

# 10 Jahre erfolgreiche Frauenförderung an der MHH

*...und noch Luft nach oben!*

Ina  
Pichlmayr  
  
Mentoring

Ellen-Schmidt-Programm

Jubiläumstagung

6. November 2014  
9:15 – 18:00 Uhr

**Herausgeberin:**

Dr. phil. Bärbel Miemietz

**Redaktion:**

Dipl. Päd. Britta Möller, Carina Schwarz, M.A. Sozialwiss., Dr. phil. Bärbel Miemietz

**Layout und Druck:**

Dipl. Päd. Britta Möller, Carina Schwarz, M.A. Sozialwiss., Dipl. Sozialwiss. Claudia Froböse  
MHH Digitale Medien

**Hannover, Oktober 2014**

**10 Jahre  
erfolgreiche  
Frauenförderung  
an der MHH**

*...und noch Luft nach oben!*



Ellen-Schmidt-Programm



## **Inhalt**

Vorwort.....	7
1 Tagungsprogramm .....	9
2 Referentinnen, Referenten und Podiumsgäste .....	13
3 Die Poster in präsentierter Reihenfolge.....	33
4 Wissenschaftlerinnen des Ellen-Schmidt-Programms und ihre Forschung.....	37
5 Ina-Pichlmayr-Mentoring: Meentes, Mentorinnen und Mentoren.....	119
6 Platz für Ihre Notizen .....	127



## Vorwort

Sehr geehrte Damen und Herren,

mit dieser Tagung feiern wir das zehnjährige Bestehen der beiden wichtigsten Förderprogramme für Wissenschaftlerinnen an der MHH, des Ina-Pichlmayr-Mentoring und des Ellen-Schmidt-Programms. Wir haben uns damit die Gelegenheit geschaffen, einmal inne zu halten und zurückzublicken auf das, was wir erreicht haben, zu reflektieren, wie wir dorthin gelangt sind, wo wir heute stehen, und auch – einen Blick in die Zukunft zu versuchen, die wir aktiv mitgestalten wollen.

Wir sollten nicht vergessen, dass wir mit der Gleichstellungsarbeit an der MHH auf der Arbeit und dem Einsatz ungezählter Frauen – und auch Männer aufbauen, die sich über Generationen für ein gutes Miteinander von Menschen über alle Verschiedenheiten hinweg, für faire Bedingungen in der Arbeitswelt und für die Chancengerechtigkeit von Frauen und Männern in allen Lebensbereichen eingesetzt haben. Auch ihnen verdanken wir, dass wir heute hier stehen und feiern können.

Die konkreten Programme, um die es bei unserer Tagung geht, haben natürlich auch einen konkreten Startpunkt: Es ist der Frauenförderplan, erarbeitet von der Kommission für Frauenförderung unter der Leitung von Professorin Rita Gerardy-Schahn, den die MHH im Jahr 2003 verabschiedet hatte. In diesem Plan war die Schaffung eines Mentoring-Programms für Nachwuchswissenschaftlerinnen und die Bereitstellung von Mitteln für die Förderung des weiblichen wissenschaftlichen Nachwuchses verankert.

Gleich nach in Kraft treten stellte die damalige kommissarische Frauenbeauftragte der MHH Professorin Gertrud Haeseler einen Förderantrag an das Niedersächsische Ministerium für Wissenschaft und Kultur, das zu dieser Zeit über Mittel aus dem Hochschul-und-Wissenschaftsprogramm (HWP II) verfügen konnte und diese besonders auch für die Initiierung von Mentoring-Programmen für Wissenschaftlerinnen einsetzte. Der Antrag war erfolgreich, ein Programm konnte geplant, Nachwuchswissenschaftlerinnen für die Teilnahme gewonnen und die Umsetzung auf den Weg gebracht werden. Zum Programmauftakt am Freitag, den 13. Februar 2004, war dann bereits eine neue Frauen- und Gleichstellungsbeauftragte im Amt. Das Mentoring-Programm war sozusagen vom ersten Tag an an der MHH etabliert, und es machte die vielen Ärztinnen und Naturwissenschaftlerinnen, die auf eine wissenschaftliche Karriere orientiert waren, sichtbar. In den vergangenen Jahren konnten wir mit dem Programm 155 Wissenschaftlerinnen unterstützen. Jede konnte auf die eine oder andere Weise profitieren, die ganz überwiegende Zahl, indem sie die geplante Karriere ein gutes Stück voranbrachte, in einigen Fällen bis hin zur Berufung auf eine Spitzenposition in der Hochschulmedizin. Das Programm ist verstetigt. Aktuell läuft der 7. Programmdurchgang.

Die Habilitationsförderung startete in gewisser Weise tastend: Die Hochschule stellte die im Frauenförderplan und auch in den Ziel- und Leistungsvereinbarungen mit dem Ministerium vereinbarten 75.000 Euro zur Verfügung und die Kommission für Frauenförderung und Gleichstellung beschloss, mit diesen Mitteln 2004 einen Habilitationsanschub und zwei Promotionen zu fördern. Im Folgejahr wurde dann, nachdem ausführlich über den Karriereeinbruch von Wissenschaftlerinnen in der Phase zwischen Promotion und Habilitation diskutiert worden war, beschlossen, die Mittel ausschließlich zur Habilitationsförderung von Frauen einzusetzen. In den Folgejahren wurde das Programm aufgrund der Erfahrungen mit

den Bewerberinnen und geförderten Wissenschaftlerinnen weiter fokussiert, so dass heute die Förderung der Abschlussphase der Habilitation Gegenstand der Mittelvergabe ist. Das Programm ist ebenfalls verstetigt. Es wird jährlich ausgeschrieben, bisher haben 40 Wissenschaftlerinnen eine Förderung für ihre Habilitation erhalten und soeben hat die Gleichstellungskommission über die Fördermittel für 2014 entschieden.

Zu danken ist an dieser Stelle allen, die unsere beiden wichtigsten Förderprogramme für Wissenschaftlerinnen zu dem gemacht haben, was sie heute sind. Der Dank gilt daher zunächst dem Ministerium für Wissenschaft und Kultur des Landes Niedersachsen, das die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Förderung von Wissenschaftlerinnen geschaffen hat und das der Hochschule erhebliche Mittel für die Umsetzung zur Verfügung gestellt hat. Ebenso zu danken ist der MHH, insbesondere den Präsidenten Professor Horst von der Haart, Professor Dieter Bitter-Suermann und Professor Christopher Baum, die jeder auf seine Weise das Zustandekommen und Weiterführen der Programme unterstützt haben. Dabei ist natürlich die Bereitstellung der Finanzmittel zu erwähnen: Das Mentoring-Programm wurde 2006 vollständig in die Finanzierung der MHH übernommen, das Habilitationsprogramm wurde 2008 auf die doppelte Fördersumme aufgestockt. Wichtig war und ist aber auch die ideelle Unterstützung der Frauenförderprogramme durch den amtierenden Präsidenten. Ein klares Bekenntnis der Hochschulleitung zur Gleichstellungsarbeit ist Selbstverpflichtung und Auftrag zugleich. Ein besonderer Dank gilt auch all jenen, die in den Kommissionen der Hochschule, insbesondere in der Kommission für Gleichstellung oder als Forschungsdekan bzw. Forschungsdekanin, kontinuierlich an der Verbesserung der Programme gefeilt und sich gewissenhaft und verantwortungsbewusst den Auswahlprozessen gestellt haben. Auch allen, die durch interne und externe Evaluation zur Verbesserung der Programme beigetragen haben, allen Trainerinnen und Trainern, Referentinnen und Referenten und allen Mitarbeiterinnen im Gleichstellungsbüro, die im Verlaufe von zehn Jahren ihre Ideen, ihre Kompetenzen und ihre Arbeitskraft in das Ina-Pichlmayr-Mentoring und das Ellen-Schmidt-Programm eingebracht haben, sei an dieser Stelle gedankt. Bei der Habilitationsförderung gilt ein besonderer Dank den Abteilungsleitungen, die es auch in Zeiten angespannter Personalsituation ermöglicht haben, dass die geförderten Mitarbeiterinnen für die Förderdauer von Routinetätigkeiten freigestellt werden konnten. Für das Mentoring-Programm gilt ein ganz großer Dank all jenen Professorinnen und Professoren, die sich zusätzlich zu ihren nicht geringen alltäglichen Verantwortlichkeiten der Aufgabe gestellt haben, eine Nachwuchswissenschaftlerin als Mentorin oder Mentor dabei zu unterstützen, auf die bestmögliche Weise ihren Karriereweg zu gehen.

Ich wünsche uns allen eine spannende Tagung mit vielen neuen Ideen für eine noch bessere Gleichstellungsarbeit!



Hannover, im Oktober 2014



---

# 1 Tagungsprogramm

**6. November 2014, 9:15 – 18:00 Uhr**  
**Medizinische Hochschule Hannover**  
**Gebäude K20, Hörsaal P**

**8:15 Uhr Eröffnung des Tagungsbüros**

**9:15 Uhr Begrüßung**

Prof. Dr. Christopher Baum, Präsident der MHH

**9:25 Uhr Grußwort**

Dr. Barbara Hartung, Referatsleiterin, Referat 12  
Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

**9:40 Uhr Einführung**

Dr. Bärbel Miemietz, Gleichstellungsbeauftragte der MHH

### Teil I: Moderation: Dr. Bärbel Miemietz

**9:45 Uhr Mixed leadership – Frauen mit an die Spitze!**

Prof'in Dr. Gabriele Kaczmarczyk  
Charité-Universitätsmedizin Berlin

**10:30 Uhr Kaffeepause**

**11:00 Uhr Brauchen gute Wissenschaftlerinnen Förderprogramme?**

Prof'in Dr. Dr. Hannelore Ehrenreich, Leiterin der Klinischen Neurowissenschaften,  
MPI Göttingen und Mitglied im Hochschulrat der MHH

**11:30 Uhr Frauen in Spitzenpositionen – Strategie des Netzwerkers erfolgreicher Führungskräfte**

Jasmin Döhling-Wölm, Geschäftsführerin und Seniorcoach  
karrierekunst | Consulting, Institut für akademische Karriereentwicklung

**12:30 Uhr Mittagspause**

### Teil II: Moderation: Prof'in Dr. Susanne Petri

**13:30 Uhr Die Namensgeberinnen der Programme: Professorin Dr. Ina Pichlmayr und Professorin Dr. Ellen Schmidt**

Prof. Dr. Reinhard Pabst, Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie, MHH

**13:45 Uhr Verbleib der Programmteilnehmerinnen und Evaluation der Programme**

Dr. Bärbel Miemietz, Gleichstellungsbeauftragte der MHH

**14:30 Uhr Die Effekte der Habilitationsförderung für die Forschung**

Prof'in Dr. Denise Hilfiker-Kleiner, Forschungsdekanin der MHH

**15:00 Uhr Ansubfinanzierung für Forschungsprojekte an der MHH (HiLF) -  
Unterschiede zwischen Antragstellerinnen und Antragstellern**

Prof. Dr. Reinhard Pabst, Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie, MHH

**15:30 Uhr Posterpräsentation in der Kaffeepause**

mit Prof'in Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Wissenschaftlerinnen des Ellen-Schmidt-Programms präsentieren ihre Forschung

**Teil III: Moderation und Einführung: Dr. Dagmar Höppel**

**16:45 Uhr Podiumsdiskussion**

**„Frauen und Karriere in der Medizin – *und noch Luft nach oben?*“**

**1. Teil: Einblicke**

- Prof'in Dr. Brigitte Schlegelberger, MHH
- Prof'in Dr. Gertrud Haeseler, Chefärztin für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord
- Prof'in Dr. Christine Radtke, MHH
- PD Dr. Ulrike Junius-Walker, MHH

**2. Teil: Blick nach vorn**

- Dr. Thela Wernstedt, Mitglied des Niedersächsischen Landtags
- Prof. Dr. Gregor Theilmeier, Dekan der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
- PD Dr. Dr. Christiane Gleissner, Universitätsmedizin Mainz und Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Geschlechterspezifische Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde
- Dr. Bärbel Miemietz, Gleichstellungsbeauftragte der MHH

**18:00 Uhr Ende der Veranstaltung**



---

## **2 Referentinnen, Referenten und Podiumsgäste**



## **Professor Dr. med. Christopher Baum**

Präsident der MHH

Prof. Dr. med. Christopher Baum ist seit April 2013 Präsident der Medizinischen Hochschule Hannover, nachdem er hier seit 2007 als Forschungsdekan wirkte. An die MHH wechselte er im Jahr 2000 von der Universität Hamburg und hatte zunächst eine Stiftungsprofessur für Stammzellbiologie inne. Von 2002 bis 2009 arbeitete er zudem als Adjunct Associate Professor in der Division of Experimental Hematology am Cincinnati Children's Hospital in Ohio. In seinen Forschungen beschäftigt sich Professor Baum mit der Zell- und Gentherapie im blutbildenden System. Er leitete bis 2013 das DFG-Schwerpunktprogramm 1120, erhielt mehrere Wissenschaftspreise und war Präsident der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie sowie Vorstandsmitglied der Europäischen und Amerikanischen Gesellschaften für Zell- und Gentherapie. Das von ihm an der MHH aufgebaute Institut gehört dem Exzellenzcluster REBIRTH an.



### **Begrüßung**

Professor Christopher Baum begrüßt als Präsident und Präsidiumsmitglied für das Ressort Forschung und Lehre (PM1) die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Tagung.

## **Dr. jur. Barbara Hartung**

Referatsleiterin, Referat 12, Niedersächsisches Ministerium für Wissenschaft und Kultur

Ministerialrätin Dr. Barbara Hartung, Juristin, seit 1994 Referatsleiterin im Niedersächsischen Ministerium für Wissenschaft und Kultur, zuständig für den Bereich "Gleichstellung" sowie für die Betreuung von fünf Universitäten. Vorsitzende (von Länderseite) des Arbeitskreises "Chancengleichheit in Wissenschaft und Forschung" der Gemeinsamen Wissenschaftskonferenz. Seit 1999 ist sie eine von zwei Vertreterinnen der BRD in der sog. „Helsinki-Gruppe Frauen in der Wissenschaft“ der EU-Kommission.



### **Grußwort**

Zunächst möchte ich Ihnen, sehr geehrter Herr Präsident Prof. Baum, meinen Glückwunsch aussprechen zu 10 Jahren erfolgreicher Gleichstellungspolitik an der MHH, und Ihnen, sehr geehrte Frau Miemietz, zu ihrer nunmehr 10-jährigen Amtszeit gratulieren. Ihre zweimalige Wiederwahl ist in der Tat ein deutlicher Beleg für Ihr nachhaltiges und effektives Wirken an der MHH!

Ein Beispiel für die gelungene Unterstützung von Wissenschaftlerinnen ist das 2004 begonnene, und nach der Professorin für Anästhesiologie, Dr. med. Ina Pichlmayr, benannte Mentoringprogramm. Es ordnete sich ein in eine Vielzahl von Mentoringprogrammen, die von MWK mit Mitteln des Hochschulwissenschafts-Programms unterstützt wurden. Nach 2006 wurden diese Programme, so auch das Programm an der MHH, mit eigenen Mitteln der Hochschule weiter geführt. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass die Unterstützung erfolgreicher Karriereverläufe von Wissenschaftlerinnen im ureigensten Interesse der Universitäten liegt und deshalb eine wesentliche Aufgabe ist.

Mentoringprogramme sind eine wichtige Unterstützung für die einzelne Wissenschaftlerin, da sie durch ihre Mentorin oder ihren Mentor auf den oftmals steinigen Weg in die Wissenschaft begleitet werden kann. Sie stellen eine wichtige Ergänzung derjenigen Maßnahmen dar, die auf den Abbau struktureller Barrieren zielen, welche nach wie vor den Aufstieg von Frauen im Wissenschaftssystem, insbesondere auch in der Medizin, behindern. Statt des Kurieren von Symptomen ist ein Ansetzen an den Gründen für diese strukturellen Benachteiligungen erforderlich. Denn gerade in der Medizin haben Sie mit dem ausgeprägten Problem eines erheblichen Verlustes an Potential zu kämpfen: Seit Jahren beträgt der Frauenanteil unter den Studierenden über 60 %, und noch 55 % bei den Promovierenden in den letzten 10 Jahren. Dann jedoch erfolgt ein deutlicher Einbruch: Nur noch 20 % der Habilitierten in den letzten 10 Jahren waren Frauen; davor sah es noch schlechter aus. Bei den Juniorprofessoren waren Frauen (bis 2009) mit 50 % vertreten, seitdem ist ihr Anteil allerdings auf ein Drittel abgesunken. Bei den Professuren liegt die MHH mit rd. 22 % (2012) zwar nach wie vor über den Bundesdurchschnitt von rd. 17 %, doch kann dies nicht darüber hinwegtäuschen, dass Ihnen gerade in der Medizin ein erhebliches Potential hochqualifizierter Frauen verloren geht, da sie sich für andere Berufsfelder entscheiden.



Mit dem Ellen-Schmidt-Habilitationsförderungs-Programm setzen Sie an einer wichtigen Stelle an. Von besonderer Bedeutung ist aber, dass die Lehrenden an der MHH bereits frühzeitig nach begabten Promovendinnen Ausschau halten, um sie dann zu einer Habilitation bzw. der Qualifikation für eine Juniorprofessur zu ermutigen. Frauen brauchen keine besondere Förderung im Hinblick auf ihre grundsätzliche Qualifikation, sie brauchen aber in der Tat Ermutigung im Hinblick auf das Beschreiten bestimmter Karrierewege. Bei der Ansprache und Motivation ist auch die geschlechtergerechte Sprache ein wichtiges Element, z. B. bei Vorträgen über die Motivation zu Habilitationen. Sprache gestaltet Kultur, und gerade auch die Kultur in den Hochschulen.

Der seit Jahren und Jahrzehnten hohe Frauenanteil bei den Studierenden und Promovierenden spiegelt sich aber immer noch nicht in den Führungspositionen. So war Prof'in Ellen Schmidt die erste und bislang auch einzige Rektorin der MHH. Auch in den Präsidien war bislang keine Frau vertreten. Auch in den Gremien war die Repräsentanz von Frauen bislang eher unterdurchschnittlich. Erfreulicherweise sind im derzeitigen Senat der MHH drei Professorinnen neben vier Professoren vertreten, auch die Repräsentanz bei den wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ist ausgeglichen. Bemerkenswert erscheint allerdings, dass trotz des hohen Frauenanteils bei den Studierenden und auch im MTV-Bereich sich dies nicht auch im Senat abbildet.

Darüber hinaus könnte auch interessant sein zu untersuchen, ob die Ausstattung von Professorinnen und Professoren z.B. mit Stellen, Mitteln und Räumen, differiert. Derzeit führt MWK eine Untersuchung durch, ob es möglicherweise Unterschiede bei der Vergabe von Leistungsbezügen im Rahmen der W-Besoldung an Professorinnen und Professoren gibt.

Die gleichstellungspolitischen Erfolge der MHH sind ablesbar an der zunehmend positiven Bewertung der DFG-Gleichstellungsstandards und natürlich auch an dem doppelten Erfolg im Professorenprogramm des Bundes und der Länder. Hier reiht sich die MHH nahtlos in die insgesamt ausgesprochen erfolgreichen niedersächsischen Hochschulen ein.

Besonders hervorzuheben ist auch die Gründung des Kompetenzzentrums für Geschlechtersensible Medizin, die ebenfalls mit Mitteln des MWK aus dem Hochschulwissenschafts-Programm initiiert wurde. Mit dem Ansatz einer breiten Verankerung von Genderaspekten in den Fächern beschreitet die MHH bundesweit einen hervorragenden Weg.

Diese Erfolge mögen auch zu weiteren Schritte motivieren, auf dem Weg zu einer noch gerechteren Repräsentanz von Frauen an der MHH, sei es in den Gremien und Organen, sei es bei den Professuren. Hier gibt es sicher noch „Luft nach oben“.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen für die weitere Gleichstellungsarbeit an der MHH einen langen Atem und viel Erfolg!

## **Professorin Dr. med. Gabriele Kaczmarczyk**

Charité-Universitätsmedizin Berlin

Medizinerin (Hamburg, Freiburg, Wien und Amerika), Fachärztin für Anästhesiologie, Habilitation 1979. Leitung der Arbeitsgruppe „Experimentelle Anästhesie“ an der Charité. 10 Jahre Frauenbeauftragte an den verschiedenen Standorten der Berliner Universitätsmedizin und „Senior Consultant“ der Kommission Klinika der Bundeskonferenz der Frauen- und Gleichstellungsbeauftragten an deutschen Hochschulen. 2003 Gründung des internationalen postgradualen Master-Studiengangs „Health and Society – International Gender Studies Berlin“ an der Charité in Berlin. Leitung des Studienganges bis Ende 2009 (Ruhestand). Bundesverdienstkreuz 2009, insbesondere für die Arbeit zur Frauengesundheit. 2013 Gründung der Aktion „Pro Quote Medizin“ zusammen mit Dr. Ulrike Ley. Aktuell Vorträge und Seminare an deutschen Universitätskliniken zur Karriereplanung und Führungskompetenz für Ärztinnen und Naturwissenschaftlerinnen, Vorträge für Laien zum Thema „Geschlechtergerechte Medizin“. ([www.prof-gabriele-kaczmarczyk.de](http://www.prof-gabriele-kaczmarczyk.de))



### **Mixed leadership – Frauen mit an die Spitze!**

Seit einiger Zeit ist auch der allgemeinen Öffentlichkeit bewusst, dass es in Deutschland seit vielen Jahren ein krasses Missverhältnis zwischen der Zahl der Studentinnen und den weiblichen Führungspersonen in der klinischen Medizin, aber auch in den Naturwissenschaften gibt. Potentiale von Frauen gehen verloren, Frust und Resignation bleiben. Es gilt, die Gründe für diese defizitäre Situation zu analysieren und publik zu machen, ein Unterfangen, bei dem die Frauenbeauftragten aus ihrer täglichen Arbeit heraus einen wichtigen Beitrag leisten können. Aber auch die Generation Y muss auf dem Weg in Führungspositionen mit Unabhängigkeit, eigenen Entscheidungsmöglichkeiten und gelungener Life-Work-Balance unterstützt werden. Der Vortag wird einige Aspekte aus langjähriger eigener Erfahrung und (natürlich) subjektiver Deutung veranschaulichen.

## **Professorin Dr. med. Dr. med. vet. Hannelore Ehrenreich**

Leiterin der Klinischen Neurowissenschaften, MPI Göttingen, und Mitglied im Hochschulrat der MHH

Hannelore Ehrenreich studierte Medizin und Tiermedizin in Hannover und München. Parallel zu ihrer klinischen Ausbildung in Neurologie und Psychiatrie (in München und Göttingen) hatte sie verschiedene wissenschaftliche Aufenthalte in den USA (National Institutes of Health, Bethesda, Maryland), England und den Philippinen. Sie ist Professorin für Neurologie und Psychiatrie, mit Lehraufgaben in der Medizinischen und der Biologischen & Psychologischen Fakultät der Universität Göttingen. Sie leitet seit 20 Jahren die Klinischen Neurowissenschaften am Max-Planck-Institut für Experimentelle Medizin in Göttingen.



Ihre Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der „Translationalen Neurowissenschaften“: (1) Molekular-zelluläre Basis neuropsychiatrischer Erkrankungen mit Schwerpunkt auf endogenen Mechanismen der Neuroprotektion; (2) Präklinische und klinische Forschung zu Neuroprotektion und Neuroregeneration bei akuten (Neurotrauma, Ischämie/Hypoxie) und chronischen Hirnerkrankungen (Schizophrenie, Autismus, ALS, MS, Alkoholismus); (3) Phänotyp-basierte genetische Assoziationsstudien als Weg zum Verständnis des Genotypbeitrags zu neuropsychiatrisch relevanten Phänotypen.

### **Brauchen gute Wissenschaftlerinnen Förderprogramme?**

Professorin Hannelore Ehrenreich wird aus ihrer eigenen Erfahrung berichten und den Vortrag mit Beispielen untermauern.

## Jasmin Döhling-Wölm

Geschäftsführerin und Seniorcoach, *karrierekunst* | Consulting, Institut für akademische Karriereentwicklung

Jasmin Döhling-Wölm studierte Lehramt an der Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover mit den Schwerpunkten Bildungsökonomie und Kompetenzbildung. Als Pädagogin und Wissenschaftsmanagerin baute sie an den Universitäten Hannover, Bremen und Oldenburg wissenschaftlich konzipierte Lehr- und Personalentwicklungsprogramme für Studierende, Forschende und Lehrende auf. Sie gründete bereits 2001 das Consulting-Institut für akademische Karriereentwicklung *karrierekunst* mit dem heutigen Sitz in Bremen. Mit ihrem Team ist sie in Deutschland und Österreich tätig als Consultant und Coach für Fach- und Führungskräfte in inner- und außeruniversitären Karrieresystemen.



### **Frauen in Spitzenpositionen – Strategie des Netzwerkers erfolgreicher Führungskräfte**

Auch, wenn Sie diese Strategien bereits kennen: Coopetition (Competition und Cooperation), Win-Win & Tit-for-Tat... Sie können mehr aus Ihrer Karriere machen, wenn Sie diese Modelle strategisch mit Ihren Netzwerkaktivitäten verbinden. Denn es zählt neben den inhaltlichen Leistungen besonders die Netzwerkkompetenz zu einer Schlüsselkompetenz für erfolgreiche Karrieren in Wissenschaft, Wirtschaft und Politik. Viele AkademikerInnen treibt die Frage um, wie das strategische Netzwerken zum spannenden Gesellschaftsspiel werden kann. Aber was genau macht strategisches Netzwerken aus? Wie können Ihre Kommunikationsprozesse optimiert werden, um im täglichen Kontaktmanagement nicht den Überblick zu verlieren? Wie bleiben Sie bei all der Strategie trotzdem sympathisch? Und wie erhöhen Sie Ihre Chancen, sich in heiß umkämpften Spitzenpositionen zu halten? Kurz: Wie überlebt jemand an der Spitze und setzt seine oder ihre Ziele um?

## **Professor Dr. med. Reinhard Pabst**

Niedersachsenprofessur für Immunmorphologie, Zentrum Anatomie, MHH

Geboren 1943 in Posen

Abitur 1963 in Lüneburg

Bundeswehr 1963 – 1965

Verheiratet mit Dr. med. Rosemarie Pabst, drei erwachsene Kinder

Medizinstudium 1963 – 1970 Medizinische Hochschule Hannover und

Glasgow Schottland, Staatsexamen und Promotion August 1970

Medizinalassistent bis 1971

Approbation als Arzt

1971 – 1976 Wissenschaftlicher Assistent Universität Ulm

1976 Habilitation für Klinische Physiologie

1976 – 1980 Oberassistent Zentrum Anatomie Hannover

1978 Habilitation Anatomie

Rufe auf Professuren in Köln, Mainz, Würzburg abgelehnt

1992 – 2009 Leiter des Instituts für Funktionelle und Angewandte Anatomie an der MHH

1986 – 1990 Prorektor für Studium und Lehre an der MHH

1993 – 1997 Rektor der MHH

1999 – 2003 Forschungsdekan der MHH

seit 2003 Vertrauensdozent der Deutschen Forschungsgemeinschaft an der MHH

seit 2009 Niedersachsen Senior Forschungsprofessor Immunmorphologie

Lehre: Klinisch orientierte Anatomie

Forschung: Funktionelle Anatomie von Darm, Milz, Lymphknoten, Lunge

Juni 2013 Dr. med. vet. h. c. Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover



## **Die Namensgeberinnen der Programme: Professorin Dr. Ina Pichlmayr und Professorin Dr. Ellen Schmidt**

Professor Reinhard Pabst berichtet aus seinen Erinnerungen.

## **Anschubfinanzierung für Forschungsprojekte an der MHH (HiLF) – Unterschiede zwischen Antragstellerinnen und Antragstellern**

Mit der Hochschulinternen Leistungsförderung HiLF hat die MHH ein Instrument geschaffen, das es jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern ermöglicht, erste eigene Drittmittel für ein Forschungsvorhaben einzuwerben und einen Drittmittelantrag bei einer externen Fördereinrichtung vorzubereiten. Die Anschubfinanzierung ist mit maximal 25.000 € je Antrag dotiert. Die HiLF-Förderung wird seit 1998 kontinuierlich vergeben, und über den gesamten Vergabezeitraum liegen vollständige nach Geschlecht differenzierte Daten zur Mittelvergabe vor. Dies wird Gegenstand des Vortrags sein.

