including the *New England Journal of Medicine*.

A further research highlight of the Clinic for Dermatology (PD Dr. J. Klode, Dr. I. Stoffels and others) and the IMCES (Prof. M. Gunzer and others) is the development and application of a new imaging method jointly developed by the scientists. They were able to demonstrate that metastases in malignant melanoma can be detected reliably in the sentinel lymph nodes without surgery thanks to this new procedure. The results were published at the end of 2015 in the scientific journal *Science Translational Medicine*.

Genetic studies into possible mechanisms of tumour development in neuroblastoma have been performed by the group of Prof. A. Schramm (Pediatric Clinic III at the UK Essen), who was appointed adjunct professor at the end of 2015 in honour of his achievements in the field of Experimental Oncology. Neuroblastoma accounts for



entsprechenden Studie wurden Ende 2015 in der Fachzeitschrift *Science Translational Medicine* veröffentlicht.

An genetischen Untersuchungen zu möglichen Mechanismen der Tumorentwicklung beim Neuroblastom war unter anderem die Gruppe von Prof. A. Schramm beteiligt (Klinik für Kinderheilkunde III am UKE), der im Dezember 2015 in Würdigung seiner Leistungen im Fachgebiet „Experimentelle Onkologie“ zum außerplanmäßigen Professor ernannt wurde. Das Neuroblastom ist mit sieben bis acht Prozent aller Krebserkrankungen im Kindesalter die dritthäufigste Krebserkrankung bei Kindern. Die genetischen Untersuchungen haben einen bisher unbekanntes Mechanismus nachgewiesen, wie sich diese Tumorzellen entwickeln können. In Kooperation mit Kolleg\*innen der Universitätskliniken Köln, Heidelberg und Berlin fanden die UDE-Forscher\*innen, dass durch Veränderungen im Tumor-Genom von Patient\*innen mit Hochrisiko-Neuroblastomen das Protein Telomerase aktiviert wird. Durch Umlagerungen im Tumor-Genom wird die Genexpression dieses in normalen Zellen nicht vorkommenden Proteins dauerhaft angeschaltet. Der Selbstzerstörungsmechanismus der betroffenen Zellen wird dadurch ausgeschaltet, so dass die ungehinderte Zellteilung und Krebsentstehung verursacht werden. Das Ergebnis der Untersuchung wurde im Oktober 2015 in *Nature* publiziert.

Mit dem Ziel einer Verbesserung der Behandlungsaussichten für Neuroblastompatient\*inn bei Wiederauftreten der Tumorerkrankung führte ein multizentrisches Forscher\*innenteam um die ZMB-Mitglieder Prof. A. Schramm und Prof. J.H. Schulte vom UKE eine integrierte Analyse von „whole-exome sequencing“, mRNA Expressions-, Array-CGH- und DNA Methylierungsdaten durch, wobei der Focus auf Differenzen zwischen Primärtumor (bei Diagnose) und Rezidiv gelegt wurde. Die Analyse legte Charakteristika der evolutionären Dynamik beim Neuroblastom offen und führte zur Entdeckung neuer Mutationsereignisse bei Rezidiven. Die Methode bietet einen neuen Ansatz zur Auffindung von genetischen und epigenetischen Veränderungen bei der Krebsent-

seven to eight percent of all childhood cancers and is the third most frequent form of cancer among children. The genetic studies revealed a new and so far unknown mechanism of tumour cell development. In collaboration with colleagues at the University Hospitals of Cologne, Heidelberg and Berlin, UDE researchers found that the gene for the protein Telomerase is activated in the tumour genome in high-risk neuroblastoma patients. Rearrangements within the tumour genome cause expression of this protein, which in normal cells is not expressed, to be switched on permanently. The self-destruction mechanisms of the affected cells are switched off as a result, causing unlimited cell division and tumour development. These results were published in *Nature* in October 2015.

Aiming to improve the therapeutic options of relapsed neuroblastoma patients, a multidisciplinary team of researchers headed by the ZMB members Prof. A. Schramm and Prof. J.H. Schulte from the UK Essen initiated an integrated analysis of whole-exome sequencing, mRNA expressions, array-CGH and DNA methylation data, focusing on differences between primary (at diagnosis) and recurrent neuroblastoma cancer patients. The analysis revealed characteristics of evolutionary dynamics in neuroblastoma and new mutational changes in relapse patients. This type of analysis is a promising approach for detecting genetic and epigenetic changes in cancer evolution and opens up new avenues in the treatment of relapse patients. The scientific results were published in *Nature Genetics* in 2015.

The results of whole-exome sequencing and epigenetic analyses of 200 lymphomas represent a highlight in the work of Prof. Ralf Küpper's group at the Institute for Cell Biology (Cancer Research). Within the framework of the International Cancer Genome Consortium (ICGC) on B-cell lymphomas, it was proven that Burkitt lymphomas exhibit certain epigenetic changes that complement known genetic lesions and contribute to pathogenesis. The results were published in *Nature Genetics*.

For the Clinic for Hematology (director Prof. U. Dührsen), the final results of three multicentric

wicklung und zeigt neue Behandlungsoptionen für Rezidiv-Patient\*innen auf. Die Untersuchung wurde 2015 in *Nature Genetics* veröffentlicht.

Das Ergebnis der Gesamtgenomsequenzierung und der epigenetischen Analyse von über 200 Lymphomen stellten ein Highlight der Arbeit der Gruppe von Prof. Ralf Küppers am Institut für Zellbiologie (Tumorforschung) dar. Im Rahmen des Internationalen Krebsgenomkonsortiums (ICGC) zu B-Zell-Lymphomen gelang der Nachweis, dass Burkitt-Lymphome distinkte epigenetische Veränderungen haben, die bereits bekannte genetische Läsionen komplementieren und somit auch zur Pathogenese beitragen. Das Ergebnis wurde in *Nature Genetics* publiziert.

Für die Klinik für Hämatologie (Leitung Prof. Ulrich Dührsen) waren die Endergebnisse dreier von der Klinik geleiteten multizentrischen Therapiestudien die Forschungshöhepunkte der Jahre 2014 und 2015. Wegen ihrer klinischen und wissenschaftlichen Relevanz wurden die Ergebnisse der drei Studien (PETAL-Studie; EIS-Studie; DECADE-Studie) für Vorträge auf dem Jahreskongress der American Society of Hematology ausgewählt.

### ***Immunologie, Infektionskrankheiten und Transplantation***

Das Immunsystem hat unterschiedliche Mechanismen entwickelt, um auf eine Vielzahl von Pathogenen wie Viren und Bakterien reagieren zu können, Krankheiten zu verhindern und das Fortbestehen des Erregers im infizierten Organismus zu verhindern. Viele Pathogene haben ihrerseits Strategien entwickelt, um der Immunabwehr zu entgehen. ZMB-Arbeitsgruppen analysieren im Rahmen dieses Forschungsprogramms molekulare und zelluläre Wechselwirkungen zwischen Pathogenen und dem Immunsystem mit dem Ziel, grundlegende Mechanismen dieser Wechselwirkungen zu verstehen und daraus neue Strategien für die Immuntherapie oder die Vakzinierung abzuleiten. Im Bereich der Transplantation ist die Forschung darauf ausgerichtet, die Auslösung der Immunantwort zu verstehen, um Abstoßungsreaktionen zu vermeiden.

clinical studies coordinated in Essen mark the research highlights of 2014/2015. Because of their high clinical and scientific relevance, the results of the three studies (PETAL, EIS, and DECADE) were selected for oral presentation at the annual conference of the American Society of Hematology.

### ***Immunology, Infectious Diseases and Transplantation***

The immune system responds to various pathogens including viruses and bacteria in different ways to prevent severe disease and persistence in the host. Many pathogens, however, have developed mechanisms to evade immune defence. The molecular and cellular interactions of pathogens with the immune system are studied by several groups at the ZMB within this programme. The objective is to gain an understanding of the fundamental mechanisms behind these interactions in order to develop strategies for immunotherapy and vaccination. In the field of transplantation, immuno-genetic research and diagnostics are performed in order to prevent rejection.

