



Ausgabe: Dezember 2011

Seite 1 / 12

Einem HIV-Impfstoff einen Schritt näher

Trotz jahrelanger intensiver Forschung und zahlreichen klinischen Studien ist ein wirksamer Impfstoff gegen HIV ein bislang unerreichtes Ziel. Adenovirale Vektoren werden häufig in experimentellen Impfansätzen verwendet und induzieren im SIV-Affenmodell eine schützende Immunität, konnten aber in einer Phase IIb-Studie als HIV-Impfstoff keinen Schutz vermitteln. Daher werden neue Strategien gesucht, um die Effektivität von Adenovirus-basierten HIV-Impfstoffen zu verbessern.

Virologen des UK Essen und der Ruhr-Universität Bochum konnten in einem Kooperationsprojekt zeigen, dass durch den gezielten Einsatz von immunmodulierenden genetischen Adjuvantien die Immunantwort gegen einen Adenovirus-basierten Impfstoff deutlich verbessert werden kann. In einem Maus-Retrovirus-Modell konnte durch die Verwendung von Vektoren, die neben Virusantigenen zusätzlich das Chemokin CCL₃ kodieren, eine stark verbesserte Induktion von Antikörpern und CD4⁺ T-Zellen erreicht werden. CCL₃ hat eine chemoattraktive Wirkung auf eine Vielzahl von Zellen des Immunsystems, darunter dendritische Zellen, T-Zellen, B-Zellen und natürliche Killerzellen, die nach Expression durch die Vakzinvektoren an den Ort der Antigenexpression gelockt werden, was in einer deutlich erhöhten Immunogenität resultiert. Die stark verbesserte Immunantwort in diesen Mäusen führte zu einem sehr effizienten Schutz nach einer Belastungsinfektion mit dem Maus-Retrovirus, der deutlich besser war als nach Impfung mit den Virusantigenen allein.

Der Einsatz des Chemokins CCL₃ ist ein viel versprechender neuer Ansatz um effektive Impfstoffe gegen retrovirale Infektionen zu entwickeln. Die Essener Virologen um Dr. Wibke Bayer und Prof. Ulf Dittmer wollen nun gemeinsam mit amerikanischen Forschern diese Strategie in einem humanisierten Maus-Modell auch als HIV-Impfstoff einsetzen.

Lietz R, Bayer W, Ontikatz T, Johrden L, Tenbusch M, Storcksdieck genannt Bonsmann M, Überla K, Dittmer U, Wildner O: Co-delivery of the chemokine CCL₃ by an adenovirus-based vaccine improves protection from retrovirus infection. *J Virol* [Epub ahead of print]

Mutationen eines muscarinergen Acetylcholinrezeptors verursachen Blasendysfunktionen und Niereninsuffizienz

Angeborene Fehlbildungen der Harnblase, des Harntraktes und der Nieren sind eine häufige Ursache der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern. Oft werden Nierenersatztherapien und eine Nierentransplantation nötig, um das Langzeitüberleben der Kinder zu sichern. Erstmalig wurde nun von Frau PD Dr. Stefanie Weber von der Klinik für Kinderheilkunde II und Kollegen eine genetische Veränderung in einem muscarinergen Acetylcholinrezeptor als monogene Ursache einer Blasendysfunktion beschrieben. In einer konsanguinen Familie mit fünf betroffenen Jungen ließ sich mit Hilfe neuer Sequenziermethoden (next generation sequencing) eine Nullmutation im CHRM₃-Gen nachweisen. CHRM₃ kodiert für den muscarinergen Acetylcholinrezeptor Subtyp M₃, der Hauptrezeptor für die Kontraktion der Harnblase. Zwei der betroffenen Jungen zeigten das Vollbild eines Prune-Belly Syndroms, das durch die Trias Blasendysfunktion, Kryptorchismus und Aplasie der Bauchmuskeln gekennzeichnet ist. Der hier beschriebene autosomal rezessive Defekt des M₃-Rezeptors ist die erste humane Erkrankung, die durch die Mutation eines muscarinergen Acetylcholinrezeptors ausgelöst wird und der erste monogenetische Defekt bei Patienten mit Prune-Belly Syndrom. Bislang war die Genese angeborener Fehlbildungen der Blase weitestgehend ungeklärt, auch in Familien mit eindeutig familiärer Komponente. Aufgrund der raschen technologischen Fortschritte in den Untersuchungsmöglichkeiten des humanen Genoms ist davon auszugehen, dass neben CHRM₃ und HSPE2 (dessen Mutation das Ochoa-Syndrom verursacht) künftig weitere Gene identifiziert werden, deren Veränderung mit Fehlanlagen der Nieren und des harnableitenden Systems assoziiert sind. Langfristig ist zu erwarten, dass sich so unser Verständnis der Pathophysiologie der Blasendysfunktionen erweitert und sich neue therapeutische Möglichkeiten über eine pharmakologische Beeinflussung aufzeigen.