## **Dr. phil. Bärbel Miemietz**

Gleichstellungsbeauftragte der MHH

Dr. Bärbel Miemietz ist seit 2004 Gleichstellungsbeauftragte der MHH. Kernbereich dieses Amtes ist die Vertretung von Gleichstellungsinteressen in Hochschulgremien, der genderkritische Blick auf Berufungs- und Einstellungsverfahren sowie die Unterstützung von Frauen in besonderen Situationen. Gemeinsam mit dem Team des Gleichstellungsbüros hat Dr. Miemietz in den vergangenen zehn Jahren eine Fülle von Maßnahmen zur Förderung von Frauen initiiert und umgesetzt. Ein Schwerpunkt lag und liegt bei den Wissenschaftlerinnen, die in der Hochschulmedizin auf höheren Karrierestufen nach wie vor stark unterrepräsentiert sind. Wichtige Projekte und Programme initiierte Dr. Miemietz aber auch für andere Statusgruppen, beispielsweise durch ein Wiedereinstiegsprogramm für Mitarbeiterinnen der Gesundheits- und Krankenpflege nach einer Familienpause, und ein Programm, das studierende Paare für Fragen der gemeinsamen Planung von Karriere und Familienzeit sensibilisieren soll. Außerdem ist die stetige Verbesserung der Vereinbarkeit von Beruf bzw. Studium und Familie, die allen Statusgruppen und Männern ebenso wie Frauen zugutekommt, ein wichtiger Eckpunkt der Gleichstellungsarbeit. Schließlich soll die Unterstützung geschlechtersensibler Medizin als Aufgabe nicht unerwähnt bleiben.



### **Verbleib der Programmteilnehmerinnen und Evaluation der Programme**

Obwohl die Mentees des Ina-Pichlmayr-Mentoring wahrscheinlich den Eindruck haben, ständig befragt zu werden – mit Feedbackbögen zu jeder Veranstaltung, einem Feedbackgespräch und einer Kurzumfrage zur Zwischenevaluation und einem großen Fragebogen sowie stichprobenartigen Telefoninterviews für die externe Evaluation nach Programmabschluss – stehen bei der Umfrage zur Tagung zum ersten Mal die Mentees und ihre Karriereentwicklung im Mittelpunkt, nicht das Programm und seine Optimierung. Für das Ellen-Schmidt-Programm ist die Umfrage die erste Evaluation überhaupt.

Beide Programme nehmen die gleiche Zielgruppe in den Blick: Wissenschaftlerinnen – Klinikerinnen ebenso wie Naturwissenschaftlerinnen –, die sich in ihrem Fach und in ihren außerfachlichen Kompetenzen weiterentwickeln wollen und die letztendlich eine Professur anstreben. Zehn Jahre Laufzeit sind in einer wissenschaftlichen Karriere keine lange Zeit. Trotzdem können wir bereits deutliche Wirkungen beider Programme erkennen.

Die Mentees des Ina-Pichlmayr-Mentoring haben zahlreiche Karriereschritte gemacht, die natürlich in Abhängigkeit von der Ausgangssituation bei der Aufnahme in das Programm zu sehen sind: Habilitationen, erfolgreiche APL-Verfahren und Berufungen, in einigen Fällen auf W3-Professuren mit Leitungsfunktion, sind die markantesten Erfolge der Programmteilnehmerinnen. Hinzu kommen Auf- und Ausbau von Netzwerken, erfolgreiche Beantragung von Drittmitteln und entsprechende Publikationen. Die Wissenschaftlerinnen, die eine Habilitationsförderung erhalten haben, konnten inzwischen etwa zu einem Drittel die Habilitation erfolgreich abschließen. Wissenschaftlerinnen, die an beiden Programmen teilnehmen (können), sind besonders erfolgreich.

## **Professorin Dr. phil. Denise Hilfiker-Kleiner**

Forschungsdekanin der MHH

Professor Denise Hilfiker-Kleiner leads the Department of Molecular Cardiology within the Department of Cardiology and Angiology of the Hannover Medical School (MHH) and has a longstanding experience in analysing signalling pathways in cardiac cells relevant for cardiac physiological and pathophysiological processes as well as for endogenous regeneration abilities of the heart especially after pregnancy or treatment with cardiotoxic agents. She authored more than 112 papers, several publications in highest-ranking journals (Cell, Nature, JCI, PNAS, EMBO) with a current h-index, 39. She is dean of research of the MHH. She is member of the Commission of Experimental Research of the German Cardiac Society and member of a commission which counsels the German Council of Science and Humanities of the German Federal Government and the State. She is fellow of the ESC and past chair of the ESC Working Group on Myocardial Function, member of the ESC Programme Committee and past secretary of the European section of the International Society of Heart Research (ISHR). She is a founding member of the study group on PPCM and of the translational research group of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. She has been associated partner of a Leducq Foundation Transatlantic Network of Excellence in cardiovascular sciences, where she was the main manager and is a core PI of the REBIRTH Excellence Cluster at the MHH. She is the lead scientist and organiser of the multicentre clinical trial on the efficacy of bromocriptine in PPCM funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF).



### **Die Effekte der Habilitationsförderung für die Forschung**

In den vergangenen zehn Jahren erhielten 40 Wissenschaftlerinnen von der MHH Personalmittel zur Förderung ihrer Habilitationsvorhaben. Insbesondere wurde dadurch eine Freistellung von Routinetätigkeiten ermöglicht. Wichtige Forschungsarbeiten konnten auf diese Weise realisiert und zahlreiche Publikationen auf den Weg gebracht werden. Etwas mehr als die Hälfte der geförderten Wissenschaftlerinnen hat die Habilitation an der MHH bereits erfolgreich abgeschlossen.

## **Dr. rer. soc. Dagmar Höppel**

Leiterin der Landeskonzferenz der Gleichstellungsbeauftragten an den wissenschaftlichen Hochschulen Baden-Württembergs (LaKoG)

Dagmar Höppel hat als Abschluss ihres betriebswirtschaftlichen Studiums an der Universität Hohenheim zur Dr. rer. soc. promoviert. 1996 erhielt sie das Angebot, die Geschäftsstelle der Landeskonzferenz der Gleichstellungsbeauftragten an den wissenschaftlichen Hochschulen Baden-Württembergs aufzubauen, die sie seitdem leitet. Seit Mitte der 1990er Jahre engagiert sie sich für Mentoring und hat als eine der Ersten das Programm MuT-Mentoring und Training für Wissenschaftlerinnen initiiert und im Auftrag des BMBF die Studie ‚Aufwind mit Mentoring‘ durchgeführt. Sie ist Sprecherin der BuKoF-Kommission ‚Chancengleichheitsprogramme und -initiativen‘ und leitet die Kommission ‚Evaluation‘ im Forum Mentoring e.V. In diesen Funktionen auf Bundesebene trägt sie mit dazu bei, Mentoring als Personalentwicklungsinstrument zu etablieren. Sie ist u.a. Mitglied im Fachbeirat Gender Mainstreaming der Landesregierung Baden-Württemberg. Ihr Ziel ist es, mehr Frauen auf Professuren und in Führungspositionen zu bringen.



### **Zitat**

„Mentoring stellt ein fundiertes und erfolgreiches Instrument der Nachwuchsförderung für Studentinnen und Wissenschaftlerinnen dar, jedoch im Rahmen seiner Möglichkeiten. Die Grenzen werden maßgeblich von Nachhaltigkeit, der strukturellen Einbindung und der (finanziellen) Ausstattung der Programme mitbestimmt. Mentoring-Beziehungen bieten über die Individualförderung hinaus ein enormes Entwicklungspotential, gerade mit Blick darauf, dass Personalentwicklung und Gleichstellungsstandards an Hochschulen in Zukunft eine noch größere Rolle spielen werden. Dies kann allerdings nur dann gelingen, wenn die Expertise von Gleichstellungsbeauftragten und Gender-ExpertInnen einbezogen wird und eine langfristige, gut durchdachte Konzeption verfolgt wird.“



## Professorin Dr. med. Brigitte Schlegelberger

Direktorin des Instituts für Humangenetik und des Instituts für Zell- und Molekularpathologie, MHH

Geburtsdatum/-ort 22. September 1956, München  
Familienstand verheiratet



### Beruflicher Werdegang

1987 – 2000 Stellvertretende Direktorin des Instituts für Humangenetik, Universitätsklinikum Kiel  
1992 Habilitation für das Fach Humangenetik  
1994 C3-Herrmann- und Lilly-Schilling-Stiftungsprofessur  
1996 C3-Professur auf Lebenszeit für Humangenetik an der CAU Kiel  
1997 Fachärztin für Humangenetik  
2000 Forschungsfreisemester mit Studienaufenthalt an der University of Chicago, IL, am Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, am British Columbia Cancer Center, Vancouver, Kanada, und am St. Jude's Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA  
seit 2001 Lehrstuhl und Leitung des Instituts für Zell- und Molekularpathologie an der MHH

### Beiratsmitgliedschaften/Reviewer für Forschungsförderorgane

seit 2012 Mitglied des Fachkollegiums 205-03 Humangenetik der Deutschen Forschungsgemeinschaft  
Mitglied der Sachverständigenkommission der Medizinstrukturkommission Baden-Württemberg  
Mitglied des Scientific Advisory Board (SAB) des National Center for Tumor Diseases (NCT)  
Mitglied des Beirats der Krebshilfe-Organisationen (Deutsche Krebshilfe)  
Mitglied des Kongresskomitees der Gesellschaft für Humangenetik, der European Hematology Associations, und der Mildred Scheel Cancer Conference  
Mitglied des Fellowships & Grants Committee der European Hematology Association  
seit 2013 Externe Gutachterin für das DKFZ Forschungsprogramm „Functional and Structural Genomics“  
Cancer Research UK; Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.; Deutsche Forschungsgemeinschaft; BMBF; Deutsche Krebshilfe; Dutch Pink Ribbon Foundation; Karolinska Institutet; Kay Kendall Leukaemia Fund; Karl Heinz Beckurts-Stiftung; Leukaemia Research Fund; Tiroler Wissenschaftsfonds; Wilhelm-Sander-Stiftung.

### Reviewer für wissenschaftliche Zeitschriften

American Journal of Human Genetics, American Journal of Stem Cells (Editorial Board), Annals of Hematology (Advisory Board), Blood, Cancer Genetics, Clinical Cancer Research, Community Genetics, Cytogenetic Genome Research, Der Onkologe (Editorial Board), European Journal of Haematology, Genes Chromosomes & Cancer, Haematologica, Journal of Clinical Oncology, Leukemia & Lymphoma, Leukemia Research, PloS ONE.

### Zitat

„Ich bin sehr stolz auf meine Mentees. Sie haben viel erreicht – mehrere sind inzwischen erfolgreiche Professorinnen und haben hinreißende Kinder. Auch ich habe viel von ihnen gelernt.“

## Professorin Dr. med. Gertrud Haeseler

Chefärztin für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie, Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord

### Chefärztin

der Klinik für Anästhesiologie, operative  
Intensivmedizin und Schmerztherapie,  
Katholisches Klinikum Ruhrgebiet Nord

seit 01.01.2009

der Klinik für Anästhesiologie und  
operative Intensivmedizin am  
Marien-Hospital Marl

seit 01.11.2010

der Klinik für Anästhesiologie  
am Gertrudis-Hospital Westerholt  
Leiterin des Anästhesie-Institutes der KKRN

seit 01.03.2011



### Zusatzweiterbildungen

Rettungsmedizin, Spezielle anästhesiologische Intensivmedizin, Spezielle Schmerztherapie, Transfusionsmedizin

### Weiterbildungsermächtigungen

St. Elisabeth-Krankenhaus Dorsten: 3 Jahre zum Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Im Verbund mit Marien-Hospital Marl und St. Sixtus-Hospital Haltern: Volle Weiterbildungsermächtigung (5 Jahre) zum Facharzt für Anästhesiologie und Intensivmedizin

St. Elisabeth-Krankenhaus Dorsten: 1 Jahr fakultative Zusatzweiterbildung „Spezielle Schmerztherapie“

### Privat

verheiratet, zwei Töchter

### Lehre

Vorlesungen/Doktorandenbetreuung an der MHH

### Fort- und Weiterbildung

Vorträge auf Fort- und Weiterbildungsveranstaltungen für Kolleginnen und Kollegen (Themenschwerpunkte Geburtshilfliche Anästhesie und Risikomanagement, Schmerzmedizin, Pharmakologie von Anästhetika)

### Studium und Weiterbildung

Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe-Universität zur Fachärztin für Anästhesiologie Frankfurt am Main

### Oberärztin 1996 – 2009

Kliniken für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MHH

### Habilitation

21.11.2001, MHH

### Außerplanmäßige Professorin

12.07.2006, MHH

### Wissenschaftliches Profil

Molekulare Mechanismen von Schmerzverarbeitung, Anästhesie und Analgesie, Effekte von Entzündungsmediatoren auf die Erregungsübertragung an Nerv und Muskulatur

### Erfinderin

im Patententwicklungsprojekt „Glycinrezeptor-Agonisten als neue Behandlungsstrategie bei chronisch-neuropathischen Schmerzen“ Appl. Nr. PCT/GB 2006/004762

### Publikationen

37 internationale Originalarbeiten, 16 Buchartikel und Übersichtsarbeiten

### Zitat

„In der Medizin sind – gemessen an dem hohen Frauenanteil bei den Studierenden – noch zu wenige Führungspositionen mit Frauen besetzt“

## Professorin Dr. med. Christine Radtke, MBA

Ltd. Oberärztin und Stellv. Direktorin der Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH

Geburtsdatum/-ort 14. März 1976, Minden

**derzeitige Position** Leitende Oberärztin und stellvertretende Klinikdirektorin der Abteilung für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der MHH, Schwerbrandverletztenzentrum, Replantationszentrum



### Berufslaufbahn

seit 06/2013	stellvertretende Klinikdirektorin
seit 11/2012	leitende Oberärztin
12/2011	Zusatzbezeichnung Handchirurgie
10/2010	Oberärztin
05/2010	Funktionsoberärztin
12/2009	Fachärztin für Plastische Chirurgie
seit 12/2003	Ärztin in der Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der MHH, Direktor: Univ.- Prof. Dr. Peter M. Vogt

### Ausbildung / Weiterbildung

Studium der Humanmedizin	Medizinische Hochschule Hannover und Yale University, School of Medicine, USA (Stipendium für 18 Monate), Gesamtnote: sehr gut
Dissertation	„Transplantation of myelin-forming cells to repair the injured spinal cord“ am Zentrum Anatomie, Abteilung Neuroanatomie der MHH, Note: summa cum laude
Habilitation	September 2011, Titel: „Transplantation of Olfactory Ensheathing Cells for axonal regeneration and remyelination in the central and peripheral nervous system“
Außerplanmäßige Professur	Juni 2013

### Wissenschaftliche Auszeichnungen und Preise

Von-Langenbeck-Preis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Verleihung im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung des Jahreskongresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie am 24.04.2012 in Berlin; Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 2013 München; Auszeichnung für die beste Masterarbeit des Jahrganges 2011 – 2013 des Studienganges MBA, Hochschule Neu-Ulm, 2013

### Zitat

„Im Rahmen des Mentoring Programmes erfolgte eine gezielte Weiterentwicklung der persönlichen und beruflichen Stärken. Der Erwerb von Strategien, Ziele zu definieren und verwirklichen sowie der Erfahrungsaustausch zusammen mit dem Networking standen wesentlich im Vordergrund.“

## **PD Dr. med. Ulrike Junius-Walker**

Stellv. Institutsdirektorin und Leiterin des Bereichs Forschung am Institut für Allgemeinmedizin, MHH

Studium der Medizin, Göttingen 1986 – 1992

Weiterbildung und Forschung im Institut für Allgemeinmedizin, MHH, 1992 – 1995

Weiterbildung in Geriatrie, Allgemeinmedizin und Chirurgie 1994 – 1997

Facharztanerkennung für Allgemeinmedizin 1997

Promotion 1997

Mitarbeit im Institut für Allgemeinmedizin 1997 bis heute

Habilitationsstipendium 2012, Habilitation 2013

Kindererziehungszeiten: 1998 – 2000, 2002 – 2005



### **Forschung und Lehre**

Leitung mehrerer großer Studien der Versorgungsforschung: PräfCheck: Patientenorientierte Behandlungsplanung bei Multimorbidität [BMBF 01GX0744], PRISCUS: Das hausärztliche Assessment für ältere Menschen: Gesundheitsprioritäten der Patienten, Versorgungsbedarf aus ärztlicher Sicht und resultierende Interventionen [BMBF 01GX0744], STEP: Standardized Assessment for Elderly People in Primary Care in Europe [EC-DGV: Soc95 200 544 05 F3]

### **Lehrschwerpunkte**

Medizin und Versorgung im Alter, Psychosomatik, Kommunikation

### **Wissenschaftliche Anerkennungen**

Dt. Forschungspreis für Allgemeinmedizin, Dr. Lothar Beyer-Preis (2011), Dt. Wissenschaftspreis für Geriatrie der Stiftung Parkwohnstift Bad Kissingen (1995)

Sachverständige für die Europäische Kommission im Programm „Key Action 6: The Ageing Population and Disabilities“ (1999 – 2002), Mitglied der Prüfungskommission Public Health, MHH (seit 2012)

### **Heute**

Stellvertretende Leitung des Instituts für Allgemeinmedizin, Forschungscoordination und Arbeitsgruppenleitung „Gesundheit im Alter“

### **Zitat**

„Mentoring hat mir geholfen, mein Karriereziel zu konkretisieren und ihm im Arbeitsalltag mehr Priorität zu geben.“

## **Dr. med. Thela Wernstedt**

Mitglied des Niedersächsischen Landtags

Geboren am 11. Februar 1968 in Göttingen. 1987 Abitur in Hannover, Studium der Humanmedizin und Philosophie von 1987 bis 1994 in Bochum, Hannover und Göttingen. Magistra Artium im Fach Philosophie 1994 an der Ruhr-Universität Bochum, Magisterarbeit über ein wissenschaftshistorisches Thema: „Der Naturbegriff bei Hermann von Helmholtz“, 3. Staatsexamen in Medizin an der Georg-August Universität Göttingen 1995. Von 1995 bis 1996 Ärztin im Praktikum in der



Abteilung für Allgemeinchirurgie im Nord-West-Krankenhaus Sanderbusch in Sande/Friesland. Von 1996 bis 1998 Ärztin in Weiterbildung im Fach Anästhesiologie, Intensiv- und Rettungsmedizin im Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch. Von 1998 bis 2003 Weiterbildungsassistentin an der Universitätsklinik Göttingen in der Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Rettungsmedizin. Seit 2002 promoviert zum Dr. med. mit dem Thema "Sterbehilfe in Europa" und Fachärztin für Anästhesiologie. Zusatzbezeichnungen für Rettungs- und Palliativmedizin und Weiterbildungsermächtigung in beiden Fächern. Von 2003 bis Ende 2004 Geschäftsführerin des Klinischen Ethikkomitees an der Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg. Seit 2004 bis zur Wahl in den Landtag 2013 Oberärztin für Palliativmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, Lehrverantwortliche für das Fach Palliativmedizin. Seit 2013 Abgeordnete des Niedersächsischen Landtages.

### **Zitat**

„Die Unterrepräsentanz von Frauen in höheren Hierarchiestufen in der Medizin ist eine große Ungerechtigkeit. Sie demonstriert, dass in der Medizin das Können und das Engagement der Ärztinnen nicht zur Kenntnis genommen werden. Die überkommenen Strukturen, die diese Ungerechtigkeiten erhalten, gilt es zu verändern.“

## **Prof. Dr. med. Gregor Theilmeier**

Dekan der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg

Prof. Dr. med. Gregor Theilmeier, 1965 in Rheda-Wiedenbrück (Nordrhein-Westfalen) geboren, studierte Humanmedizin in Münster und forschte an der Stanford University (USA) und der Katholischen Universität Leuven (Belgien). 1996 promovierte er an der Universität Münster und absolvierte seine Facharztausbildung zum Anästhesisten an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsklinik Münster. Nach der Habilitation und der Facharztprüfung für Anästhesiologie im Jahr 2003 wurde er Oberarzt und Forschungsdirektor an der Universitätsklinik Münster.



Von 2007 bis 2014 war Prof. Dr. Theilmeier an der MHH tätig, wo er die Professur für Experimentelle Anästhesiologie innehatte und die Forschungsabteilung „Experimentelle Anästhesiologie“ der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin leitete. Der Mediziner engagierte sich sowohl in Münster als auch in Hannover in der Akademischen Selbstverwaltung und ist Sprecher des Arbeitskreises „Wissenschaftlicher Nachwuchs“ seiner Fachgesellschaft. Prof. Dr. Theilmeier ist mehrfach mit nationalen und internationalen Preisen ausgezeichnet worden.

Prof. Dr. med. Gregor Theilmeier hat das Amt des Dekans der Fakultät für Medizin und Gesundheitswissenschaften der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg zum 01. Juni 2014 übernommen.

### **Zitat**

„Angesichts der demographischen Entwicklung in Europa können wir auf die optimale Entwicklung von Frauen in der Universitätsmedizin nicht verzichten. Insofern muss "Gleichstellung" zentrales Anliegen und Aufgabe des Managements und der Entwicklung der Universitätsmedizin sein. Mein Ziel ist es, dass sich unsere Gleichstellungsbeauftragten der Unterstützung weiterer diskriminierter Gruppen und der Prävention von Diskriminierung zuwenden können.“

## **PD Dr. med. Dr. med. dent. Christiane Gleissner**

Universitätsmedizin Mainz und Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Geschlechterspezifische Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde

- |             |  |   |
|-------------|--|---|
| 1980 – 1986 | Studium der Humanmedizin (Johannes Gutenberg-Universität Mainz)  |  |
| 1985 – 1989 | Studium der Zahnmedizin (Johannes Gutenberg-Universität Mainz)   |   |
| 1987        | Approbation als Ärztin   |   |
| 1989        | Approbation als Zahnärztin   |   |
| 1992        | Promotion zum Doktor der Medizin   |   |
| 1993        | Promotion zum Doktor der Zahnmedizin   |   |
| seit 1989   | Wissenschaftliche Assistentin, Poliklinik für Zahnerhaltungskunde der Universitätsmedizin Mainz (Dir.: Univ. Prof. Dr. B. Willershausen) |   |
| 2005        | Habilitation und Venia legendi für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  |   |
| seit 2007   | Direktorin des ZMF-Institutes der Landes Zahnärztekammer Rheinland-Pfalz   |   |
| seit 2008   | Niederlassung als Zahnärztin in einer Gemeinschaftspraxis (Praxis Gleissner & Kollegen) in Reichelsheim / Wetterau                       |   |
| seit 2010   | Vizepräsidentin des Dentista Club e.V. – Verband der Zahnärztinnen   |   |
| seit 2011   | Präsidentin der Deutschen Gesellschaft für Geschlechterspezifische Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGGZ)                               |   |
| seit 2012   | Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Geschlechtsspezifische Medizin (Beisitzerin)                                       |   |

### **Klinische und wissenschaftliche Hauptarbeitsgebiete**

Parodontologie, Endodontie, restaurative Zahnheilkunde  
Geschlechterspezifische ZahnMedizin, Karies- und Parodontitisrisikodiagnostik

### **Zitat**

„Nach einem Jahrzehnt intensiver Bemühungen um eine Erhöhung des Frauenanteils in Führungspositionen in Klinik und Wissenschaft stellen wir fest, dass diese weniger Früchte getragen haben als erwartet. Offensichtlich lässt sich Gleichstellung vom Gesetzgeber nicht verordnen, und die „klassischen“ Instrumente der Frauenförderung (Professorinnenprogramm, Mentoring-Projekte) allein genügen nicht. Die selbstkritische Analyse wirft die Frage auf, ob von oben verordnete Maßnahmen möglicherweise das Gegenteil von dem bewirken, was sie erreichen sollen. Wie lässt sich die Gleichstellung auf dem Papier umwandeln in eine Gleichstellung in den Köpfen? Können informelle Hindernisse beispielsweise über mehr Transparenz der Berufungsverfahren beseitigt werden? Die Weiterentwicklung bestehender Konzepte setzt die offene Diskussion mit allen Beteiligten zwingend voraus.“





---

## **3 Die Poster in präsentierter Reihenfolge**

	<b>Name, Vorname</b>	<b>Postertitel*</b>
1	Körner, Sonja	Veränderte mRNA- und Protein-Expression von Semaphorin 3A (Axon guidance protein) und seiner Rezeptoren in humanem post mortem Motorkortex bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS)
2	Voß, Elke	Characterisation of microglia during de- and remyelination: evidence for creating a repair promoting environment
3	Warnecke, Athanasia	Rolipram wirkt neuroprotektiv auf kultivierte Spiralganglienzellen
4	Kollewe, Katja Maureen	Glianglioside Antibodies in Amyotrophic Lateral Sclerosis
5	Petri, Susanne	Untersuchungen zu Pathomechanismen der familiären und sporadischen Amyotrophischen Lateralsklerose (ALS): Transkriptionsfaktoren als potentielle Modulatoren von oxidativem Stress und Entzündung
6	Lühns, Anne-Katrin	Influence of Curing and ceramic pre-Treatment on immediate dentin bond strength of composite
7	Wiegmann, Bettina Pamela	Miniaturization of the Organ Care System® into rat lungs for the establishment of ex-vivo therapy
8	Steinemann, Doris	GABP $\alpha$ modulates imatinib sensitivity in vitro and is positively correlated with BCR-ABL/ABL ratio and PRKD2 in human CML
9	Gurgul-Convey, Ewa	Mechanismen der Betazellzerstörung beim Typ 1 Diabetes mellitus
10	Ciesek, Sandra	Einfluss von Immunsuppressiva auf die Hepatitis C Virusinfektion
11	Hüper, Katja	Funktionelle multiparametrische Magnetresonanztomografie zur Diagnostik von Erkrankungen der Niere und der Transplantatniere
12	Ahlenstiel-Grunow, Thuid	Level of virus-specific T cells as an indicator of overimmunosuppression after paediatric kidney transplantation
13	Münster-Kühnel, Anja	Sialylation is essential for development and funktion of the glomerular filtration barrier in the kidney
14	Lenzen, Henrike	Molekulare Ursachen der Intestinalen Dysfunktion bei entzündlichen Darmerkrankungen und therapeutische Perspektiven
15	Luchtefeld, Maren	The release of gp130 dependent factors leads to an activation of different pathways of the innate immune response
16	Maecker-Kolhoff, Britta	Immunotherapy of virus-associated complications after transplantation
17	Lindquist, Sabine	Interaction of interferon beta-1b and CXCR4 on T cells in multiple sclerosis

18	Wagner, Katharina	Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese und Therapie der Leukämie
19	Niebuhr, Margarete	Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2
20	Schiffer, Lena	The role of the chemokine CXCL13 in immunologic diseases
21	Meyer-Bahlburg, Almut	Human neonatal B cell subpopulations are intrinsically immature
22	Ferreira de Figueiredo, Constanca Sofia	Towards large-scale production of hla-universal platelets
23	Göhring, Gudrun	Die postmortale Computertomographie als Ergänzung zur Obduktion
24	Germerott, Tanja	Qualitätsverbesserung der Frakturdetektion bei Verkehrsunfällen – Die postmortale Computertomographie als Ergänzung zur Obduktion
25	Steinmann, Diana	Nebenwirkungen der Strahlentherapie - Lebensqualität, kognitive Einschränkungen und Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter
26	Junius-Walker, Ulrike	Hausärztliche Versorgung für multimorbide Patienten: ganzheitlich anstelle krankheitsbezogenen Therapien!
27	Bleidorn, Jutta	Klinische Forschung in der Hausarztpraxis
28	Boozari, Bitia	Proteasome Inhibition by Bortezomib during Oncolytic Virotherapy Improves Antitumoral Immunity and Inhibits Metastatic Tumor Growth.
29	Modlich, Ute	Retroviral Insertional Mutagenesis: Genotoxicity and Gene Fishing Tool
30	Domingos Hadamitzky, Catarina	Aligned Nanofibrillar Collagen Scaffolds to Promote Lymphangiogenesis in Mice with Induced Lymphedema
31	Eschenburg, Susanne	Röntgenstrukturanalyse eines Schlüsselproteins der Apoptose: wie Apaf-1 das Selbstmordsignal der Zelle weiterleitet
32	Mühlenhoff, Martina	Bedeutung der Protein-Glykosylierung am Beispiel Polysialinsäure
33	Koch, Alexandra	Cell type specificity of receptor tyrosine kinases: Cancer promoting signals in leukemia and epithelial tumor cells
34	Weyand, Birgit	Application of a Laser-based sensor for real-time oxygen monitoring in three-dimensional tissue cultures

\* Die gelb hinterlegten Poster werden auf der Tagung vorgestellt.