Key themes in this area are reflected by the objectives of the collaborative research projects mentioned above: CRC/TRR60, the research training group RTG 1949, and the EU-funded international science network Mye-EUNITER. The group of Prof. Gulbins (Institute for Molecular Biology at the UK Essen) is complementing the spectrum of approaches through the framework of FOR 2123 with scientists from the University of Würzburg to investigate the role of sphingolipids during infection of host cells by pathogens, especially bacteria.

The study of molecular and cellular mechanisms of the immune reaction is the focus of work in the group of Prof. K.S. Lang, head of the Institute for Immunology at the UDE. Prof. Lang's group in cooperation with PD Dr. Bernhard B. Singer (Institute for Anatomy, UK Essen) produced pioneering new findings on the importance of the transmembrane glycoprotein CEACAM1 for the body's anti-viral defence response. CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion





Forschungsschwerpunkte in diesem Bereich werden durch die Zielstellungen der oben vorgestellten Verbundprojekte abgebildet, dem SFB/TRR60, dem Graduiertenkolleg GRK 1949, sowie dem EU geförderten internationalen Wissenschaftsnetzwerks Mye-EUNITER. Darüber hinaus untersucht die Gruppe von Prof. Gulbins (Institut für Molekularbiologie am UKE) im Rahmen von FOR 2123 gemeinsam mit Wissenschaftler\*innen der Universität Würzburg die Rolle der Sphingolipide bei der Infektion von Wirtszellen durch Pathogene, insbesondere Bakterien.

Untersuchungen zu den molekularen und zellulären Mechanismen der Immunantwort und der Abwehr von Virusinfektionen stehen im Fokus der Gruppe von Prof. K.S. Lang, Leiter des Instituts für Immunologie. Die Gruppe von Prof. Lang hat jetzt in Kooperation mit PD Dr. Bernhard B. Singer (Institut für Anatomie der UDE) neue Erkenntnisse zur Bedeutung des Transmembran-Glykoproteins CEACAM1 für anti-virale Abwehrreaktionen des Körpers gewonnen. CEACAM1 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1) ist ein Zell-Adhäsionsmolekül, das Zelladhäsion über homophile oder heterophile Bindung an verwandte Proteine der gleichen Subgruppe vermittelt. Neben zahlreichen anderen Funktionen nimmt CEACAM1 eine entscheidende Aufgabe für das Überleben von B-Lymphozyten, den weißen Blutkörperchen, wahr. Es beeinflusst also deren Homöostase und ist essentiell für ihre antivirale Immunantwort. Fehlt das Protein, erhalten die B-Lymphozyten kein Signal und die Bildung von Antikörpern wird nicht ausgelöst. Dieser wichtige Befund wurde 2015 in den renommierten *Nature Communications* veröffentlicht.

Neue Erkenntnisse zur Bildung und Funktion von Subpopulationen von B-Lymphozyten als Bestandteil des adaptiven Immunsystems hat ein Forscherteam des UKE um Prof. Ralf Küppers im Berichtszeitraum erzielt und in zwei Artikeln in den *Proceedings of the American National Academy of Sciences USA, PNAS*) publiziert. Als Träger der humoralen Immunantwort (Bildung von Antikörpern) können sie nach Aktivierung zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen oder

molecule 1) is a cell adhesion protein mediating cell adhesion through homophilic or heterophilic binding to related proteins of the same subgroup. In addition to numerous other functions, CEACAM1 is of crucial importance for the survival of B-lymphocytes, white blood cells. It influences their homeostasis and is essential for the antiviral immune response. If the protein is absent, B-lymphocytes fail to receive the essential signal and the production of antibodies is not triggered. This important finding was published in 2015 in the renowned journal *Nature Communications*.

New insight into the formation and function of B-lymphocytes as a component of the adaptive immune system was gained in the reporting period by a team of researchers at the UK Essen under Prof. R. Küppers and published in two articles in the *Proceedings of the American National Academy of Sciences USA (PNAS)*. As a pillar of humoral immunity (formation of antibodies) the antibody-producing B-lymphocytes differentiate upon activation to antibody-producing plasma cells or to memory cells. So far the existence and the joint or separate generation of sub-populations of human memory B-cells has been controversial. The new findings indicate that huge memory B-cell clones are formed as part of the immune response and that IgM+ and IgG+ memory B-cells are often formed from mutual progenitor cells, which also confirms that IgM+ B-cells with mutated immunoglobulin genes are in fact memory B-cells.

Important progress with regard to the analysis of neutrophilic granulocytes, key cells of the innate immune response against naturally occurring diverse pathogens, was achieved by a team of scientists at the UDE and UK Essen led by Prof. M. Gunzer, director of the Institute for Experimental Immunology and Imaging, together with scientists from institutes in Magdeburg, Mainz, Erlangen and Bonn. They succeeded in breeding a mouse strain in which neutrophils can be labelled by the expression of a fluorescent protein and an enzyme. The method permits identification and analysis of neutrophils. It is therefore possible for the first time to study functions of neutrophils in

zu Gedächtniszellen differenzieren. Bisher waren die Existenz und die gemeinsame oder separate Generierung von Subpopulationen humaner Gedächtnis-B-Zellen umstritten. Die neuen Untersuchungsergebnisse führen zu der Schlussfolgerung, dass im Rahmen von Immunantworten sehr große Gedächtnis-B-Zell-Klone gebildet werden, und dass IgM+ und IgG+ Gedächtnis-B-Zellen oft aus gemeinsamen Vorläuferzellen gebildet werden, was auch bestätigt, dass IgM+ B-Zellen mit mutierten Immunglobulin-Genen tatsächlich Gedächtnis-B-Zellen sind.

Einen wichtigen methodischen Fortschritt im Hinblick auf die Untersuchung von neutrophilen Granulozyten, zentralen Zellen der angeborenen Immunabwehr gegen vielfältige in der Natur vorkommende Keime, haben Wissenschaftler\*innen der UDE am UKE um Prof. M. Gunzer, Direktor des Instituts für Experimentelle Immunologie und Bildgebung, gemeinsam mit Forscher\*innen mehrerer Forschungseinrichtungen aus Magdeburg, Mainz, Erlangen und Bonn erzielt. Ihnen gelang es, eine Mäuserasse zu züchten, bei der Dank der Bildung eines Fluoreszenzproteins und eines Enzyms Neutrophile markiert und verändert werden können. Dadurch sind diese leicht identifizier- und damit untersuchbar. Erstmals kann so die Funktion von Neutrophilen innerhalb eines lebenden Organismus mittels molekularem Imaging analysiert werden. Die Forschungsergebnisse wurden 2015 in der renommierten Zeitschrift „Nature Methods“ veröffentlicht.

Ein neuartiger Ansatz zur Bekämpfung bakterieller Infektionen wird durch ein Forscher\*innenteam um Prof. E. Gulbins und Dr. K. Becker-Flegler vom Institut für Molekularbiologie gemeinsam mit einem internationalen Forscher\*innenteam verfolgt. Das Besondere: Die Forscher\*innen machen sich einen Teil des üblichen Infektionsmechanismus der Bakterien zunutze. Einige Bakterien sondern Substanzen ab, Toxine, die in die Wirtszellmembran integrieren. Damit zerstören sie diese, was zum Absterben der Zelle führen kann.

Inspiziert durch dieses Prinzip hat die UDE-Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Wissenschaftler\*innen aus Bern, Liverpool und Cincinnati





(USA) künstliche Membranvesikel (Liposomen) erzeugt, die die Toxine abfangen. Die Wissenschaftler\*innen haben herausgefunden, dass die Liposomen sehr wirksam sind und bakterielle Toxine effizient neutralisieren. Die Ergebnisse lassen hoffen, dass Liposomen künftig allein oder kombiniert mit gängigen Antibiotika wirkungsvoll und nebenwirkungsarm bei schweren Infektionen eingesetzt werden können. Die Ergebnisse wurden 2014 in *Nature Biotechnology* publiziert.