Weber S, Thiele H, Mir S, Toliat MR, Sozeri B, Reutter H, et al.: Muscarinic Acetylcholine Receptor M₃ Mutation Causes Urinary Bladder Disease and a Prune-Belly-like Syndrome. *Am J Hum Genet* 89(5):668

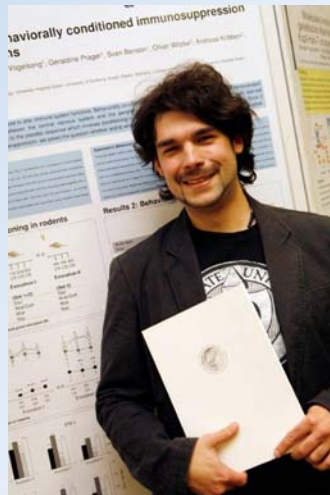


Tumor-suppressive microRNAs kontrollieren die Expression Stress-induzierter Immunmoleküle

Tumorzellen exprimieren Oberflächenmoleküle, die sie von normalen Zellen unterscheiden und die es zytotoxischen Immuneffektoren wie NK-Zellen und T-Zellen erlauben, sie mittels spezifischer Rezeptoren als entartet zu erkennen und zu töten. Der Immunrezeptor NKG2D hat in den letzten Jahren im Rahmen von anti-Tumorantworten an Bedeutung gewonnen. NKG2D bindet u.a. an ULBP Oberflächenmoleküle, die anfänglich als Stress-induzierte Proteine auf Virus-infizierten Zellen beschrieben wurden, die aber auch auf Tumorzellen detektierbar sind. Zur Regulation der ULBP Expression in Tumorzellen war bislang wenig bekannt. Nun konnte das Team um PD Dr. Annette Paschen gemeinsam mit ihren Kooperationspartnern zeigen, dass die Expression von ULBP2 durch die Tumor-suppressiven microRNAs miR-34a/c kontrolliert wird. Ein hoher zellulärer miR-34a/c Expressionslevel führt zur ULBP2 Reduktion und schützt vor zytotoxischen Effektoren, während eine verringerte miR-34a/c Expression, wie sie in vielen Tumoren zu beobachten ist, mit einer erhöhten ULBP2 Expression einhergeht. Interessanterweise wird die miR-34 Expression durch den Tumorsuppressor p53 kontrolliert, der ebenfalls in die ULBP2 Regulation involviert ist. „Unsere Arbeit zeigt, dass Veränderungen in der Expression/Aktivität von Tumorsuppressoren über die Oberflächenexpression von ULBP2 als Information an das Immunsystem übermittelt werden, ein Befund, der das Modell der Immunüberwachung von Tumoren stützt“, sagt Annette Paschen. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen eines Teilprojekts des durch die Deutsche Krebshilfe geförderten Melanom-Verbundprojekts generiert. Die Klinik für Dermatologie ist eine von 14 Kliniken und Instituten, die sich bundesweit zur Erforschung der molekularen Ursachen des malignen Melanoms und zur Therapieentwicklung zusammengeschlossen haben. Das Verbundprojekt geht nach erfolgreichem Abschluss der ersten 3 Jahre nun in die 2. Förderperiode, die mit 3,2 Mio. Euro durch die Deutsche Krebshilfe unterstützt wird (www.melanomverbund.de).