---

## **4 Wissenschaftlerinnen des Ellen-Schmidt-Programms und ihre Forschung**

## Level of virus-specific T cells as an indicator of overimmunosuppression after paediatric kidney transplantation

T. Ahlenstiel-Grunow<sup>1,2</sup>, M. Sester<sup>3</sup>, L. Pape<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Paediatric Kidney, Liver and Metabolic Diseases, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>2</sup> Integrated Research and Treatment Center Transplantation, Hannover, Germany

<sup>3</sup> Department of Virology, University of the Saarland, Homburg/Saar, Germany

Gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

Contact: Thuid Ahlenstiel-Grunow, Hannover Medical School, Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625 Hannover, Germany  
Ahlenstiel.Thuid@mh-hannover.de

### Introduction

After kidney transplantation (KTx) immunosuppressive therapy leads to impaired cellular immune defence resulting in an increased risk of viral complications, e.g. by Cytomegalovirus (CMV) or Epstein-Barr virus (EBV). Trough level monitoring of immunosuppressants is insufficient to estimate the intensity of immunosuppression. Virus-specific T cells (Tvis) control virus replication. Therefore the follow-up of Tvis may serve as an indicator of viral diseases and overimmunosuppression after KTx.

### Methods

Within a prospective longitudinal study we monitored Cytomegalovirus (CMV) and Adenovirus (ADV)-specific T cells (Tvis) in 37 children (aged 1-17 years, median 13 years, 57% ♂) during the first year after KTx. Leucocytes were stimulated in vitro with CMV- or ADV-antigen and immunostained by fluorescent antibodies. Based on antigen-specific cellular activation and induction of intracellular production of cytokines (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ), CMV- and ADV-CD4 and CD8 Tvis were determined by flow cytometry (Fig. 1).

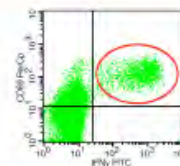


Fig. 1: Cytokine flow cytometry: Virus-specific CD4 T cells (=red circle)

In addition viral infections, virus-DNA (PCR) and trough levels of immunosuppressants were monitored. In case of significant detection of CMV-DNA, we administered an antiviral therapy with (Val-)Ganciclovir.

### Results

Pre-transplant prevalence of CMV-CD4 Tvis was 24% and correlated with CMV-seropositivity. ADV-CD4 Tvis were found in 76% of our paediatric study group.

Concerning CMV-infections/-reactivations symptomatic courses were found in case of low CD4 Tvis, whereas children with high CD4 Tvis showed asymptomatic courses: Accordingly symptomatic CMV-reactivations were characterized by transient disappearance of CMV-CD4 Tvis combined with CMV-DNA-boost and low ADV-CD4 Tvis (<2 cells/ $\mu$ l) (Fig. 2), whereas in case of asymptomatic CMV-reactivations CMV-DNA disappeared spontaneously in the presence of high CMV- and ADV-CD4 Tvis (>2 cells/ $\mu$ l) (Fig. 3).

After primary infection CMV- and ADV-CD4 Tvis were permanently detectable and fluctuated depending on the grade of immunosuppression (Fig. 4): Under the intensified immunosuppression during the initial post-transplant period we found a temporary decrease of CD4 Tvis. When immunosuppression was reduced, Tvis were re-increasing.

In the presence of sufficient ADV- or CMV-CD4 Tvis (>2 cells/ $\mu$ l) we did not detect any symptomatic virus infections or reactivations (Fig. 4). In contrast, patients with low CMV- and ADV-CD4 Tvis were susceptible for various viral complications (e.g. by CMV, EBV) (Fig. 5): The absence of CMV- and ADV-CD4 Tvis (<2 cells/ $\mu$ l) was correlated with a high risk of EBV-infections/-reactivations with persistence of EBV-DNA (CMV: Spearman  $r = -0.68$  and  $-0.49$ ,  $p < 0.0001$ ). In case of high EBV-DNA load (>2500 cop/ml) CMV- and ADV-CD4 Tvis were significantly lower than without relevant EBV-DNA-detection (CMV-CD4 Tvis:  $1.6 \pm 1.3/\mu$ l versus  $18.8 \pm 13.3/\mu$ l;  $p < 0.0001$ ) (Fig. 6 & 7).

In contrast to CD4 Tvis, CD8 Tvis were only temporarily detectable.

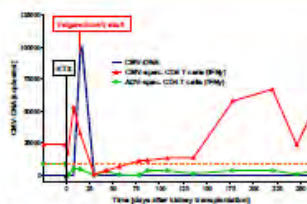


Fig. 2: Symptomatic CMV-reaktivation

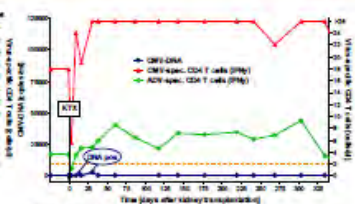


Fig. 3: Asymptomatic CMV-reaktivation

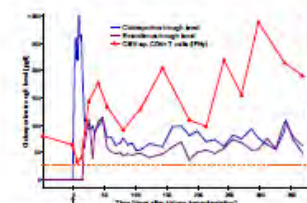


Fig. 4: No symptomatic virus infections in the presence of sufficient CD4 Tvis

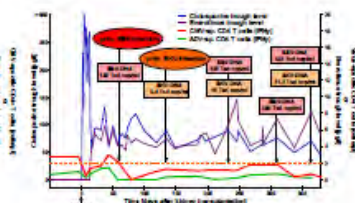


Fig. 5: Symptomatic virus infections in case of low CD4 Tvis

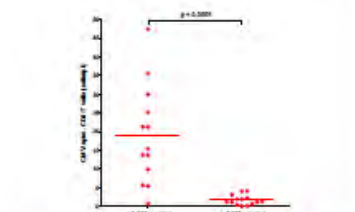
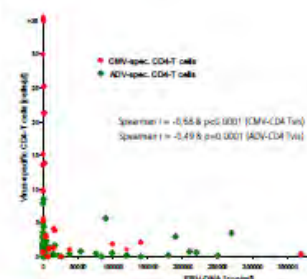


Fig. 6 & 7: Correlation of EBV-DNA and CMV- & ADV-CD4 Tvis

### Conclusion

After paediatric KTx CMV- and ADV-CD4 Tvis represent not only virus-specific but also general cellular immune defence: Sufficient levels of CMV- and ADV-CD4 Tvis (>2 cells/ $\mu$ l) prevent from symptomatic viral infections, whereas a decrease (<2 cells/ $\mu$ l) is associated with an elevated risk of virus-associated complications (especially by EBV). Serving as an indicator of overimmunosuppression, monitoring of virus-specific CD4 T cells (CD4 Tvis) may improve post-transplant management and optimize individual timing of antiviral therapy and dosing of immunosuppressants (effect-related drug-monitoring). Recently, we started a multicenter randomized controlled trial (VIST-study) to verify this hypothesis.

## Dr. med. Thurid Ahlenstiel-Grunow

### Wissenschaftliche Laufbahn seit Erhalt der Habilitationsförderung

- 01.02.2013 – 31.10.2013      Habilitationsfördermittel der MHH für  
Wissenschaftlerinnen
- 01.10.2014 – 31.12.2016      IFB Tx-Forschungsstipendium (OPTIMMUN  
Studie) (Integriertes Forschungs- und  
Behandlungszentrum Transplantation,  
Bundesministerium für Bildung und  
Forschung)



### Aktuelle familiäre Situation

- 28.12.2013      Geburt meiner Tochter
- 09.11.2013 – 30.09.2014      Mutterschutz mit anschließender Elternzeit

### Publikationen

1. Pape L, Becker JU, Immenschuh S, **Ahlenstiel T**. Acute and chronic antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol* 2014 [Epub ahead of print]
2. Loos S\*, **Ahlenstiel T\***, Kranz B, Staude H, Pape L, Haertel C, Vester U, Buchtala L, Benz K, Hoppe B, Beringer O, Krause M, Mueller D, Pohl M, Lempke J, Hillebrand G, Kreuzer M, Koenig J, Wigger M, Konrad M, Haffner D, Oh J, Kemper MJ. An outbreak of shiga-toxin producing E. coli O104:H4 hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) in Germany: presentation and short-term outcome in children. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 753-759 \* Shared first authorship
3. Pape L, Lehner F, Blume C, **Ahlenstiel T**. Pediatric kidney transplantation followed by de novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A and steroid elimination: three-year data. *Transplantation* 2011; 92: 658-662
4. Pape L, Offner G, Kreuzer M, Froede K, Drube J, Kanzelmeyer N, Ehrich JHH, **Ahlenstiel T**. De novo therapy with everolimus, low-dose cyclosporine A, basiliximab and steroid elimination in pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 2349-2354
5. **Ahlenstiel T**, Pape L, Ehrich JHH, Kuhlmann MK. Self-adjustment of phosphate binder dose to meal phosphorus content improves management of hyperphosphataemia in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3241-3249

## Klinische Forschung in der Hausarztpraxis - ... und was sagen die Patienten dazu?

Bleidem J<sup>1</sup>, Bucak S<sup>1</sup>, Gágyor I<sup>2</sup>, Hummers-Pradler E<sup>2</sup>, Dierks M<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institut für Allgemeinmedizin, M<sub>H</sub> Hannover, <sup>2</sup> Abteilung Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, <sup>3</sup> Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitsystemforschung, M<sub>H</sub> Hannover

**Thema:** Das im Habilitationsprogramm geförderte Thema: "Bedeutung, Durchführung und Problematik klinischer (Arzneimittel)Studien in der Hausarztpraxis" hat viele Facetten, die im Rahmen unserer Arzneimittelstudien zum unkomplizierten Harnwegsinfekt (HWI-01, ICUTI) dargestellt werden.

Für die erfolgreiche Studiendurchführung im hausärztlichen Setting ist neben motivierten und geschulten Prüflärzten/Prüflärzinnen auch die Teilnahmebereitschaft von Patientinnen und Patienten erforderlich. Diese wird beleuchtet im Zusatzprojekt „PatStud“, in dem Studienteilnehmerinnen der doppelblinden Arzneimittelstudie ICUTI nach ihrer Motivation zur Studienteilnahme befragt wurden.

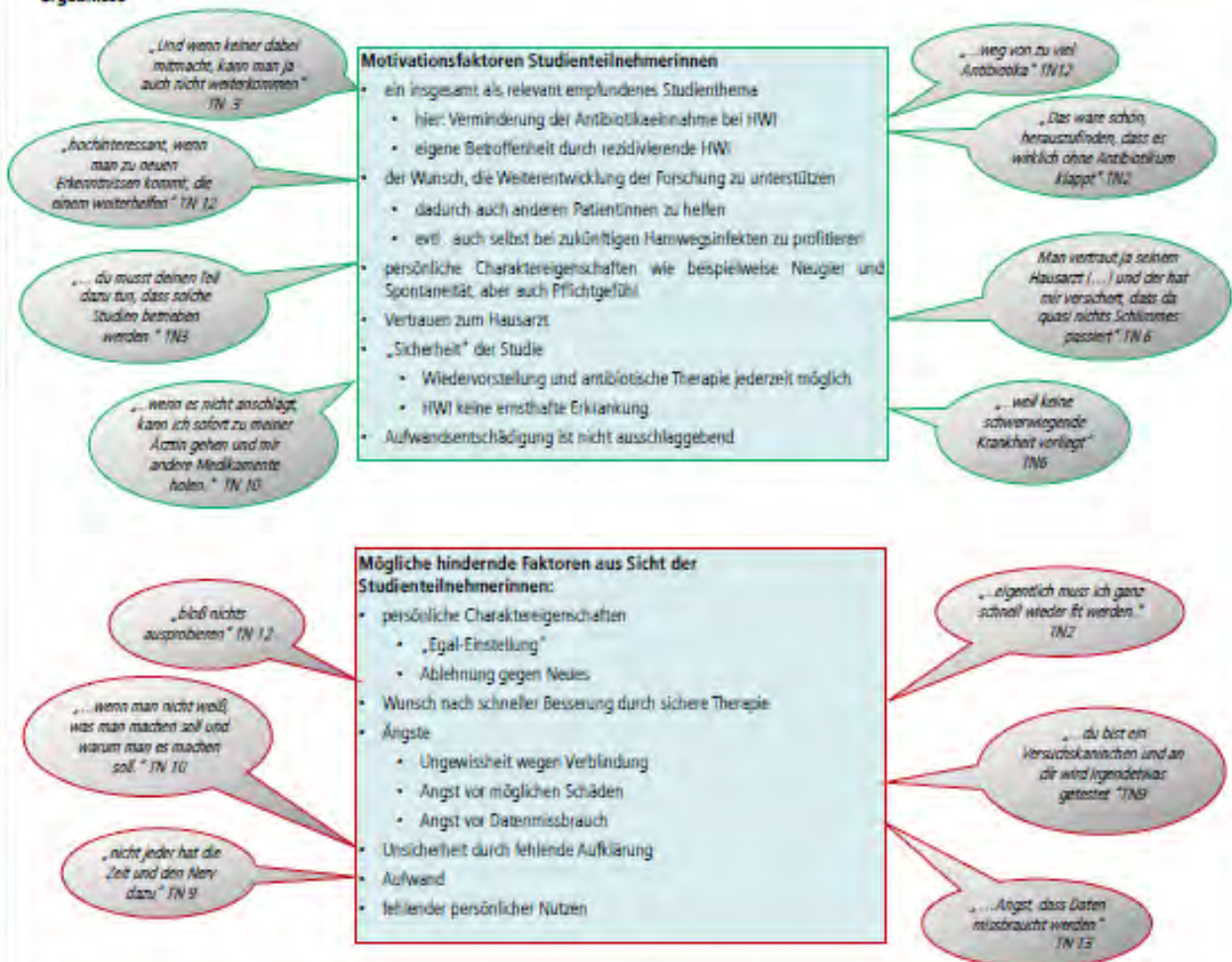
### Methoden:

- Leitfadengestützte telefonische Einzelinterviews mit Patientinnen, die an der Studie ICUTI teilgenommen haben
- digitale Aufzeichnung und Transkription
- Inhaltsanalytische Auswertung
- In die vorliegende Analyse gingen 18 Interviews ein, Altersdurchschnitt 41 J

### Studie ICUTI:

- doppelblinde Arzneimittelstudie zum Vergleich zweier Therapiestrategien beim unkomplizierten Harnwegsinfekt (HWI):
  - sofortige Antibiotikatherapie (Fosfomycin)
  - initial symptomatische Therapie (Ibuprofen), Antibiose nur wenn erforderlich
- Patientinnen mit HWI-Beschwerden wird bei der Erstkonsultation in der Hausarztpraxis die Studienteilnahme vorgeschlagen

### Ergebnisse



**Schlussfolgerungen:** Neben persönlichkeitsbezogenen Faktoren spielt auch die Relevanz des Studienthemas für die Betroffenen eine wichtige Rolle bei der Motivation zur Teilnahme an einer doppelblinden Arzneimittelstudie. Weiterhin sind Vertrauen zum (Haus)Arzt und in die Sicherheit der Studie hervorzuheben. Wird dies bei zukünftigen Studien berücksichtigt, kann die informierte Entscheidung potentieller Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer unterstützt werden.

Kontakt: Dr. med. Jutta Bleidem, bleidem.jutta@mh-hannover.de



## Dr. med. Jutta Bleidorn

Geboren 25. April 1967, Wilhelmshaven  
Familienstand verheiratet mit Dipl. Ing. Dirk Bleidorn  
drei Kinder (1998, 1999 und 2002)



### Wissenschaftliche Laufbahn seit der Habilitationsförderung

Seit dem Beginn meiner Habilitations-Teilförderung im Februar 2014 habe ich die Auswertung des Teilprojektes „PatStud“ sowie mehrere Publikationen zu meinem Habilitationsthema: „Bedeutung, Durchführung und Problematik klinischer (Arzneimittel)Studien in der Hausarztpraxis“ fertigstellen können und bereite meine Habilitationsschrift vor.

Nebenbei gehe ich meinen Aufgaben als Projektleitung in der Abschlussphase der Arzneimittelstudie ICUTI sowie als Bereichsleitung Lehre in der allgemeinmedizinischen Ausbildung der Studierenden an der MHH nach.

### Publikationen

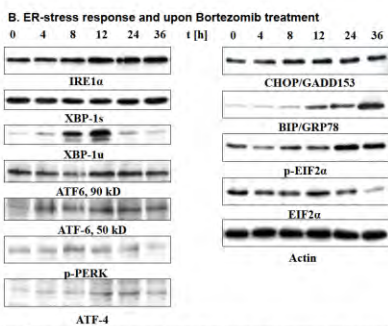
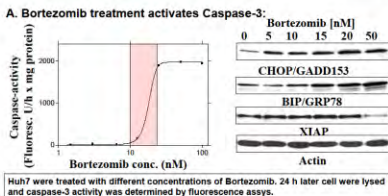
1. **Bleidorn J** & Gágyor I,, Kochen MM, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment or antibiotics for uncomplicated urinary tract infection?- A double-blind, randomized controlled equivalence trial of ibuprofen versus ciprofloxacin. BMC Med 2010 May 26;8:30
2. Gágyor I & **Bleidorn J**, Wegscheider K, Hummers-Pradier E, Kochen MM.. Practices, patients and (im)perfect) data - feasibility of a randomised controlled clinical drug trial in German general practices. Trials 2011 Apr 1;12:91
3. Gágyor I, Hummers-Pradier E, Kochen MM, Schmiemann G, Wegscheider K, **Bleidorn J**. Study protocol: Immediate versus conditional treatment of uncomplicated urinary tract infection – a randomised-controlled comparative-effectiveness study in general practice. BMC Infect Dis 2012 Jun 28;12(1):146
4. **Bleidorn J**, Hummers-Pradier E, Heim S, Lingner H, Hauswaldt J. Wie sehen Hausärzte allgemeinmedizinische Forschung im Praxennetz? – eine Fokusgruppenanalyse . Zeitschr f Allg angenommen April 14
5. **Bleidorn J**, Költzsch C, Hummers-Pradier E, Gágyor I, Theile G. Family Physicians as Clinical Trial Investigators? - A Qualitative Study of Physicians' Experiences with a Double-Blind Clinical Trial. Fam Med Med Sci Res 2014; 3:122

**Proteasome Inhibition by Bortezomib during Oncolytic Virotherapy Improves Antitumoral Immunity and Inhibits Metastatic Tumor Growth.** Boozari B., Mundt B., Woller N., Gürlevik E., Schache P., Manns M. P., Kubicka S., Kühnel F.

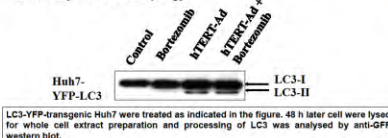
Abstract

Growing evidence exists that infection of a dying cell by a pathogen dictates the immune response against intracellular antigens. However, the impact of tumor cell death during oncolytic viral infection on the induction of antitumoral immunity is unknown. Recently, ER-stress due to disruption of the unfolded-protein-response (UPR) has been implicated in the bypass of immune tolerance mechanisms. Since viruses and proteasome inhibitors induce accumulation of misfolded proteins, we investigated ER-stress mediated apoptosis and antitumoral immune responses in mouse models of HCC after treatment with the proteasome inhibitor Bortezomib and the oncolytic adenovirus hTert-Ad. Bortezomib/hTert-Ad infection disrupted the UPR by elimination of Grp78/BiP, and by inhibition of eIF2α-phosphorylation leading to significantly enhanced ER-stress-mediated apoptosis of HCC cells and improved oncolysis in xenograft in nude mice. In immunocompetent HCC mouse models, Bortezomib decreased antiviral immune responses, whereas ER-stress-induced apoptosis of HCC resulted in caspase-dependent triggering of antitumoral immunity. Importantly, Bortezomib combined with oncolytic therapy effectively eliminated non-infected HCC lung metastases in immunocompetent mouse models, but not in immunodeficient mice, demonstrating the systemic therapeutic efficacy of ER-stress induced antitumoral immune responses. Conclusion: Proteasome inhibition during oncolytic therapy disrupts virus-induced UPR and leads to enhanced ER-stress-induced apoptosis, improved local oncolysis and systemic antitumoral immunity in mouse tumor models. ER-stress induced apoptosis appears to be a relevant immunological danger signal that should be considered for immunotherapeutic strategies against tumors.

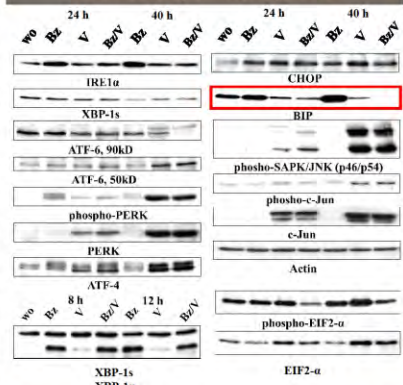
**Results I: Bortezomib induces ER-stress and apoptosis in Huh7 hepatoma cells but not autophagy**



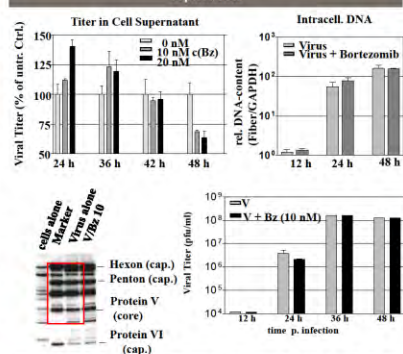
**C. Bortezomib does not induce autophagy nor influences adenovirally induced autophagy**



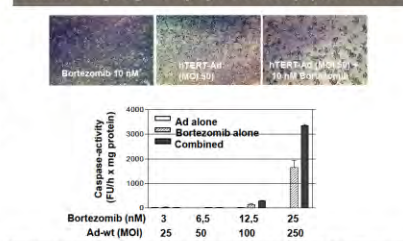
**Results II: Bortezomib and virotherapy combination enhances an apoptosis-prone signature and leads to an elimination of the protective chaperone BiP**



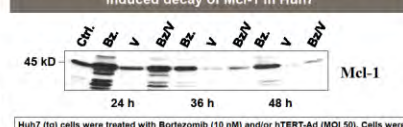
**Results III: Bortezomib does not inhibit adenoviral replication**



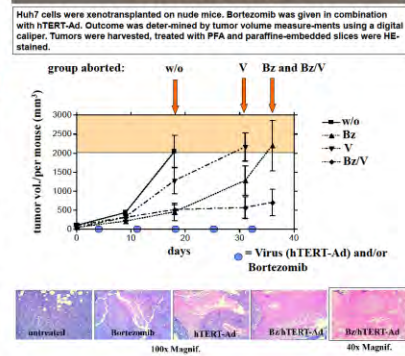
**Results IV: Bortezomib and hTERT-Ad virotherapy kill Huh7 cells synergistically by increased apoptosis in vitro**



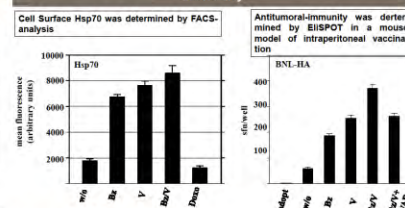
**Results V: Bortezomib is unable to restore viral replication-induced decay of Mcl-1 in Huh7**



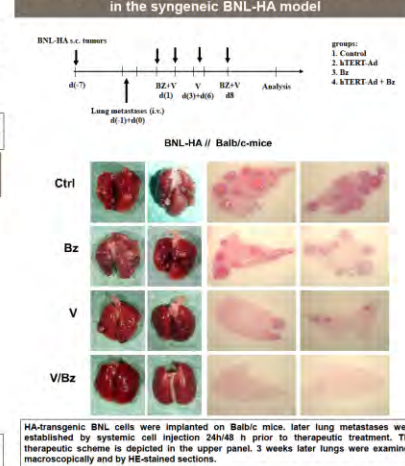
**Results VI: systemic low-dose Bortezomib treatment combined with i. T. hTERT virotherapy lyses xenograft Huh7 tumors more efficiently than single treatment with decreased side effects**



**Results VII: Bortezomib/Virotherapy improves antitumoral immunity**



**Results VIII: Bortezomib/hTERT-Ad induced antitumor immunity is effective against established lung metastases in the syngeneic BNL-HA model**



**Conclusions**

Together, our data suggest that low-dose bortezomib increases the oncolytic efficacy of virotherapy without compromising viral replication. Furthermore, combination of both treatments is able to enhance virotherapeutic induction of antitumor immunity. Therefore, the combination of Bortezomib and tumor-selective hTERT-Ad virotherapy represents an interesting treatment option for oncolytic viral therapy of HCC.

## Dr. med. Bita Boozari

Geburtsdatum/-ort	5. April 1969, Teheran
Familienstand	verheiratet, eine Tochter
03/2005	DEGUM-Ausbilderin (Stufe II)
04/2006 – 07/2009	Oberärztin der Klinik für Gastroenterologie, Hepatology und Endokrinologie, MHH
06/2007 – heute	DEGUM-Seminarleiterin (und Stufe III)
2008 – 2009	Lehrbeauftragte der Abteilung Gastroenterologie
12/2009 – 01/2012	Mutterschutz und Elternzeit
09/2009 – 09/2011	Stellv. Sprecherin der AG-Sonographie der DGVS
09/2011 – 09/2013	Sprecherin der AG-Sonographie der DGVS
01/2012 – heute	Oberärztin und Leiterin der zentralen Sonographie des Universitätsklinikums Tübingen



### Klinische Forschung und Expertise

DEGUM-Seminarleiterin für Sonographie mit Abdeckung der gesamten diagnostischen und interventionellen Sonographie des Abdomens

### Fokussierte Forschung

Diagnostik und Therapie der Lebertumoren, Diagnostik und interventionelle Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Sonographisches Management von Lebertransplantierten, Vaskuläre Erkrankungen der Leber

### Principle Investigator in den Projekten

Detektion von IPMN mittels Nativ- und Kontrastsonographie und SMI bei der Charakterisierung der Gefäßtextur von Lymphknoten vor und nach einer antimikrobiellen Therapie

### Publikationen

1. Schweitzer Nora, Potthoff Andrej, Soudah Bisharah, Gebel Michael, Manns Michael, **Boozari Bita**. Gray scale and contrast enhanced ultrasound of malignant vascular liver tumors. Submitted
2. Potthoff Andrej, Hahn Andreas, Kubicka Stefan, Schneider Andrea, Wedemeyer Jochen, Klempnauer Jürgen, Manns Michael, Gebel Michael, **Boozari Bita**. Impact of ultrasound in detection of biliary complications after liver transplantation. *Hepat Mo.* 2013 Jan; 13(1):e6003
3. **Boozari Bita**, Gebel Micheal, Soudah Bisharah, Schlue Jerome, Rifai Kinan, Schneidewind Sabine, Kubicka Stefan, Manns Micheal P. Tumor grading of hepatocellular carcinoma with contrast enhanced sonography. *Dig Liver Dis.* 2011 Jun;43(6):484-90. Epub 2011 Mar 5
4. **Boozari Bita**, Potthoff Andrej, Mederacke Ingmar, Hahn Andreas, Reising Ansgar, Rifai Kinan, Wedemeyer Heiner, Bahr Matthias, Kubicka Stefan, Manns Michael, Gebel Michael. Evaluation of a novel ultrasound method for the detection of liver fibrosis- Prospective comparison with transient dynamic elastography and histology. *J Ultrasound Med.* 2010 Nov;29(11):1581-8
5. **Boozari B**, Mundt B, Woller N, Strüver N, Gürlevik E, Schache P, Kloos A, Knocke S, Manns MP, Wirth TC, Kubicka S, Kühnel F. Antitumoural immunity by virus mediated immunogenic apoptosis inhibits metastatic growth of hepatocellular carcinoma. *Gut.* 2010 Oct;59(10):1416-26. Epub 2010 Jul 30



## PD Dr. med. Anke Bramesfeld, MPH

1987 bis 1995 Medizinstudium an der Universität Witten-Herdecke. 1995 Promotion zum Dr. med. Nach dem AIP in der Inneren Medizin der Medizinischen Kliniken der Heinrich Heine Universität Düsseldorf. 1995 bis 2000 Ausbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie am Zentralinstitut für Seelische Gesundheit in Mannheim. Facharztanerkennung August 2000. 2000 – 2002 Ergänzungsstudium Bevölkerungsmedizin und Public Health an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH). Seit 2001 tätig in Versorgungsforschung, Health Policy und Gesundheitssystemforschung mit dem Schwerpunkt psychische Gesundheit; Habilitation in Public Health und Public Mental Health 2008 an der MHH. Als wissenschaftliche Mitarbeiterin beschäftigt am Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung der MHH (2001 – 2007 und wieder seit 2009 bis jetzt), der psychiatrischen Klinik der Universität Leipzig (2007 – 2009) und der Leuphana Universität Lüneburg (2010 – 2012). 2009 – 2010 als abgeordnete nationale Expertin für die Generaldirektion Gesundheit der Europäischen Kommission in Luxembourg tätig. Seit 2012 arbeitete sie schwerpunktmäßig für das AQUA-Institut für angewandte Qualitätsentwicklung und Forschung im Gesundheitswesen, GmbH in Göttingen.