Wichtige neue Erkenntnisse zur Evolution der beiden prokaryontischen Lebenslinien, der Bakterien und Archaeen, hat eine internationale Studie hervorgebracht, an der Prof. Bettina Siebers UDE vs hat (Fakultät Biologie, Abteilung Molekulare Enzymtechnologie). Die Ergebnisse, die Anfang 2015 in *Nature* veröffentlicht wurden, besitzen möglicherweise hohe Relevanz für das Verständnis der vermehrten Bildung von Antibiotikaresistenzen in Krankenhäusern. Die Zellen ohne Zellkern („Prokaryonten“) können bei der Fortpflanzung mittels horizontalem Gentransfer (Übertragung von Erbmaterial jenseits der Abstammungslinie) Gene über Artgrenzen hinweg weitergeben.

Das internationale Forschungskonsortium untersuchte die Evolutionsgeschichte der Archaeen, die als alte Organismengruppe gelten, durch Sequenzvergleich einer großen Zahl ihrer Gene mit bakteriellen Sequenzen. Dabei zeigte sich, dass 39 Prozent der untersuchten Gene aus Bakterien stammen, die im Laufe der Evolution aufgenommen worden sind. Die aufgenommene Erbinformation hat den Archaeae vor allem neue Stoffwechselfähigkeiten vermittelt und erlaubte vermutlich das Erobern neuer Umweltischen.

Im Mittelpunkt der Forschung am Institut für Transfusionsmedizin des UKE unter der Leitung von Prof. Peter Horn, stehen die Biologie hämatopoetischer Stammzellen, Transplantations- und Tumor-immunologische Fragestellungen sowie die translationale Entwicklung neuartiger hämatologischer Zelltherapien. Einen außerordentlichen Erfolg stellt für das Institut die erfolgreiche Teilnahme am mit insgesamt 4 Millionen Euro geför-

living organisms using molecular imaging. The results were published in 2015 in the respected journal *Nature Methods*.

A new approach to combating bacterial infections is being pursued by a research team led by Prof. E. Gulbins and Dr. K. Becker-Flegler from the Institute for Molecular Biology together with an international group of scientists. What is particular about the approach is that the researchers make use of a common infection mechanism of bacteria. Certain bacteria secrete toxins that integrate into the host cell membrane. In the process they destroy the membrane, which can cause death of the cell. Inspired by this principle, the UDE group in collaboration with scientists from Bern, Liverpool, and Cincinnati (USA) have produced artificial membrane vesicles (liposomes) to absorb the toxins. The scientists found that liposomes are very effective and neutralize bacterial toxins efficiently. The results give reason to hope that liposomes can be used alone or in combination with established antibiotics as an effective therapy with minimal side effects for treating severe infections. These results were published in 2014 in *Nature Biotechnology*.

Important new findings concerning the evolution of two prokaryotic evolutionary lineages, bacteria and archaea, have been generated by an international study with the participation of Prof. B. Siebers, UDE Faculty of Biology, Department of Molecular Enzyme Technology. The results published early in 2015 in *Nature* may be highly relevant to a better understanding of the development of antibiotic resistance in hospitals. Cells without a cell nucleus (prokaryotes) are capable of transferring genes across species barriers by horizontal gene transfer during reproduction. The international research consortium studied the evolutionary history of archaea, an ancient group of organisms, using sequence comparison of a high number of their genes with bacterial sequences. The sequence comparison revealed that 39 percent of the archaea genes studied originate from bacteria in the course of evolution. Genetic information provided the archaea with new metabolic capabilities and

dernten Wettbewerb „Translationale Stammzellforschung“ des Landes NRW im Jahr 2014 dar. An zwei der sieben Gewinnerprojekte ist die Transfusionsmedizin Essen beteiligt.

### ***Molekulare und chemische Zellbiologie***

Das Forschungsprogramm ‚Molekulare und chemische Zellbiologie‘ ist 2014 mit dem Ziel der Bündelung von interdisziplinärer Forschungsexpertise und der Schärfung des Programmprofils gebildet worden. Im Zentrum stehen die Aufklärung molekularer Mechanismen wichtiger biologischer Prozesse und die Entwicklung eines tiefen und hochaufgelösten Verständnisses pathologischer Prozesse.

Thematische Schwerpunkte spiegeln sich in den Zielstellungen der bereits vorgestellten DFG-geförderten Verbundprojekte wieder, den SFBs 1093 und TRR 60, den Graduiertenkollegs GRK 1431, GRK 1739, GRK 2098 und GRK 1949, sowie DFG-Schwerpunktprogrammen (SPP) (s.o.).

Die Forschungsfragestellungen dieses interdisziplinären Forschungsprogramms erfordern ein hohes Maß an Interdisziplinarität, für die das ZMB durch die Verbindung von Biologie, Chemie und Medizin ‚unter einem Dach‘ hervorragende Voraussetzungen bietet. So konzipiert die Chemie neue Ansatzpunkte für die detaillierte Analyse molekularer Mechanismen, Signalwegen und die Funktionsweise von molekularen Schaltern durch die Bereitstellung spezifischer Moleküle, die akut und selektiv in molekulare Prozesse und Strukturen eingreifen.

Im Berichtszeitraum gelang der Nachweis, dass ein spezielles supramolekulares Molekül möglicherweise einen neuen Ansatz zur Behandlung von HIV bieten könnte. Wissenschaftler\*innen um Prof. Thomas Schrader, Institut für Organische Chemie, haben in den vergangenen Jahren sogenannte supramolekulare Pinzetten entwickelt, die an Proteinoberflächen spezifisch an Lysinreste koppeln. In einer aktuellen Untersuchung wurde jetzt gezeigt, dass eine der molekularen Pinzetten an das Protein SEVI (Semen-derived Enhancer of Virus Infection) in Samenflüssigkeit bindet. Dieses Protein bildet Amyloid-Strukturen, an die das HI

presumably allowed them to occupy new environmental niches.

Hematopoietic stem cells, transplantation and tumour immunological questions, as well as the translational development of new hematological cell therapies, are at the centre of interest at the UK Essen’s Institute for Transfusion Medicine headed by Prof. Peter Horn. An extraordinary success for the institute was its successful participation in 2014 in the Translational Stem Cell Research competition of the State of North Rhine-Westphalia with total funding of four for million euros. Transfusion Medicine in Essen is involved in two of the seven winning projects.

### **Molecular and Chemical Cell Biology**

The Molecular and Chemical Cell Biology research programme was established in 2014 with the aim of combining up interdisciplinary research expertise and fostering the scientific focus on mechanistic and chemical cell biology to achieve a deep understanding of pathological processes by studying molecular mechanisms at high resolution.

The goals of the research programme reflect those of the Collaborative Research Centres CRC 1093 and CRC/TRR 60, the Research Training Groups RTG 1431, 1739, 1949 and 2098, as well as the DFG priority programmes (see above).

Scientific questions within the programme require a high degree of interdisciplinary collaboration, for which the ZMB offers an optimal structure by joining Biology, Chemistry and Medicine under one roof. In this way, chemistry develops new concepts for the detailed analysis of molecular mechanisms, signal transduction pathways and the functionality of molecular switches by generating specific molecules suitable for acute and selective interference with molecular processes and structures.