Heinemann A, Zhao F, Pechlivanis S, Eberle J, Steinle A, Diederichs S, Schadendorf D, Paschen A: Tumor suppressive microRNAs miR-34a/c control cancer cell expression of ULBP2, a stress induced ligand of the natural killer cell receptor NKG2D. Cancer Research [Epub ahead of print]

Forschungstag 2011



Einen runden Geburtstag konnte dieses Jahr der Forschungstag der Medizinischen Fakultät feiern: zum 10. Mal konnten am 25. November Doktoranden ihre aktuellen Promotionsprojekte als Posterpräsentationen vorstellen und über diese mit ihren Kommilitonen, Mitgliedern der Fakultät, wissenschaftlichen Mitarbeitern und allen Interessierten diskutieren – und nicht zuletzt auch mit den Gutachtern. 59 medizinische und 89 naturwissenschaftliche Doktoranden nahmen

dieses Jahr diese Gelegenheit wahr. „Es war sehr schön zu sehen, mit wie viel Spaß und Engagement die Studenten ihre Projekte präsentierten. Sie waren durchweg sehr gut vorbereitet und vielen konnten mit z. T. sehr beeindruckenden Daten aufwarten. Besonders gefreut hat mich auch zu beobachten, wie intensiv auf dem sehr gut besuchten Forschungstag auch über die Begutachtung hinaus interagiert wurde“, zieht Heisenbergprofessorin Sigrid Elsenbruch Resümee, die als Gutachterin am Forschungstag mitwirkte. Das zwanzigköpfige Gutachtergremium hatte dann die Qual der Wahl und musste unter den vielen hervorragenden Beiträgen 10 als Gewinner der mit je 250 Euro dotierten Posterpreise auswählen. Diese gingen 2011 an Christina Alter (Institut für Medizinische Mikrobiologie), Tea Berulava (Institut für Humangenetik), Johannes Köster (Institut für Humangenetik), Maren Lipskoch (Institut für Virologie), Hongyan Liu (Institut für Virologie), Haemi Phaedra Schemuth (Institut für Medizinische Mikrobiologie), Katrin Schönweis (Institut für Virologie), Anja Heinemann (Klinik für Dermatologie), Michael Pogorzelski (Innere Klinik – Tumorforschung) und Timo Wirth (Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie).

Die drei letztgenannten erhielten die Möglichkeit, ihre Ergebnisse in einem Vortrag vorzustellen und um den Vortragspreis in Höhe von 500 Euro zu wetteifern. Diesen sicherte sich mit seinem Projekt „Repeated recall of behaviorally conditioned immunosuppression in rodents and humans“ Timo Wirth (s. Foto oben). Vor der Vergabe der Preise, die mit dem anschließenden get-together mit Imbiss und Umtrunk traditionell den Abschluss bildet, hatte der Forschungstag noch einen ganz

besonderen Höhepunkt zu bieten: als Gastredner konnte in diesem Jahr der Nobelpreisträger Harald zur Hausen (DKFZ, Heidelberg) gewonnen werden. Sein spannender Vortrag zu „Infek-



tionen als Kebsauslöser“ zog so viele Zuhörer an, dass das Auditorium Maximum derart voll war, dass viele erst gar nicht mehr hinein kamen. „Der Forschungstag ist unsere wichtigste Veranstaltung, gerade auch für junge Wissenschaftler“, so Prof. Jan Buer, Prodekan für Forschung und wissenschaftlichen Nachwuchs. „Es freut mich sehr, dass er auch dieses Jahr wieder ein voller Erfolg war. Ich möchte allen sehr herzlich danken, die an diesem Erfolg mitgewirkt haben, ganz besonders den Gutachtern“.



Kurz notiert

Auch in diesem Jahr hat die Medizinische Fakultät NRW-Stipendien und die neu hinzugekommenen Deutschland-Stipendien, die der Bund nach dem erfolgreichen Vorbild der NRW-Stipendien eingeführt hat, vergeben. Waren es 2010/11 noch 17 Stipendien, so können im Wintersemester 2011/12 und Sommersemester 2012 24 Stipendiaten gefördert werden. 14 der Stipendien finanziert hälftig (die andere Hälfte finanziert NRW bzw. der Bund) die Stiftung Universitätsmedizin, 7 die Dr. Heiz-Horst Deichmann Stiftung, 2 die RAG Stiftung und eines Prof. Rainer Kimmig, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, dessen Vorbild unter seinen Kollegen leider noch keine Nachahmer hat finden können.