Privat: ein Kind, geboren 2003

### Publikationen

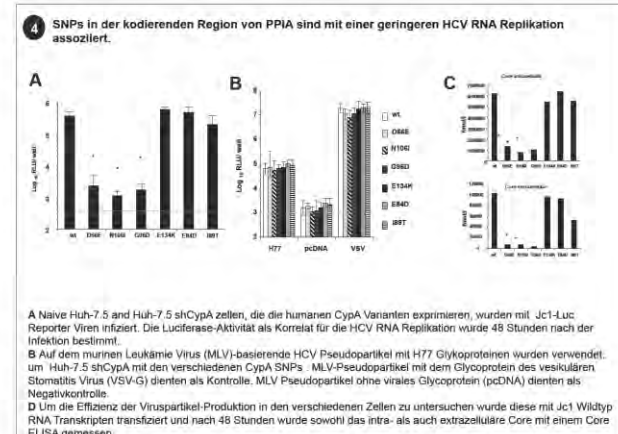
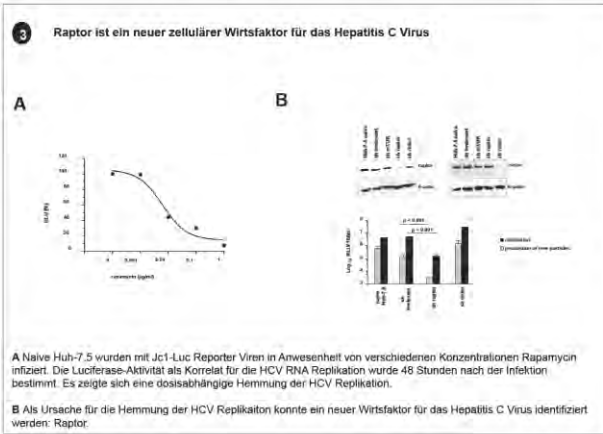
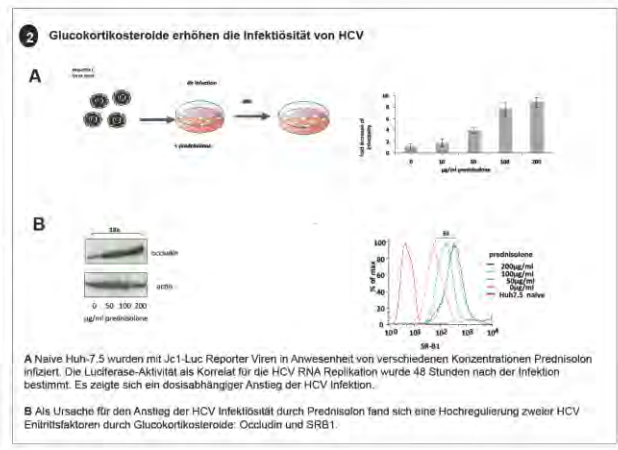
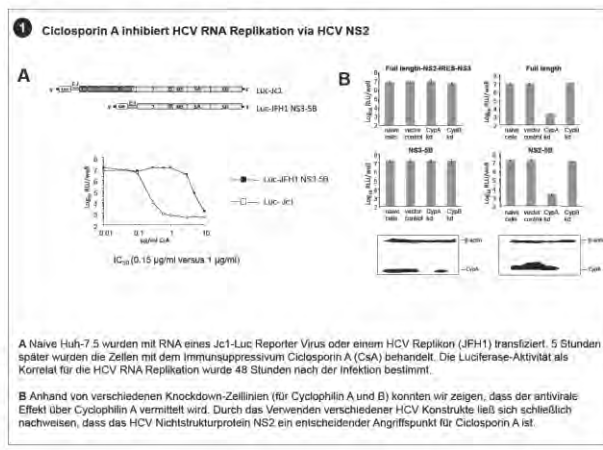
1. **Bramesfeld A**, Moock J, Kopke K, Büchtemann D, Kestner D, Radisch J, Rössler W. Effectiveness and Efficiency of Assertive Outreach for Schizophrenia in Germany: study protocol on a pragmatic “quasi”-randomised controlled trial. BMC Psychiatry 2013; 13(1): 56
2. Radisch J, Büchtemann D, Kästner D, Kopke K, Moock J, Rössler W, **Bramesfeld A**. Eine Literatur- und Expertengestützte Analyse der Versorgungspraxis von depressiv erkrankten Menschen in Deutschland. Psychiat Prax 2013; 40(5): 252-258
3. Stegbauer C, Goetz K, Bauer E, Bestmann B, Ruprecht T, Szecsenyi J, **Bramesfeld A**. What contributes to good patient outcomes in the home treatment of the severely mentally ill: study protocol of a multi-centre analysis. BMC-Psychiatry 2013; 5;13(1): 283
4. Ungewitter C, Böttger D, El-Jurdi J, Kilian R, Losert C, Ludwig K, Steinkohl V, **Bramesfeld A**. Struktur und Kooperation in der Versorgung psychisch Kranker. Nervenarzt 2013; 84: 307-314
5. **Bramesfeld A**, Amelung V. Integrierte Versorgung und Kontinuität in der Versorgung psychisch kranker Menschen. In: Rössler W, Kawohl W [Hrsg.] Soziale Psychiatrie. Bd. 2; Stuttgart: Kohlhammer 2013; S.: 150-161

## Einfluss von Immunsuppressiva auf die Hepatitis C Virusinfektion

Sandra Ciesek

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

**Hintergrund:** Das Hepatitis-C-assoziierte chronische Leberversagen ist eine der Hauptindikationen zur Lebertransplantation. Bei >95% der Patienten kommt es nach dem Eingriff zu einer Reinfektion des Transplantats. Bei bis zu 30% der Patienten findet sich histologisch 5-7 Jahre nach Transplantation eine erneute Leberzirrhose, wobei im Jahr 2000 von Berenguer et al. überraschenderweise gezeigt wurde, dass sich die Geschwindigkeit der Zirrhoseentwicklung kontinuierlich im Verlauf der Jahre gesteigert hat. Eine entscheidende Rolle für das Auftreten und den Verlauf der HCV-Reinfektion scheint die notwendige Behandlung mit Immunsuppressiva nach Lebertransplantation zu sein. Wie genau jedoch welche immunsupprimierende Substanz diesen Verlauf beeinflusst, ist bis heute unzureichend verstanden. Ziel des Projektes ist, die optimale Auswahl an Immunsuppressiva für HCV Patienten nach Lebertransplantation zu finden und somit das Langzeitüberleben zu verbessern.



**Schlussfolgerung:**

In umfangreiche Studien konnten wir zeigen, dass es Immunsuppressiva gibt, die zu einer Hemmung der HCV RNA Replikation führen (Ciclosporin A, Rapamycin). Diese beiden Immunsuppressiva eignen sich deshalb wahrscheinlich auch für den Einsatz in bei HCV positiven Patienten nach Organtransplantation. Wir fanden jedoch auch eine klinisch beobachtete Erklärung, dass Steroide zu einer Verschlechterung der Hepatitis C in Patienten führt: durch Prednisolon werden zwei essentielle Eintrittsfaktoren von HCV in der Zelle hochreguliert und damit die Infektiosität gesteigert.

## PD Dr. med. Sandra Ciesek

Geburtsdatum 25. Februar 1978  
Familienstand ledig, eine Tochter (2013) (derzeit in Elternzeit)  
derzeitige Position Gruppenleiterin, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH



### Beruflicher Werdegang seit der Habilitationsförderung

04/2009 – 04/2012 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Experimentelle Virologie, Twincore, eine gemeinsame Einrichtung der MHH und des Helmholtz Zentrums für Infektionsforschung (Prof. Dr. rer. nat. T. Pietschmann)  
Januar 2011 Venia legendi im Fach Experimentelle Gastroenterologie  
seit 04/2012 Assistenzärztin in der Abteilung Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, MHH (Prof. Dr. M.P. Manns)  
09/2013 Fachärztin für Innere Medizin und Gastroenterologie

### Wissenschaftliche Preise und Auszeichnungen seit der Habilitationsförderung

November 2009 Vortragspreis des 15. HiLF-Symposiums der MHH  
September 2010 Martin Gülzow Preis 2010 (DGVS)  
Mai 2011 Präventionspreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin  
Januar 2013 GASL Preis der Yael-Stiftung, verliehen anlässlich der Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber

### Publikationen

1. von Hahn T, Schiene-Fischer C, Van ND, Pfaender S, Karavul B, Steinmann E, Potthoff A, Strassburg C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Sarrazin C, Mueller T, Berg T, Trépo E, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, **Ciesek S**. Hepatocytes that express variants of cyclophilin A are resistant to HCV infection and replication. *Gastroenterology*. 2012 Aug;143(2):439-47
2. **Ciesek S**, von Hahn T, Colpitts CC, Schang LM, Friesland M, Steinmann J, Manns MP, Ott M, Wedemeyer H, Meuleman P, Pietschmann T, Steinmann E. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1947-55
3. **Ciesek S**, Westhaus S, Wicht M, Wappler I, Henschen S, Sarrazin C, Hamdi N, Abdelaziz AI, Strassburg CP, Wedemeyer H, Manns MP, Pietschmann T, von Hahn T. Impact of occludin intra- and inter-species variation on its co-receptor function for authentic hepatitis C virus particles. *J Virol*. 2011 Aug;85(15):7613-21
4. **Ciesek S**, Steinmann E, Iken M, Ott M, Helfritz FA, Wappler I, Manns MP, Wedemeyer H, Pietschmann T. Glucocorticosteroids increase cell entry by hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1875-84
5. **Ciesek S**, Steinmann E, Wedemeyer H, Manns MP, Neyts J, Tautz N, Madan V, Bartenschlager R, von Hahn T, Pietschmann T. Cyclosporine A inhibits hepatitis C virus nonstructural protein 2 through cyclophilin A. *Hepatology*. 2009 Nov;50(5):1638-45





## Dr. med. Carmen Dingemann

Dr. med. Carmen Dingemann (geb. 1979) studierte Humanmedizin an den Universitäten Giessen, Würzburg, Sydney und Zürich. Ihre Dissertation mit dem Titel „Beteiligung von NAD(P)H-Oxidase sowie des EMAP II an den Mechanismen der akuten und protrahierten hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion“ erarbeitete sie im Sonderforschungsbereich der Medizinischen Klinik, Justus-Liebig-Universität Giessen.



Im August 2006 wurde die Weiterbildung zur Fachärztin für Kinderchirurgie an der MHH bei Prof. Dr. B.M. Ure begonnen. Neben den obligatorischen Rotationen in die Pädiatrie, Intensivmedizin und Traumatologie wurden zwei internationale Fellowships in den kinderchirurgischen Abteilungen am King's College Hospital in London/UK (Schwerpunkt hepato-biliäre Kinderchirurgie) und am Children's University Hospital Temple Street in Dublin/Irland (Schwerpunkt kolo-rektale Kinderchirurgie) absolviert.

Schwerpunkte der experimentellen und klinischen wissenschaftlichen Arbeiten waren die Krankheitsbilder „Gallengangatresie / neonatale Cholestase“ und „Ösophagusatresie“.

Im Rahmen des Ellen-Schmidt-Habilitationsprogramms der MHH wurden Fördermittel bewilligt, die ab Oktober 2014 als Personalmittel für wissenschaftliche Arbeiten eingesetzt werden. Das geförderte Projekt mit dem Titel „Gesundheitsökonomische Bedeutung perioperativer Komplikationen in der Chirurgie neonataler Fehlbildungen“ soll einen Beitrag zur Effizienz- und Qualitätssteigerung der kinderchirurgischen Versorgung leisten. Nach Abschluss dieser Arbeiten werden die Anforderungen für eine kumulative Habilitationsleistung gemäß der Habilitationsordnung der MHH erfüllt sein.

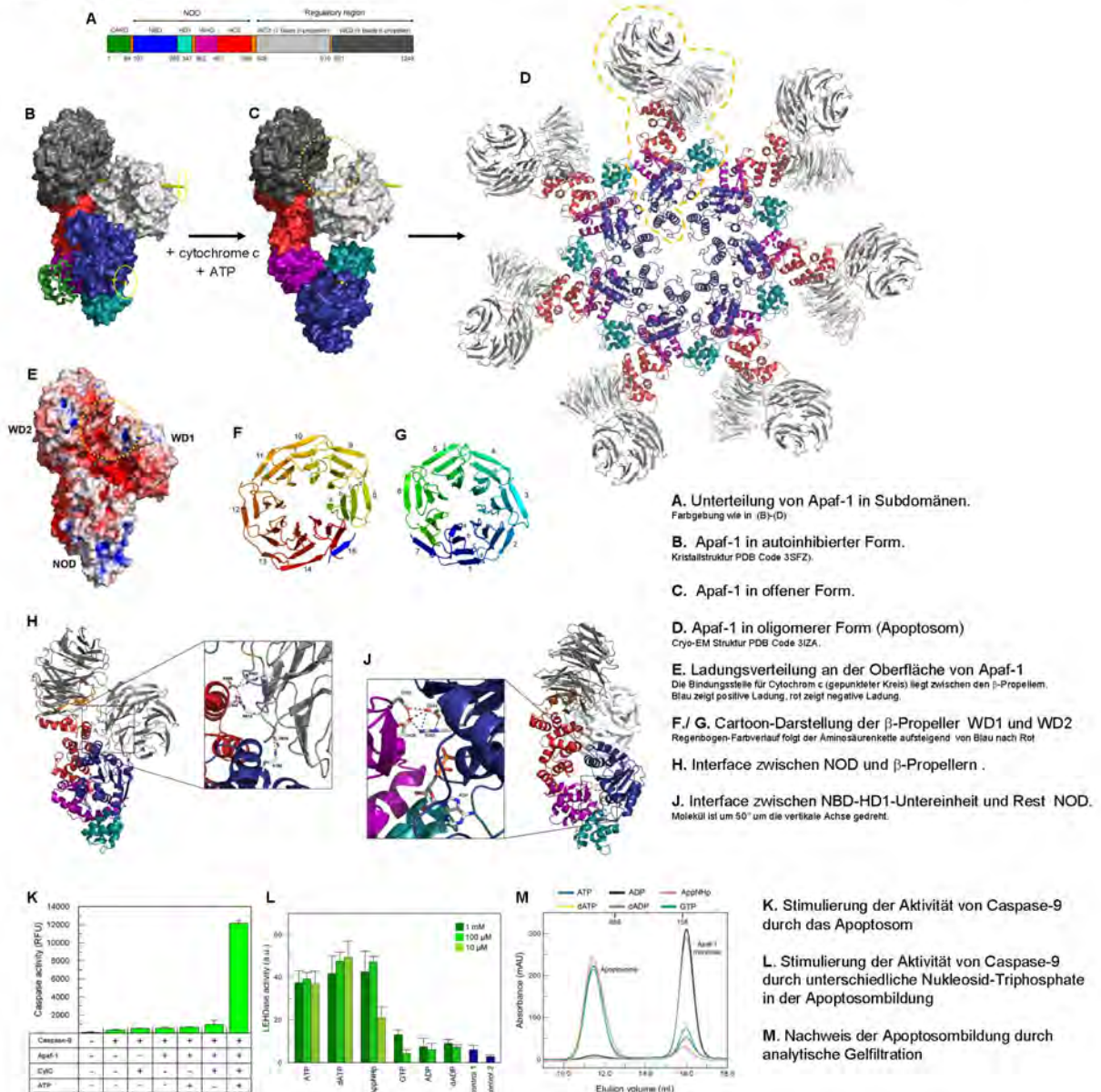
Im Juni 2014 wurde Frau Dr. Dingemann für ihren beispielhaften Karriereverlauf mit dem FamSurg-Preis ausgezeichnet. Der Preis wird für herausragende wissenschaftliche Leistungen von Chirurginnen in der fachärztlichen Weiterbildung unter besonderer Berücksichtigung familiärer Rahmenbedingungen vergeben. Das FamSurg-Projekt wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und den Europäischen Sozialfonds der Europäischen Union (ESF) gefördert.

Dr. Carmen Dingemann ist seit 2010 mit dem Kinderchirurgen PD Dr. Jens Dingemann verheiratet. Nachdem im August 2011 die erste gemeinsame Tochter geboren wurde, nahm sie nach 8 Monaten Elternzeit ihre Tätigkeit als Weiterbildungsassistentin in der Klinik für Kinderchirurgie in Vollzeit wieder auf. Die Tochter wurde weitere 6 Monate durch den Vater betreut, seitdem besucht sie die Betriebs-KiTa „Campuskinder“ ganztägig. Im Juni 2014 wurde die zweite Tochter geboren.

## Röntgenstrukturanalyse eines Schlüsselproteins der Apoptose: wie Apaf-1 das Selbstmordsignal der Zelle weiterleitet

Susanne Eschenburg, Abteilung Biophysikalische Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

Im mitochondrialen Weg der Apoptose entläßt die Zelle als ultimatives Signal zur Aktivierung des Selbstmordprogramms Cytochrom c aus dem Intermembranraum ins Zytosol. Im Zytosol bindet Cytochrom c an das 142 kD große Protein Apaf-1 (Apoptotic protease-activating factor 1). Steht gleichzeitig ATP oder ein anderes Nucleosid-Triphosphat zur Verfügung, öffnet sich Apaf-1 und oligomerisiert zum 1 MDa großen scheibenartigen Apoptosom. Das Apoptosom bindet und aktiviert dann die Cysteineprotease Caspase-9, die wiederum eine Kaskade aus weiteren Cysteineproteasen zur Zerlegung der Zelle aktiviert.



Reubold, T.F., Wohlgemuth, S., Eschenburg, S. (2009) A new model for the transition of APAF-1 from inactive monomer to caspase-activating apoptosome. *J. Biol. Chem.* 284, 32717-32724.  
 Reubold, T.F., Wohlgemuth, S., Eschenburg, S. (2011) Crystal structure of full-length Apaf-1: how the death signal is relayed in the mitochondrial pathway of apoptosis. *Structure* 19, 1074-1083.  
 Reubold, T.F., Eschenburg, S. (2012) A molecular view on signal transduction by the apoptosome. *Cell. Signal* 24, 1420-1425. Review.  
 Yuan, S., Topf, M., Reubold, T.F., Eschenburg, S., Akey, C.W. (2013) Changes in Apaf-1 conformation that drive apoptosome assembly. *Biochemistry* 52, 2319-2327.

## Dr. rer. nat. Susanne Eschenburg

Seit meiner Diplomarbeit in Physik, die ich in den Max-Planck-Arbeitsgruppen am DESY in Hamburg durchgeführt habe, bin ich begeisterte Proteinkristallographin. Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Proteinen bildet seitdem die Grundlage meiner Forschung.

Nach intensiven Forschungsjahren am EMBL in Hamburg, am UKE in Hamburg, am MPI für medizinische Forschung in Heidelberg und am MPI für molekulare Physiologie in Dortmund bin ich seit 2010 Gruppenleiterin in der Abteilung biophysikalische Chemie der MHH.



Bis August 2014 habe ich mich ein Jahr lang in Elternzeit vornehmlich um meine Tochter gekümmert. Zeitgleich mit meiner Rückkehr ins Labor hat meine Förderung durch das Ellen-Schmidt-Programm begonnen und unterstützt mich dabei, bis Ende 2014 meine Habilitationsschrift zu verfassen. Gegenstand meiner Habilitation ist die Aufklärung der molekularen Determinanten der Funktion pharmazeutisch interessanter Zielproteine um das Auffinden von Ausgangsverbindungen für neue Wirkstoffe zu ermöglichen. Als Zielproteine habe ich in früheren Arbeiten die Antibiotika- und Herbizid-Targets MurA und EPSP-Synthase untersucht. Aktuell arbeite ich an der biochemischen und strukturellen Analyse der Signalleitung durch Apaf-1 (apoptotic protease activating factor 1), einem Schlüsselprotein im mitochondrialen Weg der Apoptose.

### Publikationen

1. Reubold TF, and **Eschenburg S**. (2012). A molecular view on the signal transduction by the apoptosome. *Cell. Signal.* 24, 1420-5
2. Reubold TF, Wohlgemuth S, and **Eschenburg S** (2011) Crystal structure of full-length mammalian Apaf-1: how the death signal is relayed in the mitochondrial pathway of apoptosis. *Structure* 19, 1074-1083
3. Reubold TF, Wohlgemuth S, and **Eschenburg S** (2009). A new model for the transition of APAF-1 from inactive monomer to caspase-activating apoptosome. *J.Biol.Chem* 284, 32717-32724
4. Knoth, T, Warburg, K, Katzka, C, Rai, MA, Wolf, A, Brockmeyer, A, Janning, P, Reubold, TF, **Eschenburg, S**, Manstein, DJ, Hübel, K, Kaiser, M, and Waldmann, H (2009). The Ras Pathway Modulator Melophlin A Targets Dynamins. *Angew.Chem.Int. Ed. Engl.* 48, 7240-7245
5. Schönbrunn E\*, **Eschenburg S\*** (\* equal contribution), Shuttleworth WA, Schloss JV, Amrhein N, Evans JN, and Kabsch W (2001). Interaction of the herbicide glyphosate with its target enzyme 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase in atomic detail. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 98, 1376-80

TOWARDS LARGE-SCALE PRODUCTION OF HLA-UNIVERSAL PLATELETS

Constança Figueiredo

Institute for Transfusion Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany.

Introduction

Platelet (PLT) refractoriness caused by alloimmunization against HLA class I antigens is a significant clinical problem. In these cases, it would be desirable to have PLT units which are devoid of HLA antigens on the surface. The prospective of this study is the large-scale production of HLA-silenced PLTs from induced pluripotent stem cells (iPSCs) as indefinite cell source for future clinical use.

Materials and Methods

Previously, we showed that the generation of HLA class I-silenced (HLA-universal) PLTs from CD34<sup>+</sup> cells using an shRNA targeting  $\beta 2$ -microglobulin transcripts is feasible. We assessed the functionality of HLA-silenced PLTs and their ability to escape HLA antibody-mediated cytotoxicity *in vitro* and *in vivo*. Platelet activation in response to ADP was assessed *in vitro*. The immunoevasion capability of HLA-universal megakaryocytes (MKs) and PLTs was tested in lymphocytotoxicity assays and ADCC reporter assays using anti-HLA antibodies. To assess the functionality of HLA-universal PLTs *in vivo*, 1x10<sup>6</sup> HLA-silenced MKs were infused into NOD/SCID/IL-2R $\gamma$ c<sup>-/-</sup> mice with or without anti-HLA antibodies. PLT generation was evaluated by flow cytometry using anti-human CD42a and CD61 antibodies. For future large-scale production, we used iPSCs as cell source for the differentiation of MKs and PLTs.

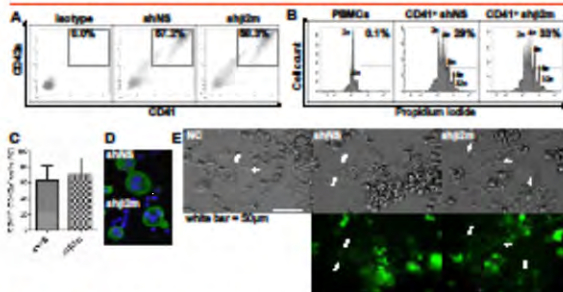


Figure 1. Characterization of CD34<sup>+</sup> progenitor cell-derived HLA class I-silenced MKs. CD34<sup>+</sup> progenitor cells expressing shNS or shβ2m were cultured for 10 days in the presence of TPO (100 ng/ml). A) MKs were identified based on the expression of CD41 and CD42a. The graph depicts representative flow cytometry dot plots. B) Mean and SD of CD41<sup>+</sup>CD42a<sup>+</sup> cells from 4 independent experiments. C) DNA ploidy analysis of shNS- or shβ2m-expressing CD41<sup>+</sup> MKs. Graph depicts representative flow cytometry histograms of 3 independent experiments. D) Representative fluorescence pictures of shNS- or shβ2m-transduced MKs (GFP<sup>+</sup>) with polyploid nuclei. E) Morphological analyses of pro-PLTs forming MKs. Representative pictures of non-transduced MKs (NC) and shNS- or shβ2m-expressing MKs (GFP<sup>+</sup>) at day 10 of MK culture acquired using phase contrast and fluorescence microscopy. MKs exhibit long pro-PLTs (indicated by white arrows). Bar = 50 μm.

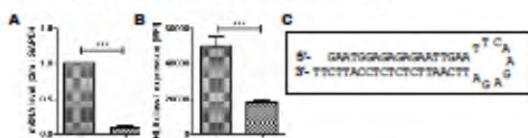


Figure 2. Silencing of HLA class I expression in CD34<sup>+</sup> progenitor cell-derived MKs. A) Relative levels of β2m transcripts in shNS- or shβ2m-expressing MKs assessed by real-time PCR. B) HLA class I surface expression of shNS- or shβ2m-expressing MKs analyzed by flow cytometry after staining of cells with the HLA class I-specific antibody w6/32. Both graphs depict means and SD from 3 independent experiments. \*\*\*p<0.001. MFI - mean fluorescence intensity. C) Schematic presentation of the shRNA sequence targeting β2m transcripts (shβ2m).

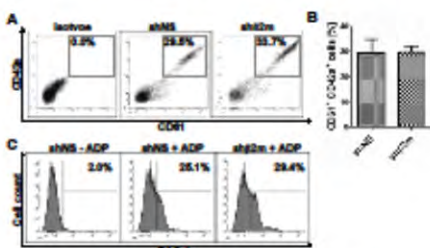


Figure 3. Characterization of CD34<sup>+</sup> progenitor cell-derived HLA class I-silenced PLTs. PLTs derived from shNS- or shβ2m-expressing CD34<sup>+</sup> progenitor cells were identified based on FACS/SSC characteristics of blood-derived PLTs and CD42a and CD61 expression at day 12 of differentiation culture. A) Representative flow cytometry dot plots. B) Mean and SD from 4 independent experiments. C) Functional analysis of CD34<sup>+</sup> progenitor cell-derived PLTs. Representative dot plots showing the activation of GPIIb/IIIa (PAC-1) upon stimulation of PLTs with ADP (25 mMol/L).



Figure 4. HLA-silenced MKs are protected from anti-HLA antibody mediated complement-dependent cytotoxicity. Lymphocytotoxicity assays were performed with shNS- or shβ2m-expressing MKs (day 10 of differentiation) using complement-fixing anti-HLA antibodies according to the HLA type of HPC donors. A) Representative fluorescence pictures showing viable cells (green) and lysed cells (yellow) after incubation with PBS (NC), positive control reagent (PC), non-specific anti-HLA control antibody or specific anti-HLA antibody. B) Mean and SD of 3 independent experiments. \*\*\*p<0.001.

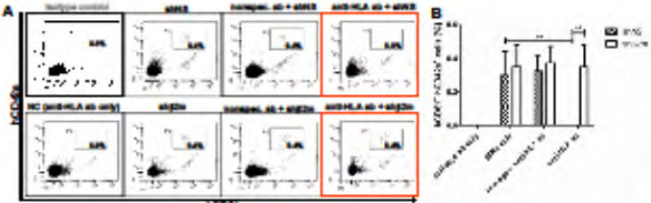


Figure 5. HLA-silenced PLTs escape antibody mediated cytotoxicity in the circulation of living mice. NOD/SCID/IL-2R $\gamma$ c<sup>-/-</sup> mice were injected i.v. with specific anti-HLA antibodies (ab) to make them refractory to human PLTs followed by infusion of 1x10<sup>6</sup> shNS- or shβ2m-expressing MKs. Mice that received antibody only were used as negative control (NC) and mice that received shNS- or shβ2m-expressing MKs only were used as positive control. As additional control, shNS- or shβ2m-expressing MKs were infused together with non-specific anti-HLA antibodies. Mouse PB was harvested 24 h after injection of MKs. Human PLTs were identified based on the co-expression of human (h)CD42a and hCD61. As additional control, PB of mice that received MKs only was stained with isotype controls for anti-hCD42a and anti-hCD61 antibody. A) Representative flow cytometry dot plots. B) Mean + SD from 4 independent experiments. Levels of significance were expressed as p-values (\*\*p<0.01).

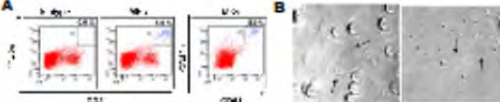


Figure 6. Differentiation of iPSCs into MKs and PLTs. iPSCs in monolayer culture were incubated with BMP4 and VEGF for 4 days to initiate mesoderm induction followed by incubation with TPO/SCF/IL-3 for another 20 days. A) MKs were identified based on the expression of CD41, CD42a and CD61. B) Morphological analyses of pro-PLTs forming MKs. Two representative pictures of MKs at day 24 of MK culture acquired using phase contrast microscopy. MKs exhibit long pro-PLTs (indicated by black arrows).