Within the reporting period, evidence of a promising new approach to HIV/AIDS therapy has been provided by building on certain supramolecular structures. Scientists from a team led by Prof. Thomas Schrader, Institute for Organic Chemistry, have developed so-called supramolecular tweezers during the past few years which bind specifically



## Wissenschaftler\*innen Researchers

- Prof. Dr. Stephan Barcikowski
- Prof. Dr. Peter Bayer
- Prof. Dr. Jürgen Becker
- Prof. Dr. Dominik Boos
- Prof. Dr. Jan Buer
- Prof. Dr. Elke Cario
- Prof. Dr. Ulf Dittmer
- Prof. Dr. Ulrich Dührsen
- Prof. Dr. Nicole Dünker
- Prof. Dr. Michael Ehrmann
- Prof. Dr. Matthias Epplé
- Prof. Dr. Joachim Fandrey
- PD Dr. Stefanie Flohé
- Prof. Dr. Dr. Dagmar Führer-Sakel
- Dr. Kathrin Gibbert
- Prof. Dr. Dr. Herbert de Groot †
- Prof. Dr. Erich Gulbins
- Prof. Dr. Matthias Gunzer
- Prof. Dr. Wiebke Hansen
- Prof. Dr. Dirk M. Hermann
- Prof. Dr. Anke Hinney
- Prof. Dr. Daniel Hoffmann
- Prof. Dr. David Hoogewijs
- Prof. Dr. Peter Horn
- Prof. Dr. Bernhard Horsthemke
- Prof. Dr. h.c. mult. Robert Huber
- Prof. Dr. George Iliakis
- Prof. Dr. Hans Werner Ingensiep
- Prof. Dr. Verena Jendrossek
- Dr. Christian Johannes
- Prof. Dr. Markus Kaiser
- Dr. Farnusch Kaschani
- Prof. Dr. Carsten Kirschning
- PD Dr. Ludger Klein-Hitpass
- Prof. Dr. Shirley Knauer
- Prof. Dr. Ralf Küppers
- Prof. Dr. Karl Sebastian Lang
- Prof. Dr. Bodo Levkau
- Prof. Dr. Dietmar Lohmann
- Prof. Dr. Hemmo Meyer
- Prof. Dr. Andrea Musacchio
- Prof. Dr. Perihan Nalbant
- Prof. Dr. Sven Rahmann
- Prof. Dr. Stefan Raunser
- Prof. Dr. Alexander Roesch
- Prof. Dr. Michael Roggendorf
- Dr. Barbara Saccà
- Dr. Elsa Sánchez-García
- Prof. Dr. Dirk Schadendorf
- Prof. Dr. Kurt W. Schmid
- Prof. Dr. Carsten Schmuck
- Prof. Dr. Thomas Schrader
- Prof. Dr. Alexander Schramm
- Prof. Dr. Martin Schuler
- Prof. Dr. Johannes H. Schulte
- Prof. Dr. Bettina Siebers
- Prof. Dr. Winfried Siffert
- Prof. Dr. Jens Siveke
- Prof. Dr. Hendrik Streeck
- PD Dr. Jürgen Thomale
- Prof. Dr. Andrea Vortkamp
- Prof. Dr. Gunther Wennemuth
- Prof. Dr. Astrid Westendorf
- Prof. Dr. Stefan Westermann

Virus andockt. Diese Kopplung ist für den Infektionsprozess des Virus essentiell. Durch Bindung der Pinzette an SEVI wird die Virus-Amyloid-Bindung blockiert. Zusätzlich zerstört die Pinzette die Membranhülle des Virus, so dass der Hüllinhalt ausläuft. Die auf der Doppelfunktion beruhende Antiviruseffekt der Pinzette wurde in enger Kooperation mit Forscher\*innen aus den USA und dem Uniklinikum Ulm nachgewiesen und 2015 in *eLife* publiziert.

Das Potential von kleinen bioaktiven Molekülen für die Analyse von Signalwegen wird an einem Kooperationsprojekt von Prof. Markus Kaiser, Chemische Biologie der UDE, mit Dr. Erich Kombrink vom Max Planck Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln deutlich. Im Rahmen des Projekts wurde ein kleines Molekül als Werkzeug entwickelt, um Signalwege des Pflanzenhormons Jasmonsäure aufzuklären, das vielfältige

to lysine residues at the surface of proteins. In a recent study the scientists were able to show that one of the molecular tweezers binds to the protein SEVI (Semen-derived Enhancer of Virus Infection) in seminal fluid. This protein forms amyloid structures to which HIV binds. Docking to amyloid is essential for the viral infection process. In addition, the tweezer destroys the viral envelope and causes efflux of the liquid content. The antiviral action based on the dual activity of the tweezer was demonstrated in work with researchers from the USA and University Hospital Ulm and was published in *eLife* in 2015.

The potential of small bioactive molecules for the analysis of signal transduction pathways has been demonstrated in a joint project between Prof. Markus Kaiser, UDE Chemical Biology, and Dr. Erich Kombrink, Max Planck Institute for Plant Breeding Research in Cologne. The scientists



Prozesse in der Pflanze steuert. Es gelang, einen spezifischen Inhibitor von Jasmonsäure zu finden. Durch Studien an intakten Pflanzen konnten mit seiner Hilfe nicht nur die diversen Funktionen von Jasmonsäure „entwirrt“, sondern auch der Angriffspunkt seiner Wirkung, das Target, gefunden werden. Die Ergebnisse wurden in der Zeitschrift *Nature Chemical Biology* im Jahr 2014 veröffentlicht.

Als Ergebnis einer Kooperation von Prof. Carsten Schmuck, Abteilung Supramolekulare Chemie, und Prof. Shirley Knauer, Molekularbiologie II, wurde ein neues Vektorsystem für künstlichen Gentransfer entwickelt. Es handelt sich um den kleinsten bisher bekannten peptidischen Vektor, ein Tetrapeptid, mit einem speziell entwickelten Analogon der Aminosäure Arginin in der Seitenkette. Die chemische Struktur und die Eigenschaften dieses Arginin-Analogons verleihen der Verbindung besondere Transfektionseigenschaften. Die Entwicklungsarbeit wurde in mehreren Publikationen in der hochrangigen Zeitschrift *Angewandte Chemie* im Berichtszeitraum veröffentlicht.

Eine sehr aktuelle und zukunftsweisende Disziplin ist die DNA-Nanotechnologie, die im Fokus der von Dr. Barbara Sacca geleiteten Gruppe Bionanotechnology innerhalb der Chemischen Biologie am ZMB steht. Unterschiedliche Ansätze werden dabei verfolgt, um zwei- oder dreidimensionale DNA-Objekte mit genau definierten Eigenschaften im Nanometermaßstab zu erzeugen. Da die räumlichen Koordinaten jedes Atoms innerhalb der DNA-Nanoobjekte auf Basis der Doppelhelixstruktur vorbestimmt werden können, bietet die Methode außerordentliche Möglichkeiten, Stoffe oder funktionelle Gruppen mit hoher Präzision in eine gewünschte räumliche Anordnung zu bringen. So kann jede Funktionalität, die an DNA bindet, an eine vorbestimmte Position der DNA-Nanostruktur gebracht und zum Beispiel als Probe für die molekulare Erkennung verwendet werden. Zwei der neuesten Forschungsergebnisse wurden im Berichtszeitraum in der hochangesehenen Zeitschrift *Angewandte Chemie* publiziert.

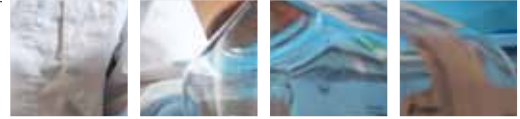
Ein aktueller Forschungsschwerpunkt der Gruppe Sacca betrifft die Entwicklung von DNA

developed a small molecule as a tool to decipher signal transduction networks of the plant hormone Jasmonic acid, which controls multiple pathways in plants. It was possible to find a specific inhibitor of Jasmonic acid. With its help the scientists not only succeeded in dissecting the diverse functions of Jasmonic acid but also in identifying its target. The results were published in *Nature Chemical Biology* in 2014.

As a result of the collaboration of Prof. Carsten Schmuck, UDE Supramolecular Chemistry, and Prof. Shirley Knauer, UDE Molecular Biology II, a new vector system for artificial gene transfer has been developed. The system is based on the smallest peptidic vector known so far, a tetrapeptide, with a specifically designed analogue of the amino acid arginine in the sidechain. The chemical structure and the characteristics of the arginine analogue lend special transfection properties to the compound. The development work was documented in several publications in the high-ranking scientific journal *Angewandte Chemie*.

DNA nanotechnology is an emerging and future-oriented discipline and the focus of the Bionanotechnology group headed by Dr. Barbara Sacca, Chemical Biology at the ZMB. Here, different approaches are pursued to build two and three-dimensional DNA objects with precisely defined nanometer-sized features. Because the spatial coordinates of each atom within the DNA nano-objects can easily be predicted on the basis of the double helical structure, the method offers an extraordinary possibility: to organize matter into a desired spatial arrangement, with a precision of just a few nanometers. Indeed, any functionality that can be conjugated with DNA can be placed at a predetermined position of the DNA nanostructure and used as a probe for molecular recognition. Recent research results have been published in the highly regarded scientific journal *Angewandte Chemie*.