Das Graduierten-Stipendium der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung, mit dem diese besonders qualifizierte, junge Wissenschaftler fördern möchte, geht dieses Jahr an Frau Dr. Claudia-Alexandra Dumitru. Nach ihrem Biologie-Studium an der Ovidius-Universität Constanta, Rumänien, hat Frau Dr. Dumitru am Institut für Molekularbiologie (Tumorforschung) in der AG von Prof. Erich Gulbins mit Summa cum Laude promoviert, wo sie auch anschließend zwei Jahre als Postdoc gearbeitet hat. Seit 2009 forscht sie nun in der AG von Prof. Sven Brandau in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Die Vortragspreis-Gewinnerin des Forschungstages 2004 kann seit ihrer Promotion 2006 12 Originalarbeiten mit einem kumulativen Impact Factor von 51,5 (plus 2 Übersichtsartikel) aufweisen, 6 davon hat sie als Erstautor veröffentlicht (kumulativer IF 29,5). In ihrem aktuellen Forschungsprojekt untersucht Frau Dr. Dumitru die zellulären und molekularen Mechanismen, die für die protumoralen Effekte von Neutrophilen bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals Bereiches verantwortlich sind.

Das Forschungsreferat hat mit Hilfe der ZIT (besonderer Dank gilt Herrn Michael Nieporte) einen Mailing List Manager eingerichtet, mit dem es möglich ist, E-Mail Verteilerlisten zu erstellen, mit deren Hilfe sich die Mitglieder der jeweiligen Liste auf einfachste Weise untereinander kontaktieren können. Als erste wurde die Liste „Postdocs“ angelegt, mit der alle registrierten Postdocs am



Universitätsklinikum und am ZMB ihre Kollegen z. B. nach Erfahrungen mit bestimmten Methoden oder zur Verfügbarkeit von Geräten fragen, um kurzfristige Aushilfe mit einem Reagenz bitten oder Kooperationen verabreden können. Sie dient auch dazu, alle Postdocs zu den Posdoctreffen einzuladen und auf Veranstaltungen hinzuweisen, die für diese Zielgruppe von besonderem Interesse sind. Sollten Sie sich als Postdoc noch nicht in den Verteiler haben aufnehmen lassen, folgen Sie bitte den Anweisungen auf unserer Homepage unter <http://www.uni-due.de/med/forschung/ressourcen/postdocs.shtml>.

Preise und Auszeichnungen

Auf der 6. gemeinsamen Jahrestagung der deutschen Kinderendokrinologen und Kinderdiabetologen (JA-PED) in Berlin wurde Herr Prof. Berthold Hauffa, Leiter des Bereichs Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie der Klinik für Kinderheilkunde II, für die Amtszeit von 2012 bis 2016 zum Präsidenten der deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und- diabetologie gewählt.

Auf derselben Tagung wurde Frau Dr. Katja Konrad aus dem Bereich Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie für ihren Beitrag „Einsatz von Metformin bei pädiatrischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM): Eine Auswertung basierend auf dem Deutsch-österreichischen DPV-Register“ mit dem Posterpreis in der Kategorie Diabetes ausgezeichnet.

Auf der Jahrestagung der Internationalen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie (SIOP) in Auckland, Neuseeland, wurde das Poster von Dr. Annette Künkele (Klinik für Kinderheilkunde III) Ende Oktober mit dem Preis „Bestes Poster“ ausgezeichnet. Das Thema des klinisch-wissenschaftlichen Projekts lautete: „Long-term follow-up of pediatric patients receiving total body irradiation before hematopoietic stem cell transplantation“.