Results and Conclusion

HLA-universal PLTs demonstrated to be functionally similar to blood-derived PLTs. Lymphocytotoxicity assays showed that HLA-silencing efficiently protects MKs against HLA antibody-mediated complement-dependent cytotoxicity. 80-90% of HLA-expressing MKs, but only 3% of HLA-silenced MKs were lysed. Furthermore, HLA-universal MKs were protected against ADCC *in vitro* (data not shown). *In vivo*, both HLA-expressing and HLA-silenced MKs showed human PLT production (up to 0.5% within the PLT population) when anti-HLA antibodies were absent. However, in presence of anti-HLA antibodies HLA-expressing MKs were rapidly cleared from the circulation of mice, while HLA-silenced MKs escaped HLA antibody-mediated cytotoxicity and human PLT production was detectable up to 11 days. Our data show that HLA-silenced PLTs are functional and efficiently protected against HLA antibody-mediated cytotoxicity. Furthermore, preliminary results show the successful differentiation of iPSCs into mature MKs. Flowcytometric analysis revealed a mean frequency of 5% of cells positive for CD41, CD42a and CD61. Microscopic analysis showed that the cells show the characteristic long membrane protrusions called pro-PLTs which give rise to PLTs. Optimization of the differentiation protocol as well as careful characterization of produced MKs and PLTs from iPSCs are our next steps. Provision of HLA-silenced PLT units from large-scale production of cultured thrombocytes may become an important component in the management of patients with platelet transfusion refractoriness.

**Abbreviations** Ab, antibody; ADCC, antibody-dependent cellular cytotoxicity; iPSC, induced pluripotent stem cells; MFI, mean fluorescence intensity; MK, megakaryocyte; NC, negative control; PC, positive control; PLT, platelet; SD, standard deviation; shNS, non-specific shRNA; shβ2m, shRNA targeting β2-microglobulin transcripts

## Dr. rer. nat. Constanca Sofia Ferreira de Figueiredo

Date of Birth            December 1st, 1979



### Education and Academic Appointments

- 2008 – present            Group Leader, Institute for Transfusion  
Medicine, Hannover Medical School, Germany
- 2006 – 2008              Post-Doctoral training, Institute for Transfusion  
Medicine, Hannover Medical School, Germany
- 2002 – 2006              PhD programme in Experimental Biology and  
Biomedicine, Institute for Transfusion  
Medicine, Hannover Medical School, Germany,  
and University of Coimbra, Portugal
- 2002                      Postgraduate training in Biomedicine, University of Minho and Center for Histo-  
compatibility, Portugal
- 1997 – 2002              Biology MSc, University of Coimbra, Portugal

### Prizes and Awards

- 2014    Best Abstract Award, German Society for Transfusion Medicine, Dresden, Germany
- 2012    Next Generation Award, German Society for Immunogenetics, Cologne, Germany
- 2011    Best Abstract Award, European Federation for Immunogenetics, Prague, Czech Republic

### Publikationen

1. Gras, C., Eiz-Vesper, B., Jaimes, Y., Immenschuh, S., Jacobs, R., Witte, T., Blasczyk, R. & **Figueiredo, C.** (2014). Secreted semaphorin 5A activates immune effector cells and is a biomarker for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* Jun;66(6):1461-71
2. Schlahsa, L., Zhang, H., Battermann, A., Verboom, M., Immenschuh, S., Eiz-Vesper, B., Stripecke, R., Engelmann, K., Blasczyk, R. & **Figueiredo, C.** (2014). Semaphorin 3A alters endothelial cell immunogenicity by regulating class II transactivator activity circuits. *Transfusion* In press
3. **Figueiredo, C.**, Wedekind, D., Muller, T., Vahlsing, S., Horn, P. A., Seltsam, A. & Blasczyk, R. (2013). MHC universal cells survive in an allogeneic environment after incompatible transplantation. *Biomed Res Int* 2013, 796046
4. Gras, C., Schulze, K., Goudeva, L., Guzman, C. A., Blasczyk, R. & **Figueiredo, C.** (2013). HLA-Universal Platelet Transfusions Prevent Platelet Refractoriness in a Mouse Model. *Hum Gene Ther* 24, 1018-28
5. Jaimes, Y., Gras, C., Goudeva, L., Buchholz, S., Eiz-Vesper, B., Seltsam, A., Immenschuh, S., Blasczyk, R. & **Figueiredo, C.** (2012). Semaphorin 7A inhibits platelet production from CD34+ progenitor cells. *J Thromb Haemost* 10, 1100-8

## Qualitätsverbesserung der Frakturdetektion bei Verkehrsunfällen – Die postmortale Computertomographie als Ergänzung zur Obduktion\*

T Germerott<sup>1</sup>  
R Wolff-Maras<sup>1</sup>, J Hinrichs<sup>2</sup>, HJ Raatschen<sup>2</sup>

\* gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

<sup>1</sup> Institut für Rechtsmedizin, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>2</sup> Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Medizinische Hochschule Hannover

### Einleitung

Im Jahr 2013 verstarben in Deutschland 3338 Personen im Rahmen von Verkehrsunfällen.<sup>1</sup> Die rechtsmedizinische Obduktion wird in diesen Fällen insbesondere zur Klärung der Kausalität zwischen dem Unfallereignis und dem Todesantritt und zur Rekonstruktion des Unfallereignisses, zum Beispiel Anfahrtrichtung bei Fußgängern, angeordnet. Insbesondere für rekonstruktive Fragestellungen werden differenzierte Kenntnisse über das Ausmaß vorliegender Frakturen benötigt, die im Rahmen der Obduktion jedoch zum Teil nur eingeschränkt dargestellt und erfasst werden können. Die postmortale Bildgebung, insbesondere die postmortale Computertomographie (PMCT), ist heute in vielen rechtsmedizinischen Instituten weltweit in den rechtsmedizinischen Workflow implementiert und wird ersetzt in Einzelfällen die Obduktion.<sup>2</sup> Zwar stellt die rechtsmedizinische Obduktion nach wie vor den Goldstandard dar, jedoch haben zahlreiche wissenschaftliche Arbeiten gezeigt, dass die postmortale Computertomographie bei der Detektion von Frakturen, Gasembolien und Fremdkörpern (z. B. Projektilen) der „klassischen“ Obduktion überlegen ist.<sup>3</sup> Das Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich der Frakturdetektion in der postmortalen Computertomographie mit den Obduktionsergebnissen bei im Rahmen von Verkehrsunfällen traumatisch verstorbenen Personen.

### Methoden

Bei insgesamt 20 Verstorbenen, die im Rahmen eines Verkehrsunfalls traumatisch verstorben waren und dem Institut für Rechtsmedizin für eine Obduktion zugeführt wurden, erfolgte vor der Obduktion eine PMCT (ohne Kontrastmittel) des gesamten Körpers. Die Auswertung der PMCT-Datensätze und die rechtsmedizinische Obduktion erfolgten unabhängig voneinander. Die radiologisch und autopsisch festgestellten Frakturen wurden im Nachgang miteinander verglichen.

### Ergebnisse

Anlässlich der rechtsmedizinischen Obduktion wurden bei den untersuchten 20 Fällen insgesamt 341 Frakturen in den verschiedenen Skelettregionen festgestellt, die Auswertung der PMCT-Datensätze ergab insgesamt 591 Frakturen (Abb. 1). Insgesamt dominierten mit einer Anzahl von 219 (Obduktion) bzw. 315 (PMCT) Frakturen des Thorax, die insbesondere die Rippen betrafen. Die differenzierte Auswertung der einzelnen diagnostizierten Frakturen ergab eine Diskrepanz bei 307 Frakturen, d.h. die Frakturen wurden entweder nur radiologisch oder autopsisch beschrieben oder die genaue Lokalisation der Frakturen in der radiologischen und rechtsmedizinischen Befundung differierte.

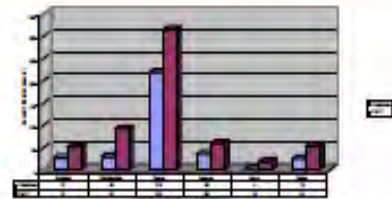


Abbildung 1: Anzahl der Frakturen, die autopsisch und radiologisch diagnostiziert wurden in Vergleich.

Die zahlreichen Unterschiede in der Frakturlokalisation betreffen überwiegend Skelettregionen, die anlässlich der Obduktion nur eingeschränkt dargestellt werden können, vor allem die Regionen Gesichtsschädel, Wirbelsäule (Abb. 2) und Becken (Abb. 3). In einem der Fälle wurde ein „Genickbruch“ vermutet, da sich autopsisch eine widernatürliche Beweglichkeit im nur eingeschränkt darstellbaren cranio-zervikalen Übergang fand. In der PMCT zeigte sich deutlich das in diesem Fall jedoch kein Trauma vorlag, sondern anlagebedingt die hinteren Anteile des Atlasbogens fehlten, woraus die widernatürliche Beweglichkeit in der Obduktion resultierte (Abb. 4). Des Weiteren zeigten sich beim Vergleich wesentliche Unterschiede (107 Frakturen) in der Lokalisation und des Ausprägungsgrades der Rippenfrakturen.



Abbildung 2: Ausgewählte Frakturverläufe der Stirnhöhle, insbesondere der Nasenbridge (A), des Nasenrückens (B) und des Processus spinosus (C). Die Frakturen sind rot markiert. Die Frakturen der Nasenbrücke sind nicht dargestellt.



Abbildung 3: Ausgewählte Frakturverläufe des Beckens mit Beteiligung des Os sacrum, des Acetabulum (A), der Femora (B) und der Symphyse (C). Die Frakturen sind rot markiert. Die Frakturen der Femora sind nicht dargestellt und die Acetabulum-Frakturen sind nicht erkannt.

Abbildung 4: Ausgewählter Verlaufsverlauf des Atlasbogens (A) mit Beteiligung der Dens (B) und der Atlas (C). Die Frakturen sind rot markiert. Die Frakturen der Dens sind nicht dargestellt und die Frakturen der Atlas sind nicht dargestellt.

### Zusammenfassung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen auf, dass die PMCT als ergänzende Untersuchungsmethode bei traumatisch Verstorbenen im Hinblick auf die Lokalisation und das Ausmaß von Frakturen wesentliche Zusatzinformationen liefert, insbesondere in Skelettregionen, die nicht oder nur eingeschränkt anlässlich der Obduktion dargestellt werden können (z.B. Gesichtsschädel, Wirbelsäule und Becken). Weitere Vorteile der PMCT im Vergleich zur Obduktion sind objektive Befunderhebung, die Reevaluierbarkeit der (Original-)Datensätze zu einem späteren Zeitpunkt (z.B. im Nachgang aufgetretene Fragestellungen) und die „unblutige“ Darstellung der Verletzungen (z.B. Visualisierung in Gerichtsverhandlungen).

Literatur

<sup>1</sup> Statistisches Bundesamt: <https://www.destatis.de/DE/Home/home.html>

<sup>2</sup> Germerott T, Fahn PA, Fahn M, Amperovich-Ruber TD, Traut MJ: Fatal thoracic impalement of a pedestrian: imaging. Leg Med (1992), 20(1), 13-16

<sup>3</sup> Fahn M, Traut MJ, Germerott T: Times have changed! Coronary Radiology – A New Challenge for Radiology and Forensic Pathology. JBR 2014, 20(2): W225-34

## PD Dr. med. Tanja Germerott

### Beruflicher Werdegang seit der Habilitationsförderung

seit Jan. 2012	Projektleitung „Netzwerk ProBeweis“ (mit Prof. M. Klintschar und Prof'in A.S. Debertin), MHH
seit Okt. 2013	Oberärztin Institut für Rechtsmedizin, MHH
12. Feb. 2014	Venia Legendi Rechtsmedizin, MHH , „Die postmortale Bildgebung in der Rechtsmedizin - Neue Erkenntnisse und Methoden zur Etablierung der postmortalen Computertomographie im forensischen Workflow“
Mai 2014	Einladung Berufungsverfahren W3-Professur CAU Kiel
09. – 10.07.2014	Organisation „1. Interdisziplinäre Fachkonferenz – Praxiserfahrungen und Perspektiven zur Verbesserung der Versorgung von Betroffenen von sexueller und häuslicher Gewalt“



### Publikationen

1. Flach PM, Thali MJ, **Germerott T**. Times have changed! Forensic Radiology: a new challenge for Radiology and Forensic Pathology. AJR 2014, 202:W325-W334
2. **Germerott T**, Preiss US, Ross SG, Thali MJ, Flach PM. Postmortem ventilation in cases of penetrating gunshot and stab wounds to the chest. Leg Med (Tokyo) 2013; 15:298-302
3. Gebhart FT, Brogdon BG, Zech WD, Thali MJ, **Germerott T**. Gas at postmortem computed tomography – An evaluation of 73 non-putrefied trauma and non-trauma cases. Forensic Sci Int 2012; 222:162-9
4. Ross SG, Thali MJ, Bolliger S, **Germerott T**, Ruder TD, Flach PM. Sudden Death after Chest Pain: Feasibility of Virtual Autopsy with Postmortem CT Angiography and Biopsy. Radiology 2012; 264:250-9
5. Ebert LC, Ampanozi G, Ruder TD, Hatch G, Thali MJ, **Germerott T**. CT based volume measurement and estimation in cases of pericardial effusion. J Forensic Leg Med 2012; 19:126-31

## Telomere shortening and AML progression in patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide

gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

Gudrun Göhring<sup>1</sup>, Kathrin Thomay<sup>1</sup>, Winfried Hofmann<sup>1</sup>, Hans Kreipe<sup>2</sup>, Eva Hellström-Lindberg<sup>3</sup>, Aristoteles Giagounidis<sup>4</sup>, Brigitte Schlegelberger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cell and Molecular Pathology, Hannover Medical School, Germany, <sup>2</sup>Institute of Pathology, Hannover Medical School, Germany  
<sup>3</sup>Department of Medicine, Division of Hematology and Center of Experimental Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden  
<sup>4</sup>Department of Haematology, Oncology and Clinical Immunology, St. Johannes Hospital, Duisburg, Germany

### Introduction

Lenalidomide has been shown to induce transfusion independence and cytogenetic response in a high proportion of patients with MDS and isolated 5q deletion (del5q). However, some of these patients progress into acute myeloid leukemia, particularly those without a cytogenetic response, and those who develop complex karyotypes.

Yet the mechanisms inducing the leukemic transformation still have to be elucidated. Dysfunctional telomeres play an important role in the development of genetic instability and shorter telomeres are associated with advanced MDS and AML.

We therefore reasoned that measuring telomere length in MDS patients with del(5q) treated with lenalidomide may help to better understand whether telomere shortening may play a role during leukemic progression and may serve as a prognostic marker.

Telomere length was determined in BM cells from patients at an early time point after initial diagnosis before treatment and subsequently during follow-up. We were able to compare two different cohorts of patients diagnosed with MDS and an isolated deletion in 5q, one cohort with stable disease or cytogenetic remission and one cohort with leukemic progression at a later time point.

### Methods

#### Patients' characteristics

This study included 14 patients with transfusion dependent anemia and low- or intermediate-1-risk MDS enrolled in the studies MDS-003 or MDS-004 were treated with lenalidomide according to the study protocols. Written informed consent was provided according to the Declaration of Helsinki. 7 patients progressed into RAEB-1 or AML while on study and 7 patients did not. Time span between diagnosis and study entry was similar in both groups.

#### Cytogenetic investigations

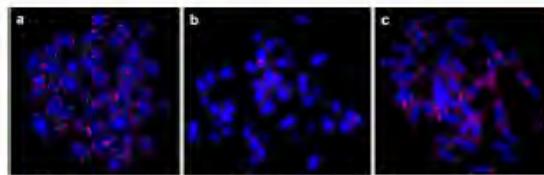
Chromosome preparation and fluorescence-R banding were performed as previously described.

#### T/C-Fluorescence in-situ Hybridization

10 metaphases of each patient were analyzed after combined fluorescence R-banding and T/C-FISH (Dako Denmark A/S, Denmark). For telomere length measurement, the ISIS-Telomere module (Metasystems, Germany) was used.

#### Statistical analysis of T/C-FISH values

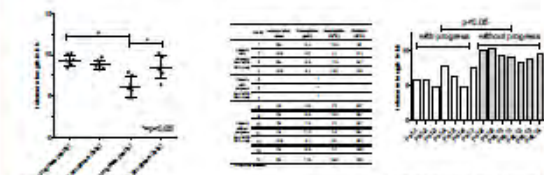
For statistic analysis Mann-Whitney tests and Wilcoxon tests were performed. Box plots and dot plots were generated using the boxplot and stripchart functions from the graphics package of R 2.9.1 (R Development Core Team (2009)).



a) T/C-FISH metaphase of patient 8, diagnosed with MDS and an isolated deletion 5q, without leukemic progression. Early after study entry, telomere signals have a relatively high intensity. Median telomere length is 10.1 kb.  
b) T/C-FISH metaphase of patient 8, diagnosed with MDS and an isolated deletion 5q, that later underwent leukemic progression. Shortly after study entry, telomere signals have a low intensity and are over-masking in some chromosomes (e.g. 8). Median telomere length is 4.5 kb.  
c) T/C-FISH metaphase of patient 8, 29 months after study entry. At this time point, the disease progressed into AML. The signals for the telomeric region are relatively bright. Telomere length has increased to 7.8 kb.

Patient ID	Age	Sex	Time after diagnosis (months)	Time since study entry	MDS	Karyotype	Telomere length in kb
<b>Patients with stable disease or cytogenetic remission</b>							
1	72	m	33	2-14	RAEB-1	5q - 5q	5.8-6.4
2	82	f	33	0-100 (21-108)	RAEB-1	5q - 5q	5.7-6.4-6.7-6.7
3	88	f	34	2-12 (25)	RAEB-1	5q - 5q	4.8-7.2-6.2
4	88	f	3	0-21	RAEB-1	5q - 5q	7.8-6.9
<b>Patients with leukemic progression</b>							
5	75	f	33	2-22	del(5q21)-del(17)	5q - 5q + 4p - 12p - complex	6.4-7
6	78	f	33	0-39	del(5q21)-del(5)	5q - 5q + 4p - 12p - complex	6.8-7.8
7	71	f	33	2-24	del(5q21)-del(5)	5q - 5q	7.8-10.2
8	81	f	33	2-11	del(5q21)	5q - 5q	9.3-7
9	78	f	33	2-11	RAEB-1	5q - 5q + 12p - 12q	9.9-8.2
<b>Patients with stable disease or cytogenetic remission</b>							
10	82	f	33	2-24	del(5q21)	5q - 5q	6.8-6.7
11	72	f	33	2-24	del(5q21)	5q - 5q	6.8-6.2
12	88	f	33	2-24	del(5q21)	5q - 5q	6.8-6.2
13	88	f	33	2-24	del(5q21)	5q - 5q	6.8-6.4
14	81	f	33	2-32	RAEB-1	5q - 5q	6.8-6.7

Cytogenetic and morphologic characteristics of the patients with MDS and an isolated deletion in 5q. Patients 1-7 showed leukemic progression at later time points, patients 8-14 did not.



Median telomere length (kb) of metaphases from patients with and without leukemic progression. Patients with later progression into AML showed significantly shorter telomeres at an early time point after study entry compared to later time points during leukemic progression and compared to patients without leukemic progression, respectively (p < 0.05).

Patient ID	Age	Sex	Time after diagnosis (months)	Time since study entry	MDS	Karyotype	Telomere length in kb
<b>Cytogenetic and morphologic characteristics of the patients with MDS and deletion in 5q that showed no leukemic progression</b>							
1	72	m	33	2-14	RAEB-1	5q - 5q	5.8-6.4
2	82	f	33	0-100 (21-108)	RAEB-1	5q - 5q	5.7-6.4-6.7-6.7
3	88	f	34	2-12 (25)	RAEB-1	5q - 5q	4.8-7.2-6.2
4	88	f	3	0-21	RAEB-1	5q - 5q	7.8-6.9
<b>Cytogenetic and morphologic characteristics of the patients with MDS and deletion in 5q that showed leukemic progression at later time points</b>							
5	75	f	33	2-22	del(5q21)-del(17)	5q - 5q + 4p - 12p - complex	6.4-7
6	78	f	33	0-39	del(5q21)-del(5)	5q - 5q + 4p - 12p - complex	6.8-7.8
7	71	f	33	2-24	del(5q21)-del(5)	5q - 5q	7.8-10.2
8	81	f	33	2-11	del(5q21)	5q - 5q	9.3-7
9	78	f	33	2-11	RAEB-1	5q - 5q + 12p - 12q	9.9-8.2

### Results

Telomere length at study entry was 5.9 kb (range 4.8 to 7.9 kb) in patients with MDS and del5q, who later underwent leukemic transformation.

Patients without later disease progression had a median telomere length of 6.3 kb (range 8.4 to 10.2kb).

Thus, patients, who progressed after a median of 25 months (range 5 to 51 months) had significantly (p < 0.05) shorter telomeres than patients, who had a cytogenetic response or stable disease.

Notably, during treatment with lenalidomide, telomeres elongated for median 2.6kb (range: 0.5 to 3.4kb) in the group of patients, who underwent leukemic transformation.

Three of the patients acquired additional chromosome aberrations and developed complex karyotypes. They had a median telomere length of 6.4kb (range: 4.8 to 7.9kb), which was not significantly different from the telomere length of median 5.8 kb (range: 4.8 to 7.5kb) in the group of patients, who showed an isolated del5q during the leukemic transformation.

### Summary and Conclusions

Factors to predict a poor response to lenalidomide and increased risk for leukemogenesis are lacking. Identification of a predictor to identify patients at increased risk of leukemic progression at an early time point before lenalidomide treatment would greatly improve patient care.

In this study, three patients underwent karyotypic evolution and developed complex karyotypes, in line with the hypothesis of initial telomere shortening due to an underlying and so far unknown defect and/or excessive proliferation. Cells with excessively shortened telomeres reach a stage of chromosomal instability in which complex aberrant karyotypes evolve. During time of treatment, telomeres were significantly elongated in patients with later leukemic transformation. Chromosome aberrations induced by telomere shortening may be stabilized due to up-regulation of telomerase or alternative mechanisms of telomere elongation. In contrast, patients without a leukemic progression did not show a significant change of telomere length.

Since 4 of the 7 patients did not show karyotypic evolution and still developed a leukemic progression, the induction of CIN may not be the only effect of telomere shortening. For example, telomere position effects and epigenetic changes induced by short telomeres may also be responsible for leukemic progression.

Thus, telomere shortening may be predictive of an increased risk for leukemic transformation. Clearly, these data need confirmation in larger patient cohorts.



## PD Dr. med. Gudrun Göhring

Date of birth August 24th, 1974



### Professional experience

2003 Resident, Department of Pediatric Hematology and Oncology, MHH  
2004 Resident, Institute of Cell and Molecular Pathology, MHH  
2004 Assistant doctor, Institute of Cell and Molecular Pathology, MHH  
2006 Head of Cytogenetics, Institute of Cell and Molecular Pathology, MHH  
2009 Senior physician, Institute of Cell and Molecular Pathology, MHH  
2011 Privatdozentin, Hannover Medical School

### Awards

2007 Fellowship, Mildred Scheel Cancer Conference  
2009 Travel award, ASH 2009  
2009 Habilitationsanschubförderung, Hannover Medical School

### Reviewer for

Annals of Hematology, Genes Chromosomes and Cancer, Haematologica, Oncology

### Membership in scientific societies

American Society of Hematology, European Hematology Association, Deutsche Gesellschaft für Humangenetik

### Publikationen

1. Woll PS, Kjällquist U, Chowdhury O, Doolittle H, Wedge DC, Thongjuea S, Erlandsson R, Ngara M, Anderson K, Deng Q, Mead AJ, Stenson L, Giustacchini A, Duarte S, Giannoulatou E, Taylor S, Karimi M, Scharenberg C, Mortera-Blanco T, Macaulay IC, Clark S-A, Dybedal I, Josefsen D, Fenaux P, Hokland P, Holm MS, Cazzola M, Malcovati L, Tauro S, Bowen D, Boultonwood J, Pellagatti A, Pimanda JE, Unnikrishnan A, Vyas P, **Göhring G**, Schlegelberger B, Tobiasson M, Kvalheim G, Constantinescu SN, Nerlov C, Nilsson L, Campbell P, Sandberg R, Papaemmanuil E, Hellström-Lindberg E, Linnarsson S, Jacobsen SEW. Myelodysplastic syndromes are propagated by rare and distinct human cancer stem cells in vivo. *Cancer Cell*. 2014 (accepted)
2. Thomay K, Schienke A, Vajen B, Modlich U, Schambach A, Hofmann W, Schlegelberger B, **Göhring G**. Chromosomal instability and telomere shortening in long-term culture of hematopoietic stem cells: insights from a cell culture model of RPS14 haploinsufficiency. *Cytogenet Genome Res*. 2014;142(1):14-20
3. **Göhring G**, Giagounidis A, Büsche G, Hofmann W, Kreipe HH, Fenaux P, Hellström-Lindberg E, Schlegelberger B. Cytogenetic follow-up by karyotyping and fluorescence in situ hybridization: implications for monitoring patients with myelodysplastic syndrome and deletion 5q treated with lenalidomide. *Haematologica*. 2011;96:319-22
4. **Göhring G**, Michalova K, Beverloo HB, Betts D, Harbott J, Haas OA, Kerndrup G, Sainati L, Bergstraesser E, Hasle H, Stary J, Trebo M, van den Heuvel-Eibrink MM, Zecca M, van Wering ER, Fischer A, Noelle P, Strahm B, Locatelli F, Niemeyer CM, Schlegelberger B. Complex karyotype newly defined - the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2010;116:3766-9
5. Lange K, Holm L, Vang Nielsen K, Hahn A, Hofmann W, Kreipe H, Schlegelberger B, **Göhring G**. Telomere shortening and chromosomal instability in myelodysplastic syndromes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49:260-9

# Mechanismen der Betazellzerstörung beim Typ 1 Diabetes mellitus

gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ewa Gurgul-Convey

Institut für Klinische Biochemie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

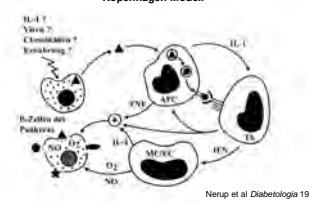
## Einleitung und Ziele

Proinflammatorische Zytokine, insbesondere IL-1 $\beta$ , spielen eine äußerst wichtige Rolle bei der Betazell-Zerstörung und T1DM Entwicklung. Zytokine verändern das Expressionsniveau mehrerer Proteine und fördern oxidativen und nitrosativen Stress und den Betazelltod. Ziel dieser Untersuchungen war es, die Mechanismen der Zerstörung der insulinproduzierenden Zellen zu untersuchen.

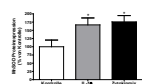
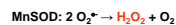
## Methodik

Insulinproduzierende Zellen wurden für 72 Stunden mit IL-1 $\beta$  600 U/ml oder mit einem Zytokinmix (IL-1 $\beta$  60 U/ml, TNF $\alpha$  185 U/ml und IFN $\gamma$  14 U/ml) in Abwesenheit oder Anwesenheit eines iNOS Blockers (5 mM L-nitro-Arginin) inkubiert. Anschließend wurden RNA Isolierung, Real-Time PCR, Western-Blot und verschiedene spezifische Messungen zur nitro- und oxidativen Stressbestimmung durchgeführt. Dargestellt sind Mittelwerte  $\pm$  SEM, n=6.