A further area of research in the Sacca group aims at the development of functional DNA-based nano-containers for controlled protein loading. Chemical modification of the inner cavity of such



basierten Nanocontainern für die gezielte Beladung mit Proteinen. Die chemische Modifikation der inneren Kavität solcher DNA-Nanocontainer mit regio-selektiven Liganden erlaubt es, ausgewählte Bereiche oberhalb der Proteinoberfläche gezielt zu verändern. Dies kann genutzt werden, um biochemische Ereignisse besser zu verstehen und um die Eigenschaften des Proteins durch die räumliche Einpassung in die erzeugte Mikrostruktur zu verändern.

Eine zentrale Aufgabe des Programms „Molekulare und chemische Zellbiologie“ besteht in der Analyse von zellulären Signalwegen und von molekularen Schaltern (Proteinkomplexe), die an Entscheidungspunkten der Signalvermittlung die Ausrichtung nachgeschalteter Prozesse steuern. Im besonderen Fokus stehen dabei Signalwege, die die Zellproliferation kontrollieren, sowie molekulare Regulationsmechanismen des Zellzyklus.

Die Gruppe um ZMB-Mitglied und UDE-Honorarprofessor Andrea Musacchio am MPI für Molekulare Physiologie in Dortmund untersucht die molekularen Mechanismen der Chromosomen-segregation. Der Fokus liegt auf großen makromolekularen Komplexen, die als Kinetochore bezeichnet werden und aus mehr als 30 Untereinheiten bestehen. Ihre primäre Aufgabe ist es, physikalische Bindungen zwischen Chromosomen und der mitotischen Spindel herzustellen, um die korrekte Verteilung der Chromosomen von der Mutterzelle auf die beiden Tochterzellen bei der Zellteilung zu gewährleisten. Kinetochore kontrollieren auch den Zellzyklus-Kontrollpunkt (Checkpoint), der als Spindel-Kontrollpunkt (Spindel Assembly Checkpoint, SAC) bezeichnet wird und dessen primäre Aufgabe darin besteht, den Ablauf des Zellzyklus aufzuhalten, wenn die Bindung der Chromosomen an die Spindel verzögert oder, hervorgerufen durch Wirkstoffe von außen, entgleist ist (zum Beispiel kleine Moleküle, die die mitotische Spindel zerstören). Das primäre Ziel des Musacchio-Labors besteht darin, das Kinetochor und die SAC Funktion in vitro aus den gereinigten Komponenten zu rekonstituieren. In den vergangenen zwei Jahren hat die Gruppe

nano-containers with region-selective ligands will allow targeting of selected sites over the protein surface. This in turn may be used to better understand distinct biochemical events and possibly modulate protein properties through their spatial confinement into an engineered micro-environment.

A central task of the Molecular and Chemical Cell Biology programme is the molecular analysis of signal transduction pathways and of protein complexes acting as molecular switches at decision points of signal transduction processes. One main focus concerns signalling in cell proliferation and regulation of cell cycle control.

The group of ZMB member and UDE honorary professor Andrea Musacchio at the MPI for Molecular Physiology in Dortmund studies the molecular mechanisms of chromosome segregation. The focus is on large macromolecular assemblies called kinetochores, which are composed of at least 30 core subunits. Their primary function is to create physical linkages between chromosomes and the mitotic spindle to allow the correct distribution of chromosomes from a mother cell to its two daughter cells during cell division. Kinetochores also control a cell cycle checkpoint known as the spindle assembly checkpoint (SAC), whose primary purpose is to halt cell cycle progression when the attachment of chromosomes to the spindle is delayed or derailed by external agents (e.g. small molecules that poison the mitotic spindle). The primary goal of Musacchio's laboratory is to be able to reconstitute kinetochore and SAC function in vitro with purified components. In the last two years the group has made significant strides towards achieving this goal. Several papers, published in *Molecular Cell*, *eLife*, *Current Biology*, and *Journal of Cell Biology*, among others, describe this work. A former graduate student of Prof. Musacchio's laboratory, Dr. Veronica Krenn, was awarded the prestigious Otto-Hahn Medal of the Max Planck Society in 2015. Prof. Musacchio was also awarded an Advanced Investigator grant of the European Research Council (ERC).

Mechanisms controlling the precise chromosomal segregation and the analysis of structure

große Fortschritte auf dem Weg zur Erreichung dieses Ziels gemacht. Die Forschungsergebnisse wurden in mehreren Publikationen in sehr hochrangigen Zeitschriften, unter anderem *Molecular Cell*, *eLife*, *Current Biology*, und *Journal of Cell Biology*, veröffentlicht.

Dr. Veronica Krenn, zuvor Doktorandin im Musacchio Labor, erhielt die prestigereiche Otto-Hahn-Medaille der Max Planck Gesellschaft im Jahr 2015. Darüber hinaus erhielt Prof. Musacchio ein „Advanced Investigator grant of the European Research Council (ERC)“.

Die molekularen Mechanismen, die einer präzisen Chromosomensegregation zu Grunde liegen, und die Analyse von Struktur, Funktion und Regulation des Kinetochors stehen auch im Mittelpunkt der Forschung von Prof. Stefan Westermann, der im Frühjahr 2015 auf eine W3 Professur für Molekulare Genetik an der UDE berufen wurde. Er wechselte vom Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) Wien nach Essen. Sein Forschungsinteresse gilt der Frage, wie dynamische Elemente des Zytoskeletts einer Zelle, die Mikrotubuli, kontrollierte Bewegungen von Chromosomen erzeugen können. Hierzu studiert das Westermann Labor den molekularen Aufbau des Kinetochors und analysiert die Bindungsmechanismen zum mitotischen Spindelapparat, zum Beispiel über sogenannte Motor-Proteine. Der Gruppe ist es unter anderem gelungen, dynamische Mikrotubuli *in vitro* zu rekonstituieren und dabei die Interaktion von individuellen Kinetochor-Komponenten mit Hilfe der sogenannten TIRF Mikroskopie sichtbar zu machen (TIRF: Interne Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie). Es gelang individuelle Kinetochorkomplexe und Mikrotubuli-bindende Proteine mit Einzelmolekülaufklärung darzustellen und den Interaktionsmodus offenzulegen.

Mit der zentralen Rolle des Ubiquitinsystems bei der Zellzykluskontrolle und anderen zellulären Prozessen befasst sich die Gruppe um Prof. H. Meyer (Fakultät Biologie, Molekularbiologie I). Innerhalb dieses Systems ist das Protein VCP/p97, eine sogenannte AAA+ ATPase, als zentrales Element in den Vordergrund getreten. Dysfunktionen des

and function of the kinetochore are also at the core of Prof. Stefan Westermann's research, who was appointed W3 Professor of Molecular Genetics at the UDE in spring 2015. He moved to Essen from the Institute for Molecular Pathology (IMP) in Vienna. His research interest centres on the question of how dynamic elements of the cytoskeleton, microtubules, cause tightly controlled movements of the chromosomes. The Westermann group is therefore studying the structure, function, and regulation of the kinetochore and analyses the binding mechanisms to the mitotic spindle e. g. by the so-called motor proteins. The group succeeded in reconstituting dynamic microtubules *in vitro* and making individual kinetochore complexes visible using total internal reflection fluorescence (TIRF) microscopy. This technique enabled the group to observe individual kinetochore complexes and microtubule-binding proteins with single-molecule sensitivity, and to reveal their mode of interaction.