Der mit 15.000 Euro dotierte Hygienepreis 2011 der Rudolf Schülke-Stiftung wurde an die Arbeitsgruppe Dr. Eike Steinmann (Hannover), Dr. Jochen Steinmann (Bremen), Dr. Jörg Steinmann (Essen) vergeben. Zu gleichen Teilen wurde der Preis auch an Herrn Prof. Franz Allerberger (Wien) verliehen. Die Auszeichnung wurde für die Gewinnung von Erkenntnissen zur Stabilität von Hepatitis C-Viren zuerkannt, die eine verbesserte Einschätzung des Übertragungsrisikos von Hepatitis C-Infektionen sowie zur Definition verlässlicher Präventionsmaßnahmen führen sollen.

Michael Pogorzelski erhält eines der neu eingerichteten, mit 17.000 Euro dotierten Doktorandenstipendien der Deutschen Krebshilfe. In der Arbeitsgruppe von Professor Martin Schuler an der Inneren Klinik (Tumorforschung) untersucht er den Einfluss von Infektionen durch humane Papillomviren (HPV) und bestimmter Genmutationen auf die Wirksamkeit "zielgerichteter" Krebstherapien insbesondere für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren.

Frau Dr. Iris Helfrich von der Klinik für Dermatologie hat den mit 20.000 US-\$ dotierten Award 2011 für „Innovative Research in Melanoma“ der Melanoma International Foundation für das Projekt 'Recruitment of Tie2-expressing macrophages to the tumor site: Impact on anti-angiogenic therapy resistance in malignant melanoma' erhalten.

Von der Deutschen Hochdruckliga wurde der Abstract von Herrn Dr. Marcus Bauer von der Klinik für Kardiologie mit dem Thema „Carotid Subclinical Atherosclerosis and Prehypertension in a General Population – The Heinz Nixdorf Recall Study“ mit dem Young Investigator Award ausgezeichnet.

Herr Prof. Raimund Erbel wurde ausgewählt, auf dem Euro Heart Imaging Kongress in Basel die Honorary Lecture zu halten. Er ist der erste Deutsche, dem diese Ehre zuteil wurde. Der Titel seines Vortrags lautete: „Improvement of Cardiovascular Prevention by Imaging“.

Weitere ausgewählte Publikationen

Arakawa H, Bednar T, Wang M, Paul K, Mladenov E, Bencsik-Theilen AA, Iliakis G: Functional redundancy between DNA ligases I and III in DNA replication in vertebrate cells. *Nucleic Acids Res* [Epub ahead of print]

Heusch G, Musiolik J, Kottenberg E, Peters J, Jakob H, Thielmann M: STAT5 Activation and Cardioprotection by Remote Ischemic Preconditioning in Humans. *Circ Res* [Epub ahead of print]

Bechmann LP, Gastaldelli A, Vetter D, Patman GL, Pascoe L, Hannivoort RA, et. al.: Glucokinase links krüppel-like factor 6 to the regulation of hepatic insulin sensitivity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* [Epub ahead of print]

Ovbiagele B, Diener HC, Yusuf S, Martin RH, Cotton D, Vinisko R, Donnan GA, Bath PM; PROFESS Investigators: Level of systolic blood pressure within the normal range and risk of recurrent stroke. *JAMA* 306(19):2137

Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, Uno K, Borgman M, Wolski K, Nissen SE: Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med* 365(19):2078

Oldgren J, Alings M, Darius H, Diener HC, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Kamensky G, Reilly PA, Yang S, Yusuf S, Wallentin L, Conolly SJ; on behalf of the RE-LY Investigators: Risks for Stroke, Bleeding, and Death in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dabigatran or Warfarin in Relation to the CHADS₂ Score: A Subgroup Analysis of the RE-LY Trial. *Ann Intern Med* 155(10):660

Heusch G: SCIPIO brings new momentum to cardiac cell therapy. *Lancet* 378(9806):1827

Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, Lahner H, Schott M, Antoch G, Brandau W, Bockisch A, Boy C: 68Ga-DOTATOC Versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* [Epub ahead of print]