Der zytokininduzierte Betazelltod im Typ 1 Diabetes  
Kopenhagen Modell

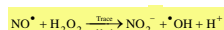
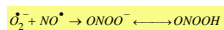


## Ergebnisse



indocrinology 2008

n NO und ROS bei der



insulinproduzierenden Zellen

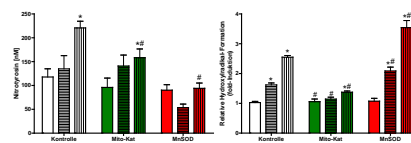
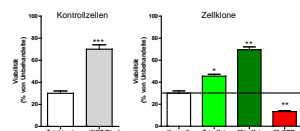
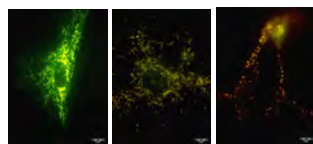


Abb. 9. Zytokinwirkungen an einer humanen Betazelllinie

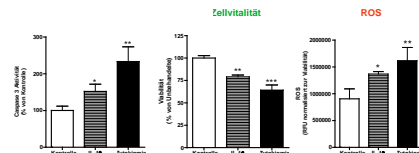
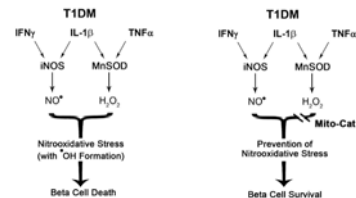
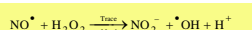


Abb. 10. Hypothese für den zytokininduzierten Betazelltod



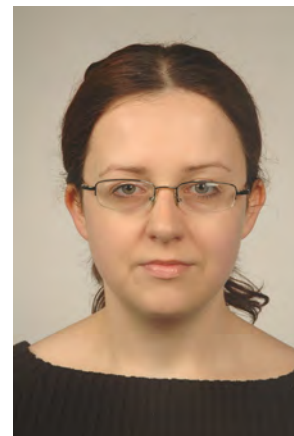
## Schlussfolgerungen

Zelltod zum Verlust der  
as.  
aler Mechanismus der

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Ewa Gurgul-Convey  
Leiterin AG Entzündungsbiochemie  
Institut für Klinische Biochemie  
MHH  
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
Gurgul-Convey.Ewa@mh-hannover.de  
www.mh-hannover.de

## PD Dr. rer. nat. Ewa Gurgul-Convey

Geburtsdatum/-ort 4. Dezember 1976, Krakau, Polen  
Familienstand verheiratet, ein Kind (2008)



### Wissenschaftspreise

25. Mai 2006 Förderpreis der Deutschen Diabetes  
Gesellschaft für die beste diabetologische  
Dissertation im Jahr 2006  
12. Mai 2013 Menarini-Preis der Deutschen Diabetes  
Gesellschaft

### Tätigkeit nach der Promotion

seit November 2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Klinische Biochemie  
der MHH  
8. August 2013 Habilitation im Fach Biochemie, MHH

### Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Gesellschaften

Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG), European Association for the Study of Diabetes (EASD)

### Publikationen

1. Souza K.L. \*, **Gurgul-Convey E.** \*, Elsner M., Lenzen S. (2008) Interaction between proinflammatory and antiinflammatory cytokines in insulin-producing cells, J Endocrinology 197: 139-150 (\*both authors equally contributed to this work)
2. **Gurgul-Convey E.**, Lenzen S. (2010) Protection against cytokine toxicity through endoplasmic reticulum and mitochondrial stress prevention by prostacyclin synthase overexpression in insulin-producing cells, J Biol Chem 285: 11121-11128
3. **Gurgul-Convey E.**, Mehmeti I., Lortz S., Lenzen S. (2011) Cytokine toxicity in insulin-producing cells is mediated by nitro-oxidative stress-induced hydroxyl radical formation in mitochondria, J Mol Med 89: 758-798
4. Gurgul-Convey E., Hanzelka K., Lenzen S. (2012) Mechanism of prostacyclin-induced potentiation of glucose-induced insulin secretion, Endocrinology 153:2612-2622
5. Lortz S., **Gurgul-Convey E.**, Naujok O., Lenzen S. (2013) Overexpression of the antioxidant enzyme catalase does not interfere with the glucose responsiveness of insulin-secreting INS1E cells and rat islets. Diabetologia

Clinic of Plastic, Hand and Reconstructive Surgery, Hannover Medical School, Germany  
 Fibralign Corp., Union City, CA, US  
 Stanford University, Stanford, CA, US  
 The Methodist Hospital Research Institute, Houston, CA, US  
 Palo Alto Veteran's Administration, Palo Alto, CA, US  
 Surpass-Silicon valley, Mountain View, CA, US



## Aligned Nanofibrillar Collagen Scaffolds to Promote Lymphangiogenesis in Minipigs with Induced Lymphedema

C Hadamitzky<sup>1</sup>, T Zaitseva<sup>2</sup>, M Paukshto<sup>2</sup>, M Bazalova<sup>3</sup>, J P Cooke<sup>4</sup>, S Rockson<sup>3</sup>, J Fergusson<sup>5</sup>, N F Huang<sup>3,6</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Plastic, Hand and Reconstructive Surgery, Hannover Medical School, Germany  
<sup>2</sup>Fibralign Corp., Union City, CA, US  
<sup>3</sup>Stanford University, Stanford, CA, US  
<sup>4</sup>The Methodist Hospital Research Institute, Houston, CA, US  
<sup>5</sup>Surpass-Silicon valley, Mountain View, CA, US  
<sup>6</sup>Palo Alto Veteran's Administration, Palo Alto, CA, US

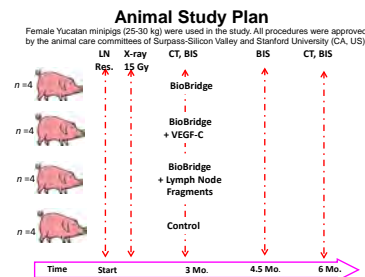
### Introduction

Lymphedema is a disabling condition, most commonly caused by removal of lymphatic nodes during cancer surgery and/or radiation therapy. Available palliative remedies reduce fluid accumulation by lymphatic drainage and compressive garments. Surgical approaches including lymph node transfer are highly skill-intensive and still lack supporting evidence through prospective randomized studies. To address the current lack of treatment for lymphedema patients we investigated the possibility to guide lymphatic regeneration by a thread-like scaffold made from aligned Nanoweave™ collagen fibrils. These collagen fibrils provide for cell attachment, alignment, and migration. To evaluate whether collagen fibrils might guide new lymphatic growth under lymphedema conditions, we developed a large animal model using Yucatan minipigs.

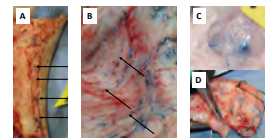
### Methods

We resected the inguinal and popliteal lymph nodes and irradiated the groin area to reproduce the conditions encountered in human patients after oncologic therapy. We assessed the status of lymphedema by measuring the presence of excess extracellular fluid by bioimpedance spectroscopy, and the number of major lymphatic collectors by contrast-enhanced computed tomography (CT) imaging. Three months after lymph node resection, animals were subjected to a treatment intervention with surgical implantation of collagen scaffolds spanning the area previously depleted of lymphatics and subjected to irradiation. The treatment options included implantations of scaffold only (group 1, n = 4); scaffold conjugated with VEGF-C protein (group 2, n = 4); and transplantation of lymph node fragments supplemented with VEGF-C-conjugated scaffold (group 3, n = 4). The control group (group 4, n = 4) did not receive any treatment.

### Results

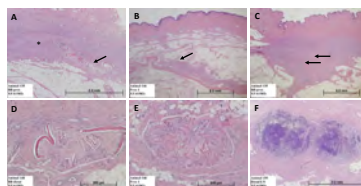


### Macroscopic analysis



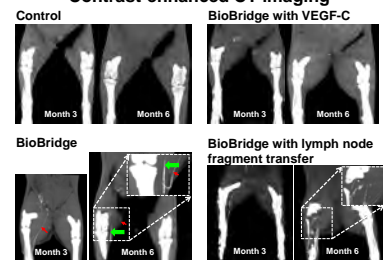
At the end of experiment animals were injected with 1 ml 1% methylene blue intradermally to allow visualization of the lymphatics. (A) Lymphatic collectors in the explanted tissue; (B) lymphatic collectors; (C) contralateral lymph node receiving collaterals from the diseased side; (D) explanted tissue with lymphatic collectors along the direction of implanted threads.

### Histological Analysis



H&E staining of explanted samples. (A) Areas of robust fibrosis that may be a result of radiation treatment (\*) with well integrated thread (arrow). (B) Threads well integrated in fibrous connective tissue with a mild degree of subdermal fat fibrosis. (C) Area of fibrosis with threads poorly integrated and surrounded by a discrete rim of foreign body reaction. (D, E) Well integrated threads with blood vessels in the fibrous tissue around the thread. (F) lymph node fragment.

### Contrast-enhanced CT imaging



### Conclusions

Our preliminary data suggest that implanted scaffolds guide formation of new lymphatic vessels and assist in reducing lymphedema. Scaffold implantation along with lymph n

**Acknowledgements.** This study was supported by the US Army Medical Research and Materiel Command under Contract #W81XWH-12-C-0111.  
 Clinic of Plastic, Hand and Reconstructive Surgery  
 OE 6260  
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
 hadamitzky.catarina@mhh-hannover.de  
 www.mhh-hannover.de

## Dr. med. Caterina Domingos Hadamitzky

Familienstand            verheiratet, drei Kinder

Seit Erhalt der Habilitationsförderung 2012 als Fachärztin in der Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover tätig.



### Publikationen

1. **Hadamitzky C**, Pabst R, Gordon K, Vogt PM. Surgical procedures in lymphedema management. Angenommen bei Journal of Vascular Surgery
2. Sommer T, Buettner M, Bruns F, Breves G, **Hadamitzky C**, Pabst R. Improved regeneration of autologous transplanted lymph node fragments by VEGF-C treatment. Anat Rec 2012; 295: 786-91
3. Blum KS, **Hadamitzky C**, Gratz KF, Pabst R. Effects of autotransplanted lymph node fragments on the lymphatic system in the pig model. Breast Cancer Res Treat 2010; 120:59-66
4. **Hadamitzky C**, Blum KS, Pabst R. Regeneration of autotransplanted avascular lymph nodes in the rat is improved by platelet rich plasma. J Vasc Res 2009; 46:389-96
5. **Hadamitzky C**, Pabst R. Acquired lymphedema: an urgent need for adequate animal models. Cancer Res 2008; 68:343-5

## Funktionelle multiparametrische Magnetresonanztomografie zur Diagnostik von Erkrankungen der Niere und der Transplantatniere

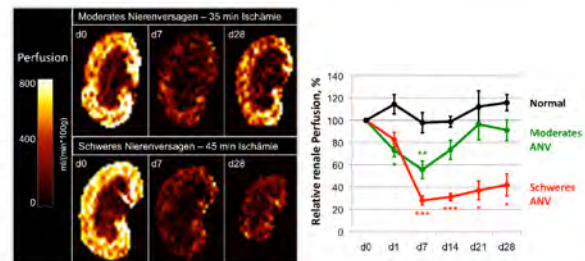
gefördert aus dem Ellen-Schmidt-Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

### Hintergrund

Die funktionelle Magnetresonanztomografie (MRT) der Niere erlaubt, im Unterschied zu der in der klinischen Routine eingesetzten Bildgebung, neben der Beurteilung der Morphologie die Quantifizierung von funktionellen und pathologischen Veränderungen der Niere. Dazu gehören die Nierendurchblutung, das akute Gewebedem sowie das Ausmaß der zellulären Infiltration im Rahmen der Entzündung oder der Transplantatabstoßung und der Grad der interstitiellen Nierenfibrose als chronische Pathologie. Dadurch liefert die funktionelle MRT neue diagnostische Parameter, die die Diagnose von Nierenerkrankungen, die Beurteilung des Schweregrades und der Prognose und das Therapiemonitoring verbessern könnten. Wichtiger Vorteil der Technik ist die fehlende Invasivität und die Tatsache, dass eine intravenöse Kontrastmittelgabe, die gerade bei Patienten mit Nierenerkrankungen und eingeschränkter Nierenfunktion problematisch sein kann, nicht erforderlich ist.

### Tierexperimentelle Arbeiten

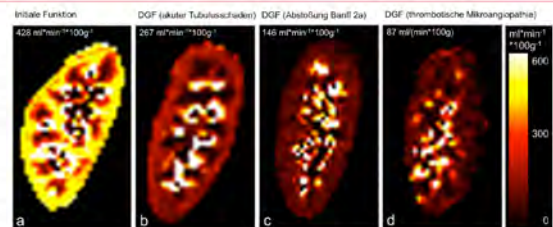
Im Mausmodell des akuten Nierenversagens durch einseitigen Ischämie-Reperfusionsschaden konnte eine Perfusions Einschränkung der Niere (Arterial Spin Labeling), die Ausbildung eines akuten Gewebedems (Messung der T1- und T2-Relaxationszeiten) und die zelluläre Infiltration und Fibrose (Diffusionsbildgebung) im zeitlichen Verlauf mittels funktioneller MRT dargestellt werden<sup>1-3</sup>. Die Veränderungen der MRT-Parameter sind abhängig vom Schweregrad des Nierenversagens und geben bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt Informationen über die Prognose der Nierenfunktion und die Ausbildung chronisch irreversibler Nierenschäden. Darüber hinaus korrelieren die nicht-invasiven Parameter eng mit histologischen und immunhistochemischen Untersuchungen. Exemplarisch sind die Veränderungen der renalen Perfusion im zeitlichen Verlauf nach moderatem und schwerem Nierenversagen dargestellt (Abbildung 1). Die Perfusion sinkt bis zum Tag 7 von etwa 600 ml/(min\*100g) signifikant auf 60% nach moderatem ( $p < 0,01$ ) und auf 30% nach schwerem Nierenversagen ( $p < 0,001$ ) und erholt sich im weiteren Verlauf nur nach moderatem Nierenversagen.



**Abbildung 1:** Dargestellt sind MRT-Parameterkarten der renalen Perfusion präoperativ (d0) und 7 und 28 Tage nach ischämieinduziertem moderatem Nierenversagen (oben) und schwerem Nierenversagen (unten). Der Verlauf der relativen Perfusion bezogen auf die präoperativen Werte in derselben Niere ist für das moderate Nierenversagen (ANV) in grün, für das schwere ANV in rot und für die normale Niere in schwarz gezeigt.

### Klinische Arbeiten

Bei Patienten mit verzögerter Funktionsaufnahme der Transplantatnieren (delayed graft function = DGF) waren nach der Transplantation im MRT eine signifikante Reduktion der Perfusion, eine Einschränkung der Gewebediffusion als Zeichen der zellulären Infiltration und des Gewebedems und eine Störung der renalen Mikrostruktur (fraktionale Anisotropie) im Vergleich zu Patienten mit regulärer Initialfunktion des Transplantats nachweisbar<sup>4</sup>. Die Perfusions Einschränkung war besonders stark ausgeprägt bei den Patienten, die zusätzlich zu der DGF eine akute Abstoßungsreaktion ihrer Transplantatnieren entwickelt hatten. Beispiele für Perfusionskarten sowie die mittleren Perfusionswerte bei Patienten mit initialer Transplantatfunktion und DGF sind in Abbildung 2 gezeigt. Die funktionellen MRT-Parameter korrelierten eng mit der Nierenfunktion und waren prädiktiv für die Notwendigkeit einer Dialyse nach Transplantation und die Transplantatfunktion ein Jahr nach der Transplantation.



**Abbildung 2:** Dargestellt sind MRT-Parameterkarten der renalen Perfusion bei einem Patienten mit regulärer Initialfunktion der Transplantatnieren (a) und drei Patienten mit DGF und unterschiedlichen Pathologien (b-d). Die Nierenperfusion ist bei Patienten mit DGF gegenüber Patienten mit regulärer Initialfunktion der Transplantatnieren signifikant reduziert ( $p < 0,001$ ; f).

### Schlussfolgerungen

Funktionelle MRT-Techniken eröffnen neue Möglichkeiten für die Diagnostik von Nierenerkrankungen. In experimentellen Tiermodellen erlaubt die funktionelle MRT longitudinale Messungen im selben Tier, so dass der Verlauf von Erkrankungen sehr viel genauer verfolgt und Therapieeffekte bereits frühzeitig nachgewiesen werden können. Klinisch können die im MRT gemessenen Parameter als nicht-invasive, quantitative Biomarker für Veränderungen der Niere und der Transplantatnieren genutzt werden. In Ergänzung zu der etablierten Standarddiagnostik (Serumkreatininbestimmung, Ultraschall, Nierenbiopsie) könnte die funktionelle MRT die frühzeitige Diagnose, die Differenzierung und die Lokalisation von Pathologien, die Abschätzung des Schweregrades der Nierenschädigung und der Prognose der Nierenfunktion und die Beurteilung von Therapieeffekten verbessern.

#### Arbeitsgruppe Radiologie

Prof. F. Wacker  
PD Dr. D. Hartung  
Dr. M. Gutberlet  
M. Peperhove  
Dr. S. Tewes  
Dr. B. Hensen

#### Kooperationen

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen  
Zentrales Tierlabor, Imaging Center  
Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie

#### Weitere Förderungen

Deutsche Forschungsgemeinschaft  
IFB Tx/ BMBF  
Hochschulinterne Leistungsförderung der MHH

#### Referenzen

- Hüper, Gutberlet, Rong, et al. Acute kidney injury: arterial spin labeling to monitor renal perfusion impairment in mice-comparison with histopathologic results and renal function. *Radiology* 2014.
- Hüper, Rong, Gutberlet, et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol* 2013.
- Hüper, Peperhove, Rong, et al. T1-mapping for assessment of ischemia induced acute kidney injury and prediction of chronic kidney disease. *Eur Radiol* in press
- Hüper, Gutberlet, Lehner, et al. Assessment of delayed renal allograft function by diffusion tensor imaging and arterial spin labeled magnetic resonance imaging. *RSNA* 2014.

## Dr. med. Katja Hüper

Geburtsdatum 19. November 1982  
Habitationsförderung Juli 2014  
derzeitige Position Assistenzärztin im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, MHH



### Wissenschaftlicher Werdegang

seit 2013 Leitung der Arbeitsgruppe Prostatadiagnostik (Radiologie der MHH)  
seit 2013 Mitglied der REBIRTH-Arbeitsgruppe „Functional and Molecular MRI“  
seit 2012 Leitung der experimentellen und klinischen Arbeitsgruppe für funktionelle Nierenbildgebung (Radiologie der MHH)  
2011 Research Fellowship, Johns Hopkins University, Baltimore, USA  
Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA): Quantifizierung der pulmonalen Perfusion mittels MRT bei Patienten mit COPD  
2010 – 12 Programm „Forscher für die Zukunft“ der Deutschen Röntgengesellschaft  
2009 Promotion, Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), Hannover, Thema: Effekt von Surfactant Protein D auf die pulmonale Allergenclearance und das allergische Asthma

### Preise und Stipendien

2014 Coolidge Award GE Healthcare  
2014 Habitationsförderung im Ellen-Schmidt-Programm  
2013 Trainee Research Prize, Nordamerikanische Gesellschaft für Radiologie

### Publikationen

1. **Hueper K**, Gutberlet M, Rong S, et al. Acute kidney injury: arterial spin labeling to monitor renal perfusion impairment in mice-comparison with histopathologic results and renal function. *Radiology*. 2014;270(1):117-24
2. **Hueper K**, Rong S, Gutberlet M, et al. T2 relaxation time and apparent diffusion coefficient for noninvasive assessment of renal pathology after acute kidney injury in mice: comparison with histopathology. *Invest Radiol*. 2013;48(12):834-42
3. **Hueper K**, Parikh MA, Prince MR, et al. Quantitative and semiquantitative measures of regional pulmonary microvascular perfusion by magnetic resonance imaging and their relationships to global lung perfusion and lung diffusing capacity: the multiethnic study of atherosclerosis chronic obstructive pulmonary disease study. *Invest Radiol*. 2013;48(4):223-30
4. **Hueper K**, Hartung D, Gutberlet M, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for evaluation of histopathological changes in a rat model of diabetic nephropathy. *Invest Radiol*. 2012;47(7):430-7
5. **Hueper K**, Gutberlet M, Rodt T, et al. Diffusion tensor imaging and tractography for assessment of renal allograft dysfunction-initial results. *Eur Radiol*. 2011;21(11):2427-33

## Hausärztliche Versorgung für multimorbide Patienten: ganzheitlich anstelle krankheitsbezogenen Therapien !

PD Dr. med. Ulrike Junius-Walker



### Hintergrund

Aufgrund des altersabhängigen Anstiegs chronischer Erkrankungen benötigen alte multimorbide Patienten oft vielfältige Behandlungen. Ärzte beziehen sich in den Behandlungen dieser Patienten jedoch auf Einzelerkrankungen, ohne unbedingt die gesundheitliche Gesamtsituation vor Augen zu haben. Systemimmanente Bedingungen, wie kurze, anliegenorientierte Sprechstunden, eigenständige Facharztkonsultationen und krankheitsbezogene Leitlinien fördern unabhängige Einzeltherapien und führen zu einer riskanten Vielverschreibung.

### Ziel

Entwicklung folgender innovativer hausärztlicher Versorgungsansätze für multimorbide ältere Patienten:

1. Hausärztliches geriatrisches Assessment zur Gesamtschau gesundheitsbezogener Probleme unter Beachtung medizinischer, psychosozialer und funktioneller Fähigkeiten und Defizite.
2. Patientenorientiertes Behandlungsplanungsgespräch zur Prioritätensetzung bei multiplen Behandlungen.

### Methode

#### 1) Hausärztliches geriatrisches Assessment:

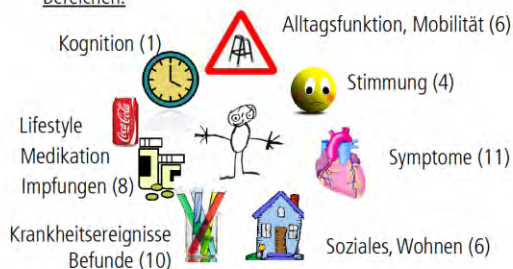
- a) Entwicklung: Europäisch konzertierte Aktion zur Erstellung einer standardisierten Gesundheitsbefragung im Alter (STEP).
- b) Anwendung und Evaluation: BMBF-geförderte kontrollierte hausärztliche Interventionsstudie (PRISCUS I).

#### 2) Patientenorientiertes Behandlungsplanungsgespräch:

Entwicklung und Evaluation eines strukturierten auf Prioritäten bauenden Planungsgesprächs für Patienten mit multiplen Behandlungen als komplexe Intervention (PräCheck; BMBF-gefördert).

### Ergebnisse

#### 1a) Entwicklung des STEP – Assessments mit Items aus folgenden Bereichen:



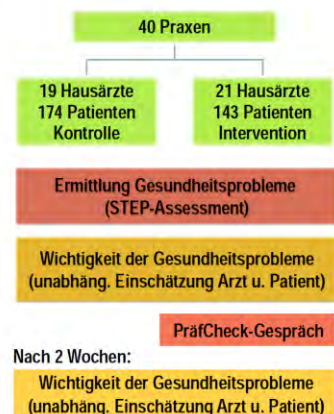
#### 2) Entwicklung eines patientenorientierten Behandlungsplanungsgesprächs, in dem Hausärzte und Patienten über vorrangige Gesundheitsprobleme und Behandlungen entscheiden. Ergebnisse des anschließenden Praxistests (Design eines c-RCTs, s. Flussdiagramm):

- 40 Hausärzte nahmen mit 317 Patienten (durchschnittl. 77.2 Jahre) teil.
- Wenig Übereinstimmung in der arzt- und patientenseitigen Einschätzung zur Wichtigkeit vorliegender Probleme ( $\kappa=0.06$ ).
- Prioritäten der Patienten: Probleme im sozialen Umfeld, in der Alltagsbewältigung, mit der Stimmung.
- Prioritäten der Ärzte: fehlende Impfungen, fehlerhafter Demenztest, ungesunde Lebensgewohnheiten.
- In 70% der geführten Behandlungsplanungsgespräche (PräCheck) wurden nach ärztlichen Angaben gemeinsame Prioritäten gesetzt.

#### 1b) Hausärztliche Interventionsstudie : Einsatz des STEP-Assessments

- 74 Hausärzte mit 826 Patienten im Durchschnittsalter von 79 Jahren.
- Durchschnittl. 11.6 Gesundheitsprobleme pro Patient im STEP-Assessment.
- TOP-5 Gesundheitsprobleme : Hypertonie (bei 81% der Patienten), fehlende Impfung (80%), Schmerz (79%), Polypharmazie oder Probleme mit Medikamenten (65%), Fußprobleme (57%).
- Anteil der für den Arzt neuen Probleme (in Untergruppe von 436 Patienten): 21%.

Das STEP Assessment war aus Patientensicht nützlich, aus Arztsicht wegen des Zeitaufwandes nur z.T. akzeptabel.



### Fazit und Ausblick

- Das hausärztliche Assessment erleichtert eine ganzheitliche Übersicht der unterschiedlichen Gesundheitsprobleme alter Menschen. Es darf jedoch für die Praxis nicht zu zeitaufwendig sein.
- Erstmals ist ein Arzt-Patient-Planungsgespräch zur Prioritätensetzung von Behandlungen entworfen und getestet worden. Ärzte beachten dadurch vermehrt die Bedürfnisse multimorbider Patienten.



## PD Dr. med. Ulrike Junius-Walker

2012 habe ich eine Teilförderung zur Fertigstellung meiner Habilitation erhalten. Dieses entlastete mich in der täglichen Arbeit am Institut für Allgemeinmedizin und erlaubte mir, mich intensiv meinen Studienergebnissen zu widmen und diese zu veröffentlichen. 2013 erhielt ich die Venia Legendi für Allgemeinmedizin. Derzeit habe ich die stellvertretende Institutsleitung übernommen und koordiniere die Forschungsgruppen in unserem Institut. Vom besonderen Interesse ist der nachhaltige Aufbau des Forschungsschwerpunktes „Gesundheit im Alter“ mit dem Ziel, zu einer qualitativ hochwertigen Versorgung beizutragen, die zugleich effizient und individuell auf die komplexen gesundheitlichen Bedürfnisse älterer Patienten eingeht. Ich bin verheiratet und habe zwei Kinder.



### Publikationen

1. Wrede J, Voigt I, Bleidorn J, Hummers-Pradier E, Dierks ML, **Junius-Walker U**. Complex health care decisions with older patients in general practice: patient-centeredness and prioritization in consultations following a geriatric assessment. *Patient Educ Couns* 2013; 90:54-60
2. Hauswaldt J, Hummers-Pradier E, **Junius-Walker U**. Leistungsansprüche von chronisch Kranken, Multimorbiden und Häufignutzern – Sekundäranalyse hausärztlicher Routinedaten, 1996 bis 2006. *Dtsch Arztebl Int* 2012; 109:814-20
3. **Junius-Walker U**, Wrede J, Voigt I, Hofmann W, Wiese B, Hummers-Pradier E, Dierks ML. Impact of a priority-setting consultation on doctor-patient agreement after a geriatric assessment: cluster randomised controlled trial in German general practices. *Qual Prim Care* 2012; 20:321-34
4. **Junius-Walker U**, Theile G, Hummers-Pradier E. Prevalence and predictors of polypharmacy among older primary care patients in Germany. *Fam Pract* 2007 24: 4-19
5. **Junius U**, Fischer G für die STEP-Gruppe. Geriatisches Assessment für die hausärztliche Praxis. Ergebnisse einer konzertierten Aktion aus sieben europäischen Ländern. *ZS Geriat Gerontol* 2002; 35:210-23

# Cell type specificity of receptor tyrosine kinases: cancer promoting signals in leukemia and epithelial tumor cells?

Alexandra Koch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Physiologische Chemie - OE 4310 - Medizinische Hochschule Hannover

## Introduction

It is well described that macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) receptor, c-Fms, correlates with a poor prognosis in breast cancer because it contributes to metastasis. We have previously shown that nerve growth factor (NGF) receptor, TrkA, can provide survival signals in chronic myelogenous leukemia cells that are treated with imatinib. However, the molecular signals of c-Fms and TrkA are mainly characterized in macrophages and nerve cells, respectively, but not in cancer cells.

## Methods

- Transkriptom analysis ("Whole Human Genome Microarray", Agilent Technologies), IPA
- RT-PCR
- confocal microscopy
- precision-cut liver slices (PCLS)
- tamoxifen inducible THOC5 knockout

## Results

### 1. Receptor specificity

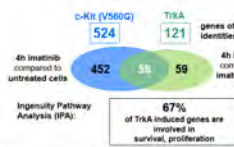


Figure 1: Transkriptom analysis of c-Kit (V560G) and TrkA dependent genes in the human mastocytoma cell line, HMC-1. The genes induced by c-Kit (V560G) and TrkA partially overlap.

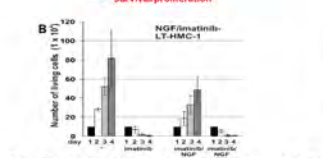
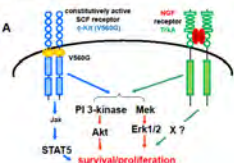


Figure 2: A: Schematic drawing of known signaling pathways of c-Kit and NGF receptor, TrkA. B: NGF/TrkA provides survival and proliferation signals in the presence of c-Kit inhibiting compound imatinib. However, one of the main signals of c-Kit (V560G) is STAT5 activation that cannot be induced by NGF.

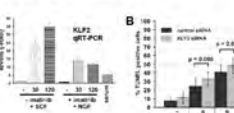


Figure 3: A: Novel TrkA target gene klf2 is induced by NGF as well as by c-Kit ligand SCF. B: Knockdown of klf2 modulates imatinib-induced apoptosis.

Dutta P<sup>1</sup>, Koch A<sup>1</sup>, Breyer B, Schneider H, Dietrich-Breinholt O, Kracht M, and Tamura T (2011) Identification of novel target genes of nerve growth factor (NGF) in human mastocytoma cell line (HMC1 (V560G)) by transkriptom analysis. BMC Genomics 12,198 (equal contribution)

### 2. Cell type specificity: Cell type specific alternative signalling?



Figure 4: Transkriptom analysis of genes induced by M-CSF receptor c-Fms in epithelial HEK 293 cells and comparison with published data from human macrophages: c-Fms induces very different genes in different cell systems.

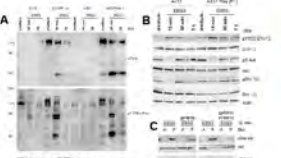


Figure 6: A: Amino acid starvation (EBSS) leads to rapid fragmentation of c-Fms, but not of endogenously expressed epidermal growth factor receptor (EGFR), in epidermoid carcinoma cell line, A431. However, c-Fms fragments are phosphorylated on tyrosine indicating kinase activity. B: EBSS transiently induces potential c-Fms downstream signals. C: EGFR inhibitor, gefitinib, does not abolish signals in c-Fms containing cells. However, addition of c-Fms inhibitor, imatinib, clearly reduces phosphorylation on Akt and Erk1/2. A: A431; F: A431/Fms

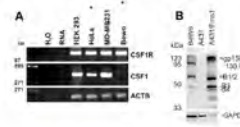


Figure 5: A: Transcript of c-Fms (CSF1R) is found in epithelial cancer cells (\*). B: c-Fms (gp150/130) shows several protein fragments (β1-4) in solid tumor cells. CSF1R: c-Fms gene; CSF1: colony stimulating factor 1 or M-CSF; gp: glycoprotein

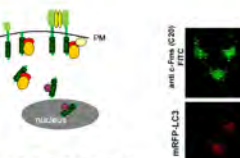


Figure 7: Scheme of potential signals by c-Fms fragments. Do c-Fms fragments induce downstream signals (in a ligand-independent manner)? Do these signals differ from those of full length receptor?

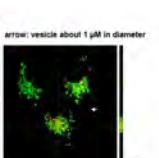


Figure 8: Autophagy may contribute to c-Fms degradation in epithelial cancer cells. c-Fms partially co-localizes with autophagosomal marker LC3 in A431 cells stably expressing c-Fms and transiently transfected with mRFP-LC3. The cells were treated with chloroquine for 24 h. (Confocal microscopy)

### 3. Ex vivo adhesion assay

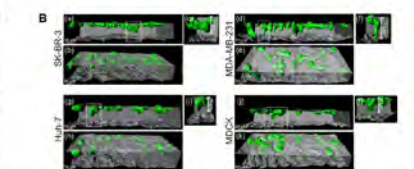
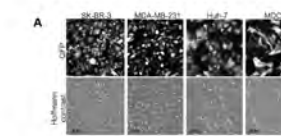


Figure 9: To examine the complex communication between cancer cells and a potential host tissue for metastases (liver) at an early time point of contact we established an ex vivo adhesion assay using precision-cut liver slices (PCLS). A: Breast cancer cell lines SK-BR-3 (less invasive), MDA-MB-231 (highly invasive), hepatocellular carcinoma cell line Huh-7 and non-transformed epithelial cell line MDCK that express EGFP were grown in petri dishes and photographed with a conventional fluorescence microscope. B: Cancer or MDCK cells (green) adhere to PCLS (half transparent grey) and show cell line specific morphology. The cells were co-cultured with murine PCLS for 24h. Confocal image stacks of PCLS with GFP-labelled cells were transformed into 3D-representations using image analysis software IMARIS and were shown from different angles. All cells can extend protrusions into the liver tissue. White frames indicate cells that were extracted from the image to be shown separately (c, f, l, l).

Koch A<sup>1</sup>, Saran S<sup>1</sup>, Tran DDH, Knobla F, arber S, Theisler H, Siewald K, Schindler S, Braun A, Kopfesch R and Tamura T. Mature precision-cut liver slices (PCLS): a new tool for studying tumor microenvironments and cell signaling *in vivo*. (submitted) (equal contribution)

## Summary

- Transkriptom analyses revealed that TrkA and c-Fms induce cell type specific signals in different cell systems. Novel TrkA target gene klf2 modulates survival of mastocytoma cells under imatinib treatment.
- In solid tumor cells, c-Fms is fragmented under starvation conditions. The fragments are kinase active and may contribute to downstream signals including activation of STAT3.
- We established an ex vivo adhesion assay using PCLS to examine interactions of potential host tissue for metastases and cancer cells.

## Acknowledgements:

• Dutta et al. (2011) was supported by the MD PhD program of the Medizinische Hochschule Hannover (MHH), the Madeleine Schickedanz-Kinderkrebsstiftung, Wiedeking-Stiftung, Habilitationstipendium (MHH) and the HILF program (MHH), Sonderforschungsbereich 566 (B2, Z2), and by the Leistungsorientierte Mittelvergabe (LOM) of MHH.  
• Koch et al. (submitted) was supported by DFG Ta-111/13-1, Deutsche Krebshilfe (111153), PhD program Molecular Medicine and Leistungsorientierte Mittelvergabe (LOM) of MHH.

## Dr. rer. nat. Alexandra Koch

Familienstand ledig  
seit 11/2000 wissenschaftliche Angestellte (Postdoc),  
Institut für Physiologische Chemie, MHH,  
AG Prof. Dr. Teruko Tamura-Niemann  
seit 1997 stellv. Strahlenschutzbeauftragte



### Projektförderung

06/2006 – 05/2007 Hochschulinterne Forschungsförderung (HiLF)  
01/2007 – 08/2009 DFG Einzelantrag (KO 2249/3-1)  
08/2009 – 07/2010 Madeleine Schickedanz Kinderkrebs-Stiftung  
10/2010 – 09/2011 Hochschulinterne Forschungsförderung  
(HiLF)/Wiedeking-Stiftung  
01/2011 – 10/2011 Habilitationsförderung ermöglichte „Dutta et al.,  
2011“  
02/2014 – 01/2017 Deutsche Krebshilfe (Mitantragstellerin)

### Lehre

Biochemie: Isotopenkurs (seit 1997)  
Seminar Exp. Methoden in der Signaltransduktion/Onkogene (seit 1998)  
Praktikum BCF II: Expression in Säugerzellen (1997 – 2006, 2008)  
14 Großversuche/Praktikum Signaltransduktion (6 Wochen)  
5 Bachelorarbeiten  
1 Doktorand im Zuge des DFG-Projektes (2007 – 2012)  
1 Mitbetreuung eines Doktoranden im Rahmen der HBRS (2007 – 2009)  
Medizin: Praktikum Biochemie: Biologische Oxidation (2001), Enzyme (2009)  
Seminar Biochemie: Proteine, Aminosäurestoffwechsel (seit 2009)

### Publikation

1. **Koch A**, Mancini A, Stefan M, Niedenthal R, Niemann H and Tamura T (2000) Direct Interaction of nerve growth factor receptor, TrkA, with non-receptor tyrosine kinase c-Abl, through the activation loop. FEBS Letters, 469 (1), 72-76
2. **Koch A**, Mancini A, El Bounkari O, and Tamura T (2005) The SH2-domain-containing inositol 5-phosphatase (SHIP)-2 binds to c-Met directly via tyrosine residue 1356 and involves hepatocyte growth factor (HGF)-induced lamellipodium formation, cell scattering and cell spreading. Oncogene 24, 3436-47
3. **Koch A**, Scherr M, Breyer B, Mancini A, Kardinal C, Battmer K, Eder M, and Tamura T. (2008) Inhibition of Abl tyrosine kinase enhances nerve growth factor-mediated signaling in Bcr-Abl transformed cells via the alteration of signaling complex and the receptor turnover. Oncogene 27, 4678-4689
4. Dutta P\*, **Koch A\***, Breyer B, Schneider H, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, and Tamura T (2011) Identification of novel target genes of nerve growth factor (NGF) in human mastocytoma cell line (HMC1 (V560G)) by transcriptome analysis. BMC Genomics 12,196 (\*gleichwertiger Beitrag)
5. **Koch A\***, Saran S\*, Tran DDH, Klebba-Faerber S, Thiesler H, Sewald K, Schindler S, Braun A, Klopffleisch R and Tamura T. Murine precision-cut liver slices (PCLS): a new tool for studying tumor microenvironments and cell signaling ex vivo. (eingereicht) (\*gleichwertiger Beitrag)

## Ganglioside Antibodies in Amyotrophic Lateral Sclerosis

K.Kollewe<sup>1</sup>, T. Sinzenich<sup>1</sup>, B. Mohammadi<sup>2</sup>, R. Dengler<sup>1</sup>, U. Wurster<sup>1</sup>, S. Petri<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover

<sup>2</sup> International Neuroscience Institute, Hannover

Gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

### INTRODUCTION

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a devastating neurodegenerative disorder with typical onset in the 5th- 6th decade of life. The earlier hypothesis of an autoimmune origin of ALS receives less attention today, but immunological phenomena still seem to be involved and mechanisms such as protective autoimmunity may be important. Antibodies against a variety of gangliosides also occur in ALS, but widely differing frequencies and titers have been reported. We investigated the presence of IgG and IgM antibodies ALS patients.

### METHODS

Sera of 84 ALS-patients (45 men, 39 women) with a mean age of 57.8 ± 10.9 years (range from 28-81 years) were analysed. Samples were investigated by the state of the art enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique (BÜHLMANN GanglioCombi(R) ELISA, BÜHLMANN Laboratories AG, Switzerland), with which the clinically most relevant anti-ganglioside antibodies are detected and analyzed for IgG and IgM isotype (GM1, GA1, GM2, GD1a, GD1b and GQ1b). Results (which are expressed as % ratio) are attributed to one of the clinically validated titre categories (negative (<30 %), greyzone (30-50 %), positive (50-100%), strongly positive (>100 %); cut-off = 50%). For further statistical analysis, differentiation was limited to negative (<30 %) or positive (>30%) results. The values obtained from 220 healthy blood donors (mean age: 52, range 18- 70 years, 128 men, 92 women) served as a reference group.

	ALS-patients with positive ganglioside-antibodies (n=22)	ALS-patients with negative ganglioside-antibodies (n=62)
Age (years)	57.4 (SD=13.9)	57.9 (SD=9.8)
Gender (male/female)	12 (54.5%)/10 (45.5%)	33 (53.2%)/29 (46.8%)
Bulbar-onset	6 (27.3%)	16 (25.8%)
Limb-onset	16 (72.7%)	46 (74.2%)
Survival (months) from symptom onset	46.5 (SD=31.9)	43.3 (SD=22.4)
ALSFRS-R at time of sample-collection	42.5 (SD=4.0)	42.6 (SD=3.6)
Time (months) between symptom-onset and sample-collection	17.1 (SD=22.9)	16.2 (SD=15.0)

Table 1: Data regarding age, gender, site of onset, ALSFRS-R at time of sample-collection and survival in ALS-patients with positive and negative ganglioside-antibodies.

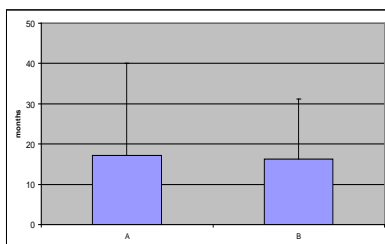


Figure 1: Time between symptom-onset and sample-collection, A=Patients with negative ganglioside antibodies; B= Patients with positive ganglioside antibodies (IgM and IgG)

	IgG						IgM					
	GA1	GM1	GM2	GD1a	GD1b	GQ1b	GA1	GM1	GM2	GD1a	GD1b	GQ1b
1	3	4	3	4	4	4	12	42	18	4	4	3
2	3	3	2	41	7	24	5	4	2	6	4	2
3	3	3	3	4	3	4	19	15	14	5	7	36
4	3	3	2	26	2	24	10	49	3	10	5	23
5	4	4	3	11	3	3	3	35	2	5	7	4
6	3	5	2	5	4	6	23	18	8	45	22	5
7	3	2	2	8	2	17	41	10	3	5	3	4
8	4	30	2	8	2	3	3	3	2	3	3	2
9	3	4	2	4	3	3	11	12	10	4	39	3
10	3	3	2	4	2	3	32	8	5	6	8	8
11	3	3	3	75	4	5	6	6	6	4	4	5
12	4	3	2	87	2	8	11	6	3	6	4	6
13	7	4	9	8	27	8	42	27	11	31	71	5
14	4	3	3	3	3	4	57	22	5	22	25	6
15	3	3	2	4	2	4	55	27	10	6	11	8
16	90	6	4	12	20	8	4	6	2	3	3	7
17	2	2	2	23	70	6	13	23	3	4	4	3
18	3	3	3	73	4	6	48	18	11	7	17	7
19	6	8	5	5	7	4	132	51	26	6	13	13
20	3	4	36	252	16	5	10	14	2	47	15	3
21	3	3	2	4	3	3	5	107	3	4	5	3
22	119	3	2	199	3	68	6	5	2	4	3	5

Table 2: Data of 22 ALS-patients with greyzone, positive and strongly positive results (expressed as % ratio of Calibrator).

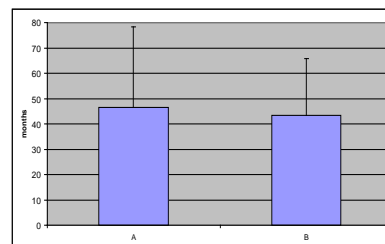


Figure 2: Survival from symptom onset, A= Patients with negative ganglioside antibodies; B= Patients with positive ganglioside antibodies (IgM and IgG)

### RESULTS

Twenty-two (26.2%) out of 84 ALS-patients showed elevated ganglioside antibodies (Table 2): Taking all subspecific antibodies together, IgG antibodies were found in 9/84 (10.7%) and IgM in 15/84 (17.9%) patients. As 2 patients exhibited both isotypes, the combined frequency is 22/84 (26.2%). Three simultaneous antibodies occurred in 1 patient each for IgG (GA1, GD1a, GQ1b) and IgM (GM1, GD1a, GD1b). However, the frequencies for the individual antibodies were rather low, with maximal 7.1 % (6/84) for IgG GD1a and 8.3% (7/84) for IgM GA1. Strongly positive values were found in 4 patients, 2 for IgG (GA1, GD1a) and 2 for IgM (GA1 and GM1). Regarding the frequency of ganglioside antibodies, there was no statistically significant difference to the collective of normal blood donors (data not shown). ALS-patients were divided into a group with positive (n=22) and with negative ganglioside-antibodies (n=62) and further analysis regarding age, gender, site of onset (bulbar- or limb-onset), ALSFRS-R at time of sample-collection and survival was performed (Table 1, Figure 1 and 2). There was no statistically significant difference between the two groups regarding the above mentioned parameters. Patients with positive antibodies, especially the 4 patients with strongly positive IgG or IgM antibodies showed no particular clinical phenotype.

### CONCLUSION

Several studies with controversial results have assessed a potential association between elevated ganglioside-antibody-titres in ALS patients and specific disease phenotypes. While in the existing literature mainly GM1- ganglioside antibodies were analysed, we used a novel assay to detect six subspecific IgM and IgG antibodies. Even with this more thorough approach, ganglioside antibody frequencies and patterns in our ALS cohort closely resemble the values observed in healthy controls, and the presence of ganglioside antibody was not correlated with age, gender, ALS phenotype or survival in our cohort.

**Acknowledgement:** IgG and IgM antibodies to the six gangliosides were determined by GanglioCombi-GM ELISA (Bühlmann Laboratories, Switzerland). We thank Bernhard Mani for performing the tests.

## PD Dr. med. Katja Maureen Kollewe

Geburtsdatum/-ort 27. Mai 1975, Edison, NJ, USA

### Wissenschaftlicher und klinischer Werdegang

- |                 |   |
|-----------------|---|
| 29.04.2006      | Ernennung zum Doktor der Medizin durch die Fakultät für Medizin der MHH   |
| 26.09.2007      | Zertifikat „Qualifizierte Botulinumtoxintherapie“ des Arbeitskreises Botulinumtoxin der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)   |
| 22.04.2008      | EP-Zertifikat der Deutschen Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung (DGKN)  |
| 22.10.2008      | Anerkennung der Zusatzbezeichnung Qualitätsmanagement   |
| 17.12.2008      | Prüfarzt nach Arzneimittelgesetz  |
| 19.02.2009      | Anerkennung als Fachärztin für Neurologie   |
| seit 09/2009    | Forschungstätigkeit in der Arbeitsgruppe Bewegungsstörungen (Prof. Dr. D. Dressler)   |
| seit 01.12.2009 | Funktionsoberärztin an der Klinik für Neurologie der MHH mit Leitung der Elektrophysiologie; Tätigkeit in der Spezialambulanz für Amyotrophe Lateralsklerose sowie in der Spezialambulanz für Bewegungsstörungen; DRG-Beauftragte der Abteilung |
| 18.01.2010      | EMG-Zertifikat der DGKN   |
| 07.12.2011      | Erhalt der Venia legendi für Neurologie   |



### Weiteres

- |              |  |
|--------------|--|
| seit 04/2012 | 2. Vorsitzende im Vorstand der Regionalgruppe Hannover des Deutschen Ärztinnenbundes |
| 09/2009      | Aufnahme in das 4. Mentoring-Programm für Nachwuchswissenschaftlerinnen an der MHH   |

### Publikationen

1. **Kollewe K\***, Körner S\*, Ilsemann J, Mohammadi B, Krampfl K, Dengler R, Petri S. \*equally contributed Nerve compression syndromes in ALS: a retrospective analysis in 554 patients. Amyotroph Lateral Scler. 2011 Sep;12(5):349-51
2. **Kollewe K**, Münte TF, Samii A, Dengler R, Petri S, Mohammadi B. Patterns of cortical activity differ in ALS patients with limb- and/or bulbar-involvement depending on motor tasks. J Neurol 2011 May; 258(5):804-10
3. **Kollewe K**, Mohammadi B, Dengler R, Dressler D. Hemifacial Spasm and Reinnervation Synkinesias: Long term Treatment with either Botox® or Dysport®. J Neural Transm 2010 Jun; 117(6):759-63
4. Mohammadi B, Balouch SA, Dengler R, **Kollewe K**. Long-term treatment of spasticity with botulinum toxin type A: an analysis of 1221 treatments in 137 patients. Neurol Res 2010 Apr;32(3):309-13
5. **Kollewe K**, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. J Neurol Sci 2008 Dec 15;275(1-2):69-73



## Veränderte mRNA- und Protein-Expression von Semaphorin 3A (Axon guidance protein) und seiner Rezeptoren in humanem post mortem Motorkortex bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS)

gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

Körner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S

Abteilung Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Medizinische Hochschule Hannover  
Zentrum für systemische Neurowissenschaften (ZSN)

### Hintergrund:

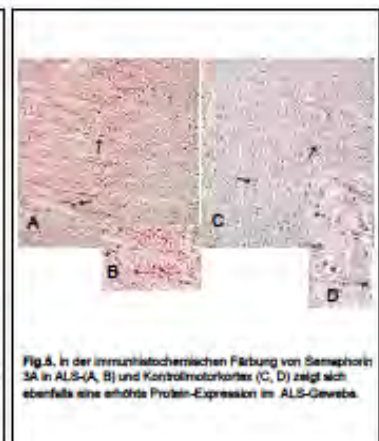
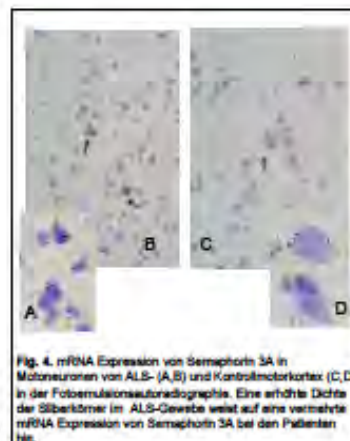
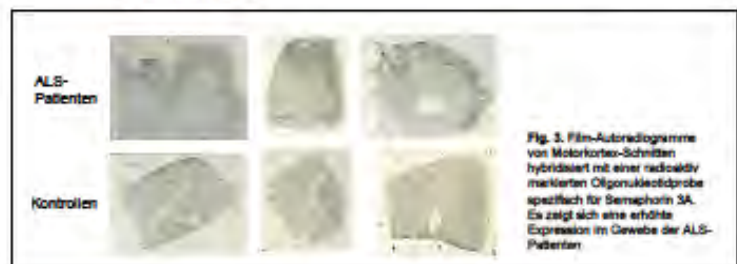
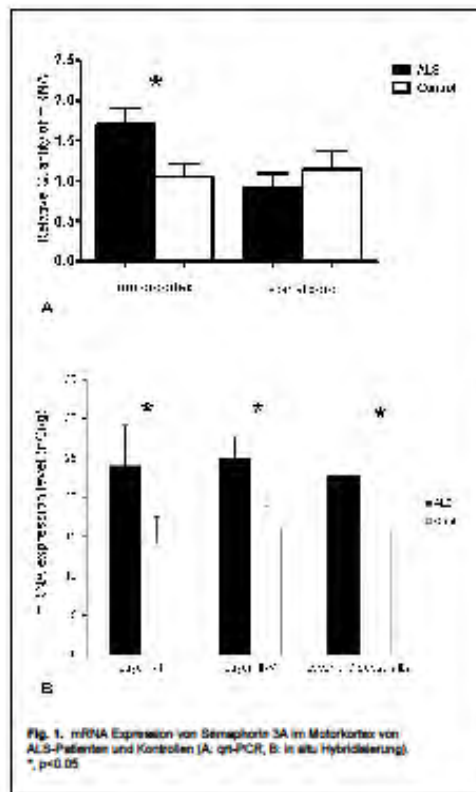
Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass Motoneuronenkrankungen wie die ALS an der neuromuskulären Synapse bzw. am distalen Axon beginnen und es erst anschließend zu einem Progress Richtung Zellkörper kommt („dying back“-Hypothese) (1, 2). Axon-Leitproteine sind Steuerungsmoleküle für Axone, die auch im adulten Nervensystem den axonalen Transport, die axonale Regeneration und die synaptische Funktion beeinflussen. Eine veränderte Expression oder Funktion von Axon-Leitproteinen könnte daher zur Pathogenese der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) beitragen (3). Für das Semaphorin 3A welches ein negativer Signalleiter für motorische Axone ist, wurde im ALS-Mausmodell eine Überexpression nachgewiesen (4).

### Ziele:

In der vorliegenden Studie sollte die Expression und Verteilung verschiedener Axon-Leitproteine (Semaphorin 3A, 3B, 3C, 3D, 3E, 3F), insbesondere Semaphorin 3A, und ihrer Rezeptoren (Plexin PtxA1, PtxA2, PtxA3, PtxA4 und neuropilin Np1, Np2) in humanem post mortem ALS Motorkortex und altersangepassten Kontrollen untersucht werden.

### Methoden:

Die mRNA Expressionsmuster der verschiedenen Axon-Leitproteine und ihrer Rezeptoren wurden mittels quantitativer real time PCR (qRT-PCR) und In situ Hybridisierung (ISH) in humanem post mortem Motorkortex von ALS-Patienten (n=5) und altersangepassten Kontrollen (n=5) untersucht. Bei der ISH erfolgte die Quantifizierung der mRNA Expression makroskopisch mit Hilfe einer densitometrischen Analyse digitalisierter Filmautoradiogramme, auf zellulärer Ebene wurde die Expression außerdem mit Fotoemulsionsautoradiographie untersucht. Die Untersuchung der korrespondierenden Proteinexpression erfolgte mittels Immunhistochemie.



### Ergebnisse:

Die qRT-PCR Analyse zeigte eine signifikant höhere mRNA Expression des Axonwachstum-Hemmers Semaphorin 3A (bekannt als Hemmer des Axonwachstums) im ALS-Motorkortex (Fig. 1A). In der in situ Hybridisierung, die eine separate Analyse der kortikalen Schichten in der grauen Substanz ermöglicht, fanden wir ebenfalls eine erhöhte mRNA Expression von Semaphorin 3A im ALS-Motorkortex (Fig. 1B). Dies zeigte sich sowohl in den Filmautoradiogrammen (Fig. 3) als auch in der Fotoemulsionsautoradiographie (Fig. 4). Übereinstimmend ergab sich in der Immunhistochemie eine höhere Proteinexpression von Semaphorin 3A (Fig. 5).

### Diskussion:

Unsere Ergebnisse sprechen für eine erhöhte Expression des Axonwachstum-Hemmers Semaphorin 3A im ALS-Motorkortex. In anderen Studien wurde in einem Rattenmodell mit Rückenmarksläsionen und einem in-vitro Axolomie-Modell bereits gezeigt, dass die Behandlung mit Semaphorin-Inhibitoren die axonale Regeneration verbessern kann (5, 6). Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass dies auch für die Therapie der ALS eine Option sein kann.

1. Petri S, Köner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S (2010) Expression of Semaphorin 3A and its receptors in human post mortem ALS motor cortex and age-matched controls. *PLoS One* 5: e12111. doi:10.1371/journal.pone.0121111

2. Köner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S (2010) Expression of Semaphorin 3A and its receptors in human post mortem ALS motor cortex and age-matched controls. *PLoS One* 5: e12111. doi:10.1371/journal.pone.0121111

3. Köner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S (2010) Expression of Semaphorin 3A and its receptors in human post mortem ALS motor cortex and age-matched controls. *PLoS One* 5: e12111. doi:10.1371/journal.pone.0121111

4. Köner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S (2010) Expression of Semaphorin 3A and its receptors in human post mortem ALS motor cortex and age-matched controls. *PLoS One* 5: e12111. doi:10.1371/journal.pone.0121111

5. Köner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S (2010) Expression of Semaphorin 3A and its receptors in human post mortem ALS motor cortex and age-matched controls. *PLoS One* 5: e12111. doi:10.1371/journal.pone.0121111

6. Köner S, Wichmann K, Bösel S, Thau-Habermann N, Knippenberg S, Dengler R, Petri S (2010) Expression of Semaphorin 3A and its receptors in human post mortem ALS motor cortex and age-matched controls. *PLoS One* 5: e12111. doi:10.1371/journal.pone.0121111

## PD Dr. med. Sonja Körner

Ich bin seit Juli 2006 in der Abteilung für Neurologie und klinische Neurophysiologie der MHH tätig. Seit November 2011 bin ich Fachärztin für Neurologie. Die wissenschaftliche Tätigkeit begann mit der Promotion zu dem Thema "Die Expression von GABAA- und AMPA-Glutamat-Rezeptoruntereinheiten im Rückenmark des SOD1-Mausmodells der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) - eine in situ Hybridisierungsstudie", welche 2006 fertiggestellt wurde. Seither beschäftige ich mich weiterhin mit der Erforschung von Pathogenese und klinischem Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS), wobei ich sowohl experimentelle histologische und biochemische Untersuchungen (in situ Hybridisierung, qRT-PCR und Immunhistochemie) als auch klinische Studien mit ALS-Patienten durchführe.



Ziel ist es dabei zum einen, neue Erkenntnisse zur Pathogenese und damit auch zu möglichen neuen Therapieansätzen zu gewinnen und zum anderen sinnvolle symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zu identifizieren und so zu einer Verbesserung der Therapie von ALS-Patienten beizutragen. Im September 2012 erhielt ich die Zusage für die Habilitationsförderung für Wissenschaftlerinnen an der MHH. Nachdem im April 2013 meine erste Tochter geboren wurde, nahm ich die Freistellung von der klinischen Tätigkeit durch die Habilitationsförderung von November 2013 bis Januar 2014 in Anspruch und konnte im Anschluss meine Habilitationsschrift einreichen. Per Senatsbeschluss vom 16.07.2014 erhielt ich die Venia legendi für das Fach Neurologie. Im September 2014 wurde meine zweite Tochter geboren, so dass ich mich derzeit wieder in Elternzeit befinde.

### Publikationen

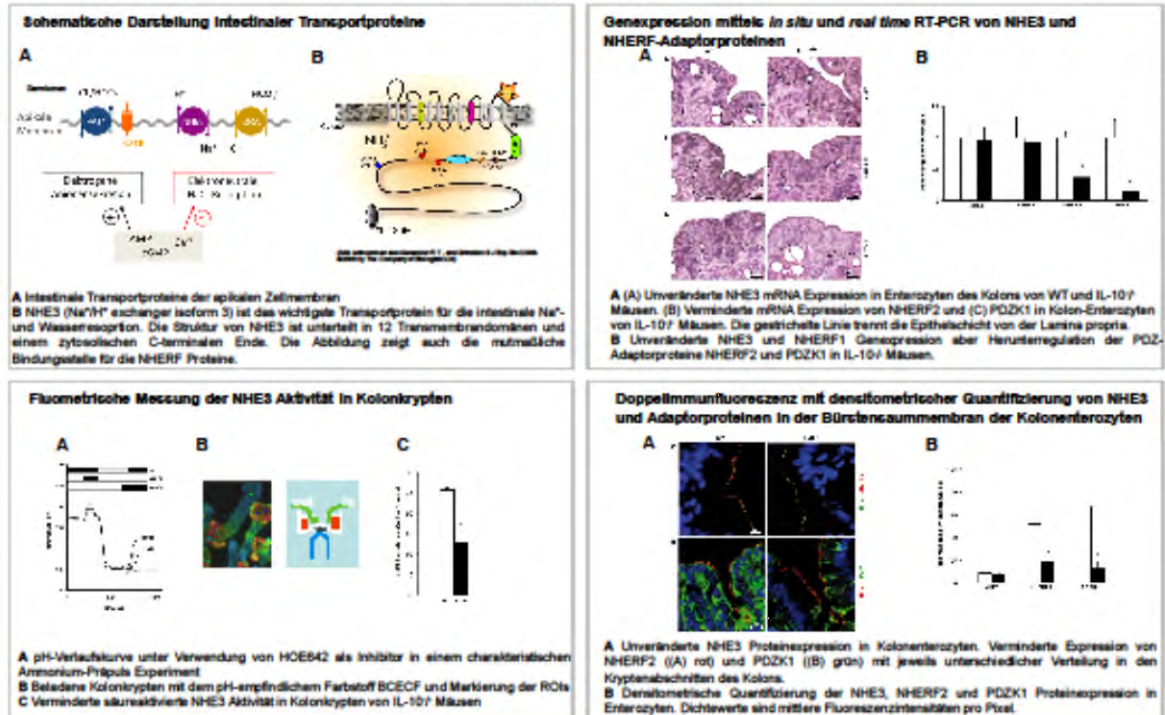
1. Janssen C\*, **Schmalbach S\***, Boeselt S, Sarlette A, Dengler R, Petri S. Differential histone deacetylase mRNA expression patterns in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010 Jun;69(6):573-81. \*contributed equally
2. **Körner S\***, Kollwe K\*, Fahlbusch M, Zapf A, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in ALS. *Muscle and Nerve* 2011 May;43(5):636-42 \*contributed equally
3. **Körner S**, Bösel S, Thau N, Rath KJ, Dengler R, Petri S. Differential Sirtuin expression patterns in amyotrophic lateral sclerosis post mortem tissue: Neuroprotective or neurotoxic properties of sirtuins in ALS? *Neurodegener Dis.* 2012 Jul 10. [Epub ahead of print]
4. **Körner S**, Kollwe K, Ilsemann J, Müller-Heine A, Dengler R, Krampfl K, Petri S. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Eur J Neurol.* 2012 Oct 25. [Epub ahead of print]
5. Menke RA\*, **Körner S\***, Filippini N, Douaud G, Knight S, Talbot K, Turner MR. Widespread grey matter pathology dominates the longitudinal cerebral MRI and clinical landscape of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2014 Jun 20. pii: awu162. [Epub ahead of print] \*contributed equally

## Molekulare Ursachen der intestinalen Dysfunktion bei entzündlichen Darmerkrankungen und therapeutische Perspektiven

Henrike Lenzen

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover

**Hintergrund:** Mein Forschungsgebiet sind die molekularen Mechanismen der Regulation intestinaler Elektrolytabsorptions- und Sekretionsprozesse in der intestinalen Entzündung und die Entwicklung möglicher Therapiestrategien zur Entzündungsprotektion bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Diese gehen einher mit einer destrukturierenden Entzündungsreaktion der Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes. Leitsymptom ist die Diarrhoe. Unter den verschiedenen proinflammatorischen Zytokinen in der entzündeten intestinalen Mukosa bei CED spielt TNF- $\alpha$  eine besonders bedeutende Rolle in der Pathogenese. Die Blockade dieses Zytokins mittels eines monoklonalen TNF- $\alpha$ -Antikörpers ist daher ein wichtiges Therapieprinzip in der Behandlung von Patienten mit CED. Ein entscheidendes Element in der Pathogenese von Diarrhoen bei CED ist eine verminderte Salz- und Wasserresorption. Zytokine beeinflussen die Transport- und Barrierefunktion des Darms, die molekularen Ansatzpunkte bei der Regulation von Transport- und Barrierefunktion sind allerdings noch unverstanden. Der Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-Austauscher NHE3 ist das wichtigste Transportprotein für die elektroneutrale Na<sup>+</sup>-Resorption im terminalen Ileum und proximalen Kolon und daher von besonderem Interesse. PDZ-Domänen-Bindeproteine spielen eine zentrale Rolle bei Protein-Protein-Interaktionen, Trafficking sowie der Proteinkomplexbildung und sind daher entscheidend für die Regulation der Funktion von NHE3.



**Schlussfolgerung/Ausblick:** In unseren Untersuchungen konnten wir in der Interleukin-10-defizienten Maus (*Il10<sup>tm1Cgn</sup>, Il10<sup>-/-</sup>*) einerseits das proinflammatorische Zytokinprofil und die entsprechenden Zytokin-produzierenden Zellen charakterisieren, andererseits eine unveränderte Expression von NHE3, dem für die elektroneutrale die Salz- und Wasserresorption wichtigsten Transportprotein, im Darm zeigen. Dagegen war die Transporteraktivität/Na<sup>+</sup>-Resorption in der isolierten Schleimhaut dieser Mäuse stark vermindert. Dies zeigt, dass der wesentliche Anteil der entzündungsbedingten Hemmung von NHE3 nicht durch „Nicht-Vorhandensein des Proteins“ – wie generell vermutet – sondern durch eine posttranslationale Hemmung der Transportaktivität zustande kommt. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die Expression des PDZ-Domänen Proteins PDZK1 im Kolon vermindert war, während diejenige von NHERF1 – einem weiteren wichtigen PDZ-Domänen Protein – unverändert blieb. Der Funktionsdefekt des Kolons könnte daher in Zusammenhang mit der verminderten Expression von PDZK1 stehen, das NHE3 in der Plasmamembran verankert und die Transportfunktion reguliert. Ziel der weiteren Forschung ist es, die Mechanismen der zytokininduzierten Toxizität in Bezug auf die Expression und Funktion der wichtigsten Transportproteine im Darm in einem Mausmodell für chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu untersuchen und zu charakterisieren. Diese Studien würden zudem neue therapeutische Ansatzpunkte zur Behandlung von chronischen Diarrhoen eröffnen.



## Dr. med. Henrike Lenzen

Ich bin Assistenzärztin in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie (Klinikdirektor Prof. Dr. Michael P. Manns). Seit 2012 bin ich Fachärztin für Innere Medizin. Neben der momentanen klinischen Weiterbildung zur Fachärztin für Gastroenterologie arbeite ich in der klinischen und experimentellen Forschung. In diesem Jahr werde ich aktuell durch das Ellen-Schmidt-Habilitationsprogramm gefördert, welches mir eine Teilfreistellung von klinischen Routineaufgaben gewährleistet. Mein Forschungsschwerpunkt liegt in der experimentellen Erforschung von Mechanismen der Diarrhoe bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und ihrer therapeutischen Optionen. Hier konnte ich bereits entscheidende Beiträge zum Verständnis der Mechanismen der Natrium- und Wasser-Resorption bei chronischen Durchfällen leisten. Meine bisherigen experimentellen Studien habe ich an dem IL10-defizienten Mausmodell und dem DSS Modell mit Entwicklung einer chronischen Entzündung und Diarrhoe durchgeführt. Zusätzlich beschäftige ich mich mit klinischen Fragestellungen in der gastroenterologischen Endoskopie. Im Rahmen der aktuellen Förderung durch das Ellen-Schmidt-Habilitationsprogramm habe ich erfolgreich einen Antrag im Rahmen der aktuellen Ausschreibung der hochschulinternen Leistungsförderung (HiLF Programm der MHH) stellen können. Dies ermöglicht es mir, im Rahmen der Phase vor der Habilitation Fragestellungen zu Krankheitsfolgen bei chronischer intestinaler Entzündung durch eine antiinflammatorische Therapie zu untersuchen, einschließlich der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen. Diese Erkenntnisse kann ich dann auf die humane Situation übertragen. Dies gibt mir eine sehr gute Perspektive für eine translationale klinische Forschungstätigkeit und für eine erfolgreiche Einwerbung von anderen Forschungsförderungen auch nach der Habilitation.



### Publikationen

1. **Lenzen H**, Lünemann M, Bleich A, Manns MP, Seidler U, Jörns A: Downregulation of the NHE3-binding PDZ-adaptor protein PDZK1 expression during cytokine-induced inflammation in interleukin-10-deficient mice. *PLoS One* 2012;7:e40657
2. **Lenzen H**, Weismüller TJ, Negm AA, Wlecke J, Loges S, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in bile are associated with disease activity in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2013 Oct;48(10):1205-12
3. **Lenzen H**, Negm AA, Erichsen TJ, Manns MP, Wedemeyer J, Lankisch TO: Successful treatment of cervical esophageal leakage by endoscopic-vacuum assisted closure therapy. *World J Gastrointest Endosc* 2013;5:340-5
4. Liu X, Li T, Riederer B, **Lenzen H**, Ludolph L, Yeruva S, Tuo B, Soleimani M, Seidler U: Loss of Slc26a9 anion transporter alters intestinal electrolyte and HCO<sub>3</sub> transport and reduces survival in CFTR deficient mice. *Pflug Arch Eur J Physiol* 2014 Jun 27
5. Zenouzi R, Weismüller TJ, Hübener P, Schulze K, Bubenheim M, Pannicke N, Weiler-Normann C, **Lenzen H**, Manns MP, Lohse AW, Schramm C. Low Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Feb 12. S1542-3565(14)00198-0

# Interaction of Interferon $\beta$ -1b and CXCR4 on T cells in multiple sclerosis

T. Wostradowski<sup>a</sup>, V. Gudj<sup>a</sup>, J.A. Lindquist<sup>b</sup>, M. Stange<sup>1,a,c</sup> and S. Lindquist<sup>1,a,d</sup>

<sup>a</sup>Clinical Neuroimmunology, Department of Neurology, Hannover Medical School, Germany, <sup>b</sup>Department of Nephrology, Hypertension, Diabetes, and Endocrinology, Otto-von-Guericke-University Magdeburg, Germany, <sup>c</sup>Centre for Systems Neuroscience, Hannover, Germany, <sup>d</sup>Department of Neurochemistry and Molecular Biology, Leibniz-Institute for Neurobiology, Magdeburg, Germany.

<sup>1</sup>Both authors contributed equally.

## Introduction

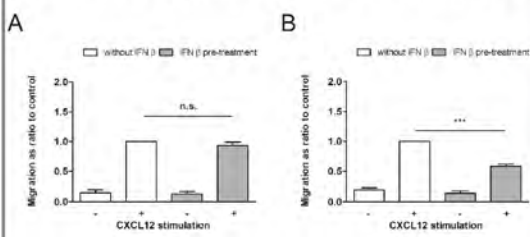
- The migration of activated autoreactive leukocytes into central nervous system is a key event leading to demyelination in multiple sclerosis (MS).
- Beta-interferons (IFN  $\beta$ ) are an effective treatment of MS by reducing the relapse rate.
- IFN  $\beta$  can reduce migration of human monocytes that were stimulated with the chemokine CXCL12.<sup>1</sup>
- CXCL12 signaling acts via its receptor CXCR4 resulting in T cell chemotaxis. *in vitro* application of IFN  $\beta$  can inhibit CXCL12-mediated leukocyte migration.<sup>2</sup>

## Methods

- Blood samples were obtained from healthy individuals or patients with relapsing-remitting MS.
- T cells were isolated from peripheral blood mononuclear cells by negative selection using a cell isolation kit.
- Purified human T cells were pre-treated with 1000 (IU/ml) IFN  $\beta$ -1b for 1, 20 or 24 hours before stimulation with 10 nM CXCL12.
- Transwell migration assays were performed to identify IFN  $\beta$  effects.
- To identify changes in CXCR4-dependent signaling events after IFN  $\beta$ -1b treatment cell lysates were blotted with antibodies against pSTAT1, pZAP70, pAKT or pERK1/2 to reveal the involved pathways.
- Changes in CXCR4 surface expression after IFN  $\beta$ -1b pre-treatment were identified using flow cytometry.
- Changes in CXCR4 intracellular expression were analyzed after IFN  $\beta$ -1b pre-treatment by RT-PCR.

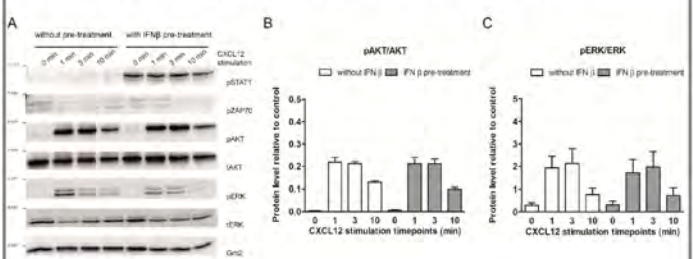
## Results

### Interferon $\beta$ -1b inhibits CXCL12-dependent migration of T cells after exposure for 20 h, but not after 1 h.



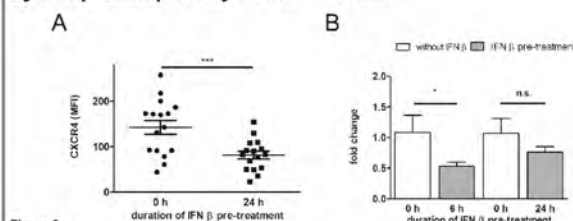
**Figure 1**  
T cells were isolated from healthy individuals and pre-treated with IFN  $\beta$ -1b (1000 IU/ml) for 1 hour (A: N=6) or 20 hours (B: N=17). T cell transmigration across an artificial barrier in response to CXCL12 stimulation (10 nM) was determined as described in literature.<sup>3</sup> Data are presented as migration of cells relative to the stimulated control (+CXCL12, without IFN  $\beta$ -1b). (Repeated measures ANOVA, Bonferroni's multiple comparison, \*\*\* $p$ <0.0001, n.s.: not significant).

### Interferon $\beta$ -1b pre-treatment for 24 hours does not affect CXCL12-dependent signaling in primary human T cells *ex vivo*.



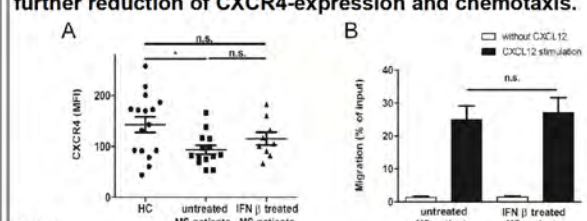
**Figure 2**  
(A) Cells were incubated with or without IFN  $\beta$  (1000 IU/ml) for 24 hours and were stimulated with CXCL12 for the time indicated, and lysates blotted with the corresponding antibodies.  
(B) Summary of 9 independent experiments as in A. (C) Summary of 3 independent experiments as in A.  
Repeated measures ANOVA showed no significant differences between untreated or IFN  $\beta$ -1b pre-treated CXCL12 stimulations.

### Surface expression (A) and mRNA (B) of CXCR4 is reduced by IFN $\beta$ -1b in primary human T cells.



**Figure 3**  
(A) Peripheral blood T cell preparations obtained from healthy individuals (N=16) were pre-treated *in vitro* for 24 h with IFN  $\beta$ -1b. Cells were stained with CD3/CXCR4 antibodies, and the mean fluorescence intensity (MFI) was determined by flow cytometry (Paired Student's t-test, \*\*\* $p$ <0.0001).  
(B) The change of mRNA expression of chemokine receptor CXCR4 from healthy probands (N=4) after IFN  $\beta$ -1b pre-treatment of either 0 or 24 hours is shown. Significant differences between untreated or IFN  $\beta$ -1b pre-treated samples for the duration of pre-treatment was calculated (Nonparametric Mann-Whitney test, \* $p$ <0.05, n.s.: not significant).

### Untreated MS patients show reduced CXCR4-surface expression. IFN $\beta$ -1b exposure *in vivo* does not lead to a further reduction of CXCR4-expression and chemotaxis.



**Figure 4**  
(A) T cells obtained from healthy controls (HC, N=16), untreated MS patients (N=14) or Betaferon-treated MS patients (N=9) were cultured without IFN  $\beta$ . Cells were stained with CD3/CXCR4 antibodies, the MFI is determined (One-way ANOVA, Bonferroni's multiple comparison test, \* $p$ <0.05, n.s.: not significant).  
(B) T cells were isolated from untreated MS patients (N=15) or Betaferon-treated MS patients (N=9). T cell transmigration in response to CXCL12 stimulation was determined. Data are presented as percentage of migration to the initial numbers of cells (One-way ANOVA, n.s.: not significant).

## Conclusion

IFN  $\beta$  can inhibit CXCR4-dependent chemotaxis of primary human T cells. We found also that IFN  $\beta$  reduced CXCR4 surface expression by  $41.8 \pm 2.7\%$  in T cells of healthy controls. *In vitro* findings suggest a potential role of CXCL12-stimulation to induce the activation of signal molecules. However, CXCL12-stimulation experiments did not lead to a reduction of ZAP70, ERK1/2 or AKT phosphorylation after IFN  $\beta$ -1b pre-treatment. Untreated MS patients showed a lower expression of CXCR4-surface expression. *In vivo* there was no additional reduction of CXCR4 surface expression in IFN  $\beta$ -1b treated patients and no reduction in CXCL12-dependent chemotaxis. Three possible explanations are discussed:

- 1) effective IFN  $\beta$  dose not reached *in vivo*,
- 2) complex *in vivo* effects via other cells that are affected by IFN  $\beta$  and modulate CXCR4 expression on T cell (e.g. monocytes and their mediators),
- 3) short term versus stable effects of IFN  $\beta$ .

## References

- (1) Tran et al., 2010 Interferon- $\beta$  Induces the Expression of RGS1 a Negative Regulator of G-Protein Signaling. *International Journal of Cell Biology*, Article ID 529376, 1-12.
- (2) Lou et al., 1999 Interferon- $\beta$  Inhibits Activated Leukocyte Migration through Human Brain Microvascular Endothelial Cell Monolayer. *Laboratory Investigation*, 79: 1015-25.
- (3) Posevitz-Fejfar et al., 2008 A Displaced PAG Enhances Proximal Signaling and SDF-1-Induced T Cell Migration. *European Journal of Immunology*, 38(11):250-9.

Hannover Medical School  
Department of Neurology  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
sabine.lindquist@medien-kliniken.de

gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

## **Dr. med. Sabine Lindquist, PhD**

Familienstand    verheiratet, drei Kinder

### **Interessenschwerpunkt**

Therapeutische Beeinflussung der Funktion des Chemokinrezeptors CXCR4 im Kontext der Multiplen Sklerose



### **Kurzlebenslauf**

2010 – 2012    Fachärztin, Klinik für Neurologie, MHH

seit 2013        Oberärztin am Neurologischen Rehabilitationszentrum Magdeburg

seit 2012        wissenschaftliche Betreuung von Tanja Wostradowski

## **Tanja Wostradowski, PhD Student**

seit 02/2012    naturwissenschaftliche Doktorandin, Abteilung Klinische Neuroimmunologie, Klinik für Neurologie, MHH

PD Dr. rer. nat. Maren Luchtefeld  
Klinik für Kardiologie und Angiologie Universität  
Marburg AG Schieffer

MHH  
Medizinische Hochschule  
Hannover

# The release of gp130 dependent factors leads to an activation of different pathways of the innate immune response

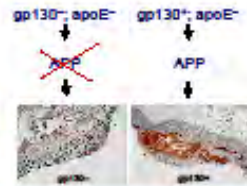
gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

M Luchtefeld<sup>1</sup>, E.P. Bogalla<sup>2</sup>, C. Preuss<sup>3</sup>, A. Sotgiu<sup>4</sup>, S. Ripstein<sup>5</sup>, W. Müller<sup>6</sup>, M. Stoff, B. Schieffler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie; <sup>2</sup>Leibniz-Institut für Arterioskleroseforschung, Münster; <sup>3</sup>Genetische Epidemiologie vasculärer Erkrankungen; <sup>4</sup>Faculty of Life Sciences, University of Manchester, UK

## Introduction:

Atherosclerosis as chronic inflammatory disease of the vessel wall is associated with enhanced levels of acute phase proteins (APP), such as C-reactive protein (C-RP) or serum amyloid A (SAA). These APPs are inflammatory markers associated with cardiovascular events. We recently demonstrated that a conditional gp130 knockout in hepatocytes results in reduced atherosclerotic plaque development in atherosclerosis prone apoE<sup>-/-</sup> mice. Moreover, we observed in two large study samples that a single genetic variation (SNP) within in the human gp130 homolog named IL6ST is associated with CAD. Using whole genome gene expression analysis we aimed to identify further gp130-dependent genes, which may play a crucial role as markers or mediators for atherosclerotic plaque development.



## Question:

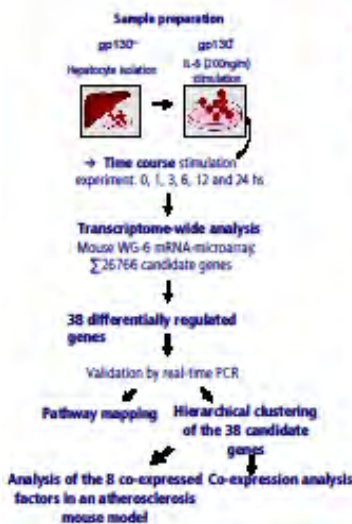
Are there other gp130 dependent markers or mediators apart from SAA ?  
Are the gp130 dependent genes involved in the same underlying network ?

## Methods:



> A part of the gp130 gene is flanked by loxP sites. The transgene cre-loxPase (Cre) is under the control of the albumin promoter.  
> Activation of the albumin promoter induces the deletion of this part of the gp130 gene by induction of Cre expression.

### Workflow

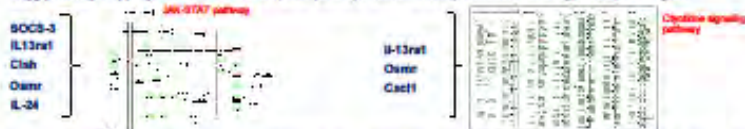


## Summary:

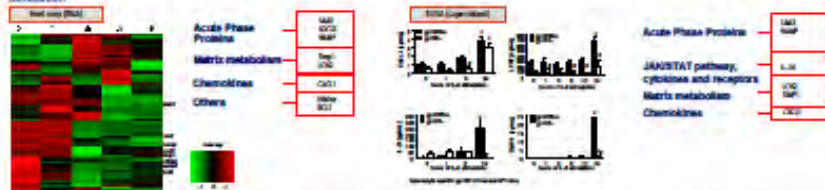
Microarray studies and q-PCR validation identified several differentially expressed gp130-regulated genes in mice hepatocytes, which among others are associated with JAK/STAT signaling pathway. This pathway play an important role in the inflammatory response leading to atherosclerosis. Co-expression analysis identified 7 genes which are highly co-expressed and could be found in the same biological network.

## Results:

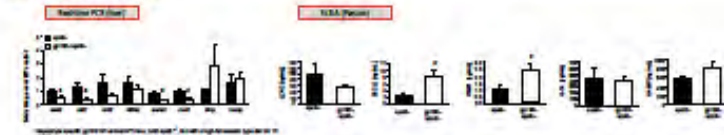
Kegg pathway mapping showed that there are specific pathways, which are closely associated with the gp130 dependent genes



Hierarchical clustering of the 38 genes revealed that 8 gp130 dependent genes show a coordinated response to IL-6 stimulation. Elicits with supernatants of IL-6 stimulated hepatocytes showed that the differential regulation observed at the gene level can also be seen on the soluble factors of certain genes (e.g. LCN2)



An investigation of the disease specific implications of the differential regulation on an atherosclerosis model, showed reduced levels of LCN2 in gp130 KO mice compared to a WT mice



Co-expression network analysis showed that 7 of the 8 clustered gp130 dependent genes are part of a distinct co-expression module, pointing to a link between the gp130-dependent acute phase reaction and other inflammatory processes



## Conclusion:

> IL-6 stimulation of the hepatocytes coupled with whole genome gene expression analysis identified new candidate genes which may play an essential role as markers or mediators of atherosclerosis. Especially LCN2 can be a potential biomarker for atherosclerosis, since LCN2 mRNA- and plasma levels were reduced in gp130-deficient mice compared to apoE<sup>-/-</sup> mice following feeding a western-type diet.  
> Co-expression analysis revealed a potential link between gp130 mediated signaling and the activator of different inflammatory reactions such as the complement system (C3, Irf) and the innate immune response (myd88, IL-6, CD14). This shows that a combination of several co-regulated factors influence the interplay between the innate immune system and chronic inflammation, which in turn has a considerable impact on the development of atherosclerosis. Luchtefeld et al., PLoS One 2011 May 4;6(5):e19407

## Prospects:

To further investigate the role of LCN2 as a potential biomarker, we will measure LCN2 levels in the plasma of CAD patients and will compare to control group.

The role of the soluble factors as mediators of inflammatory processes is still under investigation.

Bogalla, Schwaiblmair, Metzner, Grottel, Schieffler, Luchtefeld. Lipocalin (LCN2) mediates pro-atherosclerotic processes and is elevated in patients with coronary disease. 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Interventionelle und Elektrophysiologie, 23.-26. April 2014, München

## PD Dr. rer. nat. Maren Luchtefeld

Maren Luchtefeld, née Wagner  
Date of birth January 28th, 1968  
Place of birth Hannover, Germany



### Education

12/2012 Post doctoral thesis (habilitation). Title: „Identification of proatherosclerotic factors and cells in atherogenesis as potential targets for therapeutically interventions “

### Work Experience

since 10/2012 Post doctoral fellowship in the group of Prof. Bernhard Schieffer, Clinic for Cardiology, Phillips University Marburg  
09/2011 – 09/2012 Lab leader of the group of Prof. Bernhard Schieffer, Clinic for Cardiology and Angiology, MHH, Hannover  
07/2002 – 08/2011 Post doctoral fellowship in the group of Prof. Bernhard Schieffer, Clinic for Cardiology and Angiology, MHH, Hannover

### Fundings

04/2010 – 04/2011 Funding for the postdoctoral qualification of female scientists: Funding program of the MHH for female scientists. Theme: “Identification of gp130-dependent factors and characterization of their impact in atherogenesis”: 37.000 Euro

### Grants

01/2012 – 12/2013 Abbott Adalimumab in atherosclerosis: Targeting myeloid cells by as the intersection between RA-progression and atherosclerotic plaque development together with Prof. Bernhard Schieffer: 155.000 \$

### Publikationen

1. **Luchtefeld M**#, Preuss C#, Rühle F, Bogalle EP, Sietmann A, Figura S, Müller W, Grote K, Schieffer B\*, Stoll M\*. Gp130-dependent release of acute phase proteins is linked to the activation of innate immune signaling pathways. PlosOne. 2011 May 4;6(5):e19427. #co-contributing first authors, \*co-contributing senior authors
2. **Luchtefeld M**, Grothusen C, Gagalick A, Jagavelu K, Schuett H, Tietge UJF, Pabst O, K. Grote, Drexler H, Förster R, Schieffer B. Chemokine receptor 7 knockout prevents atherosclerotic plaque development. Circulation. 2010 Oct 19;122(16):1621-1628
3. **Luchtefeld M**, Schunkert H, Stoll M, Selle T, Lorier R, Grote K, Sagebiel C, Jagavelu K, Tietge UJF, Aßmus U, Streetz K, Hengstenberg C, Fischer M, Mayer B, Maresso K, El Mokhtari NE, Schreiber S, Müller W, Bavendiek U, Grothusen C, Drexler H, Trautwein C, Brockel U\*, Schieffer B\*; \*co-contributing senior authors. Signal Transducer of Inflammation gp130 Modulates Atherosclerosis in Mice and Man. J Exp Med. 2007 Aug 6;204(8):1935-1944
4. **Luchtefeld M**, Bandlow N, Tietge UJF, Grote K, Pfeilschifter J, Kaszkin M, Beck S, Drexler H, Schieffer B, Angiotensin II type 1-receptor antagonism prevents type IIA secretory phospholipase A2-dependent lipid peroxidation. Atherosclerosis. 2007 Sep;194(1):62-70
5. Schieffer B, **Luchtefeld M**, Braun S, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Drexler H. Role of NAD(P)H oxidase in angiotensin II-induced JAK/STAT signaling and cytokine induction. Circ Res. 2000;87:1195-1201



**INTRODUCTION**

Composite cements cover widespread indications in dentistry, for example the cementation of crowns and bridges, inlays or posts. Factors like the thickness of a restoration or its translucency influence the polymerization of composite cements. The aim of this study was to evaluate the influence of different curing modes and a new ceramic pre-treatment on the micro-tensile bond strength ( $\mu$ TBS) of composite cements.

**METHODOLOGY**

Feldspathic ceramic blocks (Vitablocs Mark II for CEREC, Vita) were luted to flat bur-cut dentin surfaces using three self-etch composite cements (Nexus 3 (NX3) using Optibond XTR, Kerr; RelyX Ultimate (RXU) using Scotchbond Universal (SBU), 3M ESPE; Panavia F2.0 (PAF) using ED Primer II, Kuraray). Experimental groups included different modes of curing and different ceramic