The central role of the ubiquitin system in regulation of cell cycle control and other cellular processes is at the core of research in Prof. H. Meyer's group (UDE, Molecular Biology I). The protein VCP/p97, a so-called AAA+ ATPase, has emerged as a key regulatory molecule in many ubiquitin-regulated reactions. Dysfunction of the system is relevant for various diseases like cancer, neurodegenerative and muscle diseases. Within the reporting period, one focus of the group was to elucidate mechanisms which ensure that cells pass on genetic information correctly to their progenitor cell during cell division. Errors within this process cause genetic instability, one attribute of cancer cells. The group was now able to show that in the case of genetic damage the molecular machine P97 contributes to degrading the dividing factor CDC25A and thereby prevents cell division and transfer of damaged DNA. In addition, the group studied the function of the spindle apparatus that ensures exact segregation of the chromosomes to the daughter cells. The group was able to demonstrate that an important factor, SDS22, contributes through regulation of



Systems haben Relevanz für unterschiedliche Erkrankungen, wie Krebs, neurogenerative und Muskelerkrankungen und anderen.

Im Berichtszeitraum bestand ein Forschungsschwerpunkt der Gruppe darin, molekulare Mechanismen aufzuklären, wie Zellen während der Zellteilung ihr Genom exakt an die Tochterzellen weitergeben. Fehler innerhalb dieses Prozesses führen zur genomischen Instabilität, einem Merkmal unter anderem von Krebszellen. Die Gruppe konnte nun zeigen, dass bei Erbgutschäden die molekulare Maschine p97 hilft, den Teilungsfaktor CDC25A abzubauen, um Zellen an der Zellteilung und damit der Weitergabe von Chromosomenschäden zu hindern. Weiterhin hat die Gruppe die Funktion des Spindelapparates untersucht, der die Chromosomen auf die Tochterzellen aufteilt. Die Gruppe konnte zeigen, wie ein wichtiger Faktor, SDS22, durch Regulation von Proteinmodifikation hilft, Fehler in der Anheftung von Chromosomen an die Spindel zu korrigieren um damit die gleichmäßige Aufteilung des Genoms während der Zellteilung sicher zu stellen. Die Forschungsergebnisse wurden in den hochrangigen Wissenschaftsjournalen EMBO Journal und Cell Cycle im Jahr 2014 veröffentlicht.

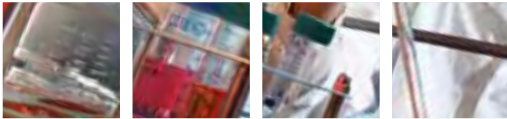
Die Ursache vieler Krankheiten kann auf spezifische biochemische Prozesse zurückgeführt werden, wie etwa die sogenannte Protein Homöostase. Dahinter verbergen sich Kontroll- und Reparaturmechanismen, die von der Natur entwickelt wurden, um sicherzustellen, dass neu synthetisierte Proteine biologisch funktionsfähig sind und im richtigen Kompartiment innerhalb einer Zelle in adäquater Menge vorhanden sind. Störungen in der Protein Homöostase haben Einfluss auf Zellfunktionen und können Ursache für Dysfunktionen und Krankheiten sein, die von neurodegenerativen Erkrankungen und Arthritis bis zum Krebs reichen. Genetische, molekularbiologische und biochemische sowie Methoden der Chemischen Biologie werden in mehreren ZMB-Arbeitsgruppen eingesetzt, um Schlüsselmechanismen der Proteinqualitätskontrolle aufzuklären. Neben dem Ubiquitinsystem, das im Zentrum der Forschung von Prof. Meyer steht,

protein modification to correcting errors in the attachment of chromosomes to the spindle to ensure equal distribution of chromosomes during cell division. The results were published in high-level scientific journals including EMBO Journal and Cell Cycle in 2014.

The cause of many diseases can be traced back to specific biochemical pathways, like for example protein homeostasis. It comprises control and repair mechanisms nature has evolved to ensure that all proteins are biologically active, localized to the proper cellular compartment, and present in an appropriate quantity. The failure of quality control can influence cell growth and cause severe diseases ranging from bacterial infections to neurodegenerative and arthritic diseases or cancer. The ZMB groups apply genetic, molecular biology and biochemical methods as well as methods from chemical biology to dissect key mechanisms of protein quality control.

Apart from the ubiquitin system which is at the centre of Prof. Meyer's research, proteins characterized by a so-called PDZ domain as the protease hHtrA are also in the foreground of interest at the ZMB. Recent studies by a research team led by Prof. M. Ehrmann (UDE/ZMB Microbiology) provided evidence that this protease is able to degrade resistant debris of misfolded proteins occurring in Alzheimer's and Parkinson's disease. The researchers published the new finding in autumn 2015 in Nature Chemical Biology. The hHtrA protease recognizes if proteins have formed normal or unnatural structures, which tend to clump together. The protease specifically disintegrates the detrimental structures and degrades them, whereas the nonhazardous structures remain untouched. More studies are needed to clarify whether the new findings allow new strategies to be developed for the treatment of the corresponding neurodegenerative diseases.

Prof. Joachim Fandrey heads the Institute for Physiology at the UK Essen with a focus on the study of oxygen-dependent gene expression and the cellular oxygen sensor system. At the centre of interest is the transcription factor Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) and its function and



betrifft dies insbesondere Proteine mit einer sogenannten PDZ Domäne wie der HTRA1 Protease. Neue Untersuchungen eines Forscherteams um Prof. Michael Ehrmann (Fakultät Biologie/ZMB) konnten jetzt nachweisen, dass diese Protease in der Lage ist, hartnäckige Ablagerungen von falsch gefalteten Proteinen, wie sie bei Alzheimer oder Parkinson auftreten, abzubauen. Ihre Erkenntnisse haben die Forscher im Herbst 2015 in *Nature Chemical Biology* veröffentlicht. Die HTRA1 Protease erkennt, ob Proteine normale Strukturen ausgebildet haben oder unnatürliche, die verklumpen können. Ganz gezielt löst sie die schädlichen Strukturen auf und baut sie ab, während die gesunden unangetastet bleiben. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um zu klären, inwieweit die neuen Befunde die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien der entsprechenden Krankheiten erlauben.

Prof. Joachim Fandrey ist Leiter des Instituts für Physiologie am UKE, dessen Forschungsschwerpunkt Untersuchungen zur sauerstoffabhängigen Genexpression und zum zellulären Sauerstoffsensoren darstellen. Im Zentrum steht der Transkriptionsfaktor Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1) und seine Funktion und Regulation unter unterschiedlichen physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen. Ein weiterer Aspekt betrifft neue Sauerstoff bindende Globin-Proteine, die im Fokus des Forschungsinteresses von Juniorprofessor Dr. David Hoogewij stehen, der seit Anfang 2015 ZMB Mitglied ist.

In einer aktuellen Studie erarbeitete die Gruppe von Prof. Fandrey jetzt neue Erkenntnisse zur protektiven Funktion von HIF-1 $\alpha$  in dendritischen Zellen bei der Pathogenese von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.

Die Forschung des von Prof. B. Horsthemke geleiteten Instituts für Humangenetik der UDE bearbeitet Fragestellungen im Bereich der Klinischen und Molekularen Genetik. Forschungsschwerpunkte betreffen Fragen zur Bedeutung genetischer und epigenetischer Variationen für die Entstehung von Krankheiten. Im Fokus der Untersuchungen stehen Genexpressionsunterschiede, die durch DNA-Sequenzvarianten oder DNA-Methylierungsunterschiede hervorgerufen

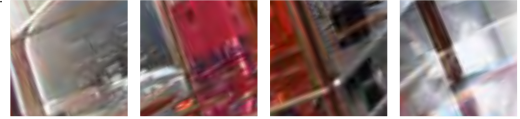
regulation under different physiological and pathophysiological conditions. An additional aspect concerns recently detected oxygen-binding proteins, which are the research focus of Junior Professor Dr. David Hoogewij, who joined the ZMB at the beginning of 2015.

In a recent study the group of Prof. Fandrey provided new evidence for the protective role of HIF-1 $\alpha$  in dendritic cells during the pathogenesis of chronic inflammatory bowel disease.

Research at the Institute for Human Genetics, which is headed by Prof. Bernhard Horsthemke, addresses questions in the area of clinical and molecular genetics. The understanding of genetic and epigenetic factors in the development of human diseases is the central research interest. One focus is on the investigation of differences in gene expression caused by DNA sequence variations and DNA methylation, with a particular interest in genomic imprinting. The institute is currently engaged in nationwide networks to advance highly relevant topics in medicine. Prof. Horsthemke coordinates the BMBF “Network Imprinting Diseases”, which commenced its second funding period in 2015. Since 2012, the group has been contributing to the BMBF’s German Epigenome Programme (DEEP).

The interdisciplinary lineup of the ZMB as the embodiment of the UDE’s main research area of Biomedical Sciences is further consolidated by three members from the Center for Nanointegration (CENIDE). The group leaders Professors Stephan Barcikowski and Matthias Epple as well as Dr. Nils Hartmann work on the development of new materials for medicine and medical technology on the basis of nano-technology. To foster the network between the two research priority areas, scientists from CENIDE and the ZMB organized a “Nanobio Workshop” in March 2015 as a follow-up to the CENIDE Nanobiophotonics Symposium 2015.

One challenge which can only be addressed jointly arises from application of nanomaterials in biomedical practice. In biological media proteins tend to bind to nanoparticles, forming a “protein corona” and thereby affecting the biological identity and activity of nanomaterials optimized



werden. Ein besonderes Interesse gilt dem Genomischen Imprinting. Für zwei sehr aktuelle Themen engagiert sich das Institut in bundesweiten Netzwerken. So leitet Prof. Horsthemke das BMBF-Projekt „Network Imprinting Diseases“, das 2015 in die 2. Förderphase startete. Seit 2012 ist die Gruppe im Deutschen Epigenom-Programm (DEEP) des BMBF vertreten.

Die interdisziplinäre Verknüpfung des ZMB als Verkörperung des Profilschwerpunkts Biomedizinische Wissenschaften wird des Weiteren auch durch ZMB Mitglieder dokumentiert, die dem ‚centre for Nanointegration‘ (CENIDE) angehören. Die Professoren Stephan Barcikowski (Sprecher von CENIDE), Matthias Epple sowie Nils Hartmann befassen sich mit der Herstellung neuer Materialien für die Medizin und Technik auf Basis der Nanotechnologie.

Im Hinblick auf die Vernetzung der beiden Forschungsschwerpunkte organisierten Wissenschaftler\*innen von CENIDE und ZMB im März 2015 einen „Nanobio Workshop“ als Follow-up zum CENIDE Nanobiophotonics Symposium 2015. Eine gemeinsam zu lösende Herausforderung ergibt sich unter anderem bei der Anwendung von Nanomaterialien in der Biomedizin. In biologischen Medien binden Proteine an Nanopartikel, bilden eine „Proteincorona“ und beeinflussen die biologische Identität und Wirkung der unter idealisierten Bedingungen optimierten Nanomaterialien. Die Analyse der Proteincorona und die Nutzung der Information für die Optimierung im Hinblick auf die biomedizinische Anwendung der Nanopartikel stellt eine gemeinsame Aufgabe von medizinischer Biologie und Nanotechnologie dar. Methoden und Ergebnisse von Untersuchungen zu der Thematik wurden in einer Publikation in Nature Protocols 2014 unter Mitwirkung von Prof. Shirley Knauer, ZMB, zusammengefasst.

### Preise und Auszeichnungen

- Prof. Dirk Schadendorf (UKE/ZMB), Direktor der Klinik für Dermatologie und des Westdeutschen Tumorzentrums (WTZ) wurde der Wilhelm-Warner-Preis 2014 der gleichnamigen Stiftung verliehen: „...für seine

under idealized conditions. The analysis of the protein corona and the use of this information for optimization of the biomedical application of nanoparticles is a task that can only be solved if medical biologists and nanotechnology work together. Methods and results relating to this topic were summarized in a recent publication in Nature Protocols 2014 with a contribution by Prof. Shirley Knauer, ZMB.

### Awards and Distinctions

- In 2015 Prof. Dirk Schadendorf (UK Essen/ZMB), director of the Clinic for Dermatology and the West German Cancer Centre (WTZ), was awarded the Wilhelm-Warner Prize 2014 by the foundation of the same name “...in recognition of his pioneering contributions to experimental research and the therapy of melanoma...”
- Dr. Veronica Krenn, MPI for Molecular Physiology Dortmund, AG Prof. Andrea Musacchio (ZMB), was awarded the Otto-Hahn Medal of the Max Planck Society in 2015.
- Hannah Kohler (UK Essen), Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases, was awarded the “Medizinpreis 2015” in the “Research – Early career support” category in recognition of her contribution to the molecular characterization of anaplastic thyroid carcinoma.
- Prof. Erich Gulbins (UK Essen/ZMB), Institute for Molecular Biology (Cancer Research), received the “Eva and Klaus Grohe Award on Infectious Biology 2015” of the BBAW (Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities).
- Dr. Elisabeth Livingstone, UK Essen, Clinic for Dermatology, won the Science Award of the German Medical Women’s Association 2015.
- Dr. Regina Wobben, UK Essen, Institute for Physiology, received the Science Award of the Sparkasse Essen 2015.
- PD Dr. Diana Klein and Julia Hess, UK Essen, Institute for Cell Biology, were presented with the Young Investigator Award of the Gesellschaft für biologische Strahlenforschung (GBS, Society for Biological Radiation Research) at its annual conference in 2015.

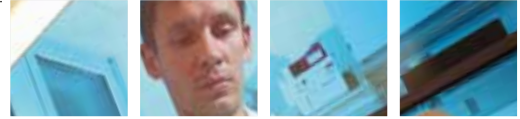
bahnbrechenden Beiträge zur Grundlagenforschung und Therapie namentlich des Melanoms...“.

- Dr. Veronica Krenn, MPI für Molekulare Physiologie Dortmund, AG Prof. Andrea Musacchio (ZMB), wurde die Otto-Hahn-Medaille der Max Planck Gesellschaft 2015 verliehen.
- Hannah Kohler (UKE), Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, ist für ihre Arbeit zur molekularen Charakterisierung des anaplastischen Schilddrüsenkarzinom mit dem Medizinpreis 2015 in der Kategorie „Forschung – Nachwuchsförderung“ ausgezeichnet worden.
- Prof. Erich Gulbins (UKE/ZMB), Institut für Molekularbiologie (Tumorforschung) wurde der „Eva and Klaus Grohe Award on Infectious Biology“ 2015 der Berlin-Brandenburgischen Gesellschaft der Wissenschaften verliehen.
- Dr. Elisabeth Livingstone, UKE, Klinik für Dermatologie, wurde der Wissenschaftspreis des Deutschen Ärztinnenbundes 2015 verliehen.
- Frau Dr. Regina Wobben, UKE, Institut für Physiologie, erhielt den Wissenschaftspreis 2015 der Sparkasse Essen.
- PD Dr. Diana Klein und Julia Hess, UKE, Institut für Zellbiologie, wurde der Nachwuchspreis der Gesellschaft für biologische Strahlenforschung (GBS) 2015 im Rahmen der Jahrestagung der Deutschen Strahlenbiologen verliehen.
- Dr. Wiebke Sondermann und Prof. Joachim Dissemond, UKE, Klinik für Dermatologie, wurde der Deutsche Wundpreis 2015 des Deutschen Wundkongresses verliehen.
- Richard Voigtländer, UKE, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, wurde mit dem Preis der Sektion Angewandte Endokrinologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) 2015 für den besten klinischen Fallbericht zu endokrinen Tumoren ausgezeichnet.
- Prof. Alexander Roesch, UKE, Klinik für Dermatologie, wurde 2014 der Förderpreis 2013 der Fritz-Acker-Stiftung für seine wissenschaftlichen Arbeiten zum Thema Malignes Melanom verliehen.
- Dr. Wiebke Sondermann and Prof. Joachim Dissemond, UK Essen, Clinic for Dermatology, were awarded the “Deutscher Wundpreis 2015” of the German Wound Congress (DeWu).
- Richard Voigtländer, UK Essen, Clinic for Endocrinology, was awarded the prize of the Applied Endocrinology Section of the German Society of Endocrinology (DGE) in 2015 for the best case report on endocrine tumours.
- In 2014 Prof. Alexander Roesch, UK Essen, Clinic for Dermatology, was awarded the 2013 Prize of the Fritz-Acker Foundation in recognition of his scientific contributions to the pathology of malignant melanoma.
- Dr. A. Görgens, UK Essen, Institute for Transfusion Medicine, was awarded the Fritz-Schiff Prize in 2014 by the Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI).
- PD Dr. Joachim Klode and Prof. Dr. Joachim Dissemond, UK Essen, Clinic for Dermatology, were awarded the “Deutscher Wundpreis” in 2014.
- Prof. Erich Gulbins was honoured with the Annika Liese Award on Major Depression 2014.

#### **Further Distinctions**

- Prof. Ralf Küppers was appointed associate editor of the scientific journal *Leukemia* in 2015.
- In support of his research on the anaplastic thyroid carcinoma, Dr. Lars Möller, UK Essen, Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases, was awarded a research grant from the Stiftung Mercator foundation in 2015.
- The 2015 PhD Prize of the Medical Faculty Essen was granted to Dr. Gregor Zaun and Dr. Yasmin Zaun (AG Prof. Wennemuth).
- Johannes van den Boom, UDE Department of Molecular Biology I, was awarded an EMBO Short-Term Fellowship Grant for a period of research at the Rockefeller University, New York.
- The Abstract Achievement Award of the American Society of Hematology 2015 was granted to Dr. F. Alashkar and Dr. C. Khandanpour (UK Essen, Department of Hematology).
- Julia Severmann was awarded the “Poster Award 2015” during the 8th International Meeting of the Stem Cell Network NRW and





- Dr. A. Görgens, UKE, Institut für Transfusionsmedizin, wurde 2014 der Fritz-Schiff-Preis der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) verliehen.
- PD Dr. Joachim Klode und Prof. Joachim Dissemmond, UKE, Klinik für Dermatologie, wurde der Deutsche Wundpreis 2014 verliehen.
- Prof. Erich Gulbins wurde der Annika Liese Award on Major Depression 2014 verliehen.

#### **Weitere Auszeichnungen**

- Prof. Ralf Küppers erhielt wurde 2015 zum Associate Editor der Zeitschrift Leukemia ernannt.
- Für die Untersuchung zum anaplastischen Schilddrüsenkarzinom erhielt 2015 Dr. Lars Möller, UKE, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen, ein Förderstipendium der Mercator Stiftung.
- Der Promotionspreis 2015 der Medizinischen Fakultät Essen erging an Dr. Gregor Zaun und Dr. Yasmin Zaun (AG Prof. Wennemuth).
- Johannes van den Boom, UDE, Abteilung Molekularbiologie I, wurde ein EMBO-Short-Term Fellowship-Stipendium für einen Forschungsaufenthalt an der Rockefeller University in New York verliehen.
- Der „Abstract Achievement Award der American Society of Hematology 2015“ erging an Dr. F. Alashkar und Dr. C. Khandanpour (UKE, Abteilung Hämatologie).
- Julia Severmann erhielt den „Poster Award“ 2015 anlässlich des 8. Internationalen Treffens von „Stem Cell Network NRW“ und den „1st Oral Presentation Award“ anlässlich des ersten ‚echo‘-Kongresses 2015.
- M.Sc. Sebastian Hönes (UKE, Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen) wurde im Rahmen des 15. Internationalen Schilddrüsenkongress 2015 in Orlando (Florida, USA) für eine „Highlighted Oral Presentation“ ausgewählt und erhielt Reisestipendien der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) und European Thyroid Association (ETA).
- Die Masterarbeiten von Cecilia Vallet (MA, 2014) und Laura Barnes (MA, 2015) (beide AG Prof.

the “1st Oral Presentation Award” during the echo Congress 2015.

- Sebastian Hönes MSc (UK Essen, Clinic for Endocrinology and Metabolic Diseases) was selected for a “Highlighted Oral Presentation” to the 15th International Pituitary Congress 2015 in Orlando (Florida, USA) and received travel grants from the Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) and the European Thyroid Association (ETA).
- The master’s theses of Cecilia Vallet (MA, 2014) and Laura Barnes (MA, 2015) (both from Prof. Shirley Knauer’s group, ZMB) were chosen for publication in the Springer Best Master Series in 2014 and 2015 respectively.
- The Abstract Achievement Award of the American Society of Hematology 2014 was granted to J. Hönes and L. Michel (UK Essen, Department of Hematology).
- Falko Heinemann, Institute for Transfusion Medicine, won the Best Poster Award at the 2014 conference of EFI (European Federation for Immunogenetics) “From Genes to Therapy” in Stockholm.

#### **Outlook**

The ZMB is striving to further strengthen the internationally competitive position of Biomedical Sciences at the UDE by combining expertise and fostering key competencies in research. Against this background, advancing the visibility of the ZMB as an integrative nationally and internationally competitive research institution is one of its key goals.

The established network of scientists from Biology, Chemistry and Medicine is planned to be further strengthened by joint professorships in Biology and Chemistry and by raising funds for interdisciplinary research projects.

The continuous advancement of the core facilities with state-of-the-art equipment and appointments is key to maintaining and advancing the institute’s competitive position.

Additional impetus for the development of the ZMB is expected from the establishment of junior research groups.

S. Knauer, ZMB) wurden für die Veröffentlichung in der Springer Best Master Series 2014 und 2015 ausgewählt.

- Der „Abstract Achievement Award der American Society of Hematology“ 2014 erging an J. Hönes und L. Michel (UKE, Abteilung Hämatologie).
- Dr. Falko Heinemann, Institut für Transfusionsmedizin, erhielt den „Best Poster Award“ anlässlich des efi2014 Kongresses (efi: European Federation for Immunogenetics) „From Genes to Therapy“ 2014 in Stockholm.

### Perspektiven

Durch die Bündelung von Expertise sowie die Fokussierung auf Kompetenzfelder in der Forschung soll die kompetitive Stellung der Biomedizinischen Wissenschaften an der UDE im internationalen Vergleich weiter gestärkt werden. Ziel ist es dabei auch, die Sichtbarkeit als integrative national wie international wettbewerbsfähige Forschungseinrichtung weiter zu verbessern.

Die erreichte Vernetzung von Wissenschaftler\*innen aus Biologie, Chemie und Medizin soll unter anderem durch weitere Brückenprofessuren von Biologie und Chemie und durch die Einwerbung interdisziplinärer Verbundprojekte weiter gestärkt werden.

Die kontinuierliche Verbesserung von Geräte- und Personalausstattung der Core Facilities ist im Hinblick auf die Erhaltung und Fortentwicklung der Wettbewerbsfähigkeit von zentraler Bedeutung.

Durch die Ansiedlung von Juniorgruppen sollen weitere Impulse für die Fortentwicklung des ZMB gewonnen werden.

In einer Ausweitung der erfolgreichen Zusammenarbeit mit den Max Planck Instituten in Dortmund und Mülheim auf Institute der Universitätsallianz Ruhr (UAR) und andere biomedizinische Forschungseinrichtungen in der Region wird das Potential zur Schaffung eines Kompetenzzentrums Life Science in der Ruhrregion gesehen.

Expanding the established and successful collaboration with the Max-Planck Institutes in Dortmund and Mülheim to other institutes of the University Alliance Ruhr (UAR) and other biomedical research institutions in the region is seen as an opportunity to build a centre of excellence for life sciences in the Ruhr region.

## Kontakt

### Contact



Zentrum für Medizinische Biotechnologie (ZMB)  
**Centre for Medical Biotechnology**

**Prof. Dr. Michael Ehrmann**  
Vorsitzender **Chairman**

**Dr. Heiner Fritzemeier**  
Geschäftsführer **Managing Director**

ZMB-Geschäftsstelle  
Universitätsstraße 3  
45117 Essen  
Raum S03 S00 A59

☎ +49 201 183 4640

@ zmb@uni-due.de

🌐 [www.uni-due.de/biomedizin](http://www.uni-due.de/biomedizin)