Oberholzer PA, Kee D, Dziunycz P, Sucker A, Kamsukom N, Jones R, Jones R, Roden C, Chalk CJ, Ardlie K, Palescandolo E, Piris A, Macconail LE, Robert C, Hofbauer GF, McArthur GA, Schadendorf D, Garraway LA: RAS Mutations Are Associated With the Development of Cutaneous Squamous Cell Tumors in Patients Treated With RAF Inhibitors. J Clin Oncol [Epub ahead of print]

Sood A, Salih S, Roh D, Lacharme-Lora L, Parry M, Hardiman B, et. al.: Signalling of DNA damage and cytokines across cell barriers exposed to nanoparticles depends on barrier thickness. Nat Nanotechnol [Epub ahead of print]

Sempau J, Badal A, Brualla L: A PENELOPE-based system for the automated Monte Carlo simulation of clinacs and voxelized geometries-application to far-from-axis fields. Med Phys 38(11):5887

Elsenbruch S, Kotsis V, Benson S, Rosenberger C, Reidick D, Schedlowski M, Bingel U, Theyson N, Forsting M, Gizewski ER: Neural mechanisms mediating the effects of expectation in visceral placebo analgesia: An fMRI study in healthy placebo responders and nonresponders. Pain [Epub ahead of print]

Wirsing A, Senkel S, Klein-Hitpass L, Ryffel GU: A Systematic Analysis of the 3'UTR of HNF4A mRNA Reveals an Interplay of Regulatory Elements Including miRNA Target Sites. PLoS One [Epub ahead of print]

Veranstaltungen im Dezember

Terminänderung! Verlegt vom 14.12.2011 auf den 18.01.2012, 18:00 Uhr c.t.

Kolloquium 10 Jahre Humangenomsequenz – auf dem Weg zur personalisierten Medizin?

Prof. M. Schuler (Klinik für Innere Medizin – Tumorforschung)

„Klinische Praxis der personalisierten Systemtherapie in der Onkologie“

Prof. D. Schadendorf (Klinik für Dermatologie)

„Von der Biologie zur Therapie von Hauttumoren“

Hörsaal 1 – IG1



13.12.2011, 12:00 Uhr c.t.

Dienstagsseminar

Prof. Hinrich Abken (Universität zu Köln)

„CARs with extraordinary performance: redirected T cells in the anti-tumor attack“

Hörsaal der Verwaltung – Verwaltungsgebäude 2. OG

13.12.2011, 17:00 Uhr c.t.

Seminarreihe SFB / Transregio

Dr. Dieter Glebe (Universität Giessen)

„Prevention of hepatitis B: do we need a new vaccine ?“

Seminarraum - Robert Koch-Haus EG

20.12.2011, 12:00 Uhr c.t.

Dienstagsseminar

Prof. Margot Zöller (Universitätsklinikum Heidelberg)

„How tetraspanins as molecular facilitators help tumor exosomes in the intercellular crosstalk with the host“

Hörsaal der Verwaltung – Verwaltungsgebäude 2. OG

03.01.2012, 12:00 Uhr c.t.

Dienstagsseminar

Prof. Gerd Otto (Universitätsklinikum Mainz)

„Kriterien zur Akzeptanz und Transplantation von marginalen Spenderlebern nach postmortaler Spende“

Hörsaal der Verwaltung – Verwaltungsgebäude 2. OG



Aktuelle Ausschreibungen

BMBF: Förderung klinischer Studien

Deadline: 16.12.2011

Paul-Martini-Preis

Deadline: 30.12.2011

Dr. Ernst Wiethoff-Preis für innovative klinische Forschung

Deadline: 31.12.2011

Sertürner Preis

Deadline: 31.12.2011

DGLRM: „Young Fellows“

Deadline: 31.12.2011

Hannelore Kohl Förderpreis:

Deadline: 31.12.2011

BMBF: Förderung der Zusammenarbeit mit Ländern Zentralasiens, des Südkaukasus, sowie Moldau und Weißrussland

Deadline: 31.12.2011

DFG: Deutsch-afrikanische Kooperationsprojekte in der Infektiologie

Deadline: 09.01.2012

Stiftung Familie Klee: Innovationspreis

Deadline: 15.01.2012

DFG: Priority Programme „Chemoselektive Reactions for the Synthesis and Applikation of Functional Proteins“

Deadline: 15.01.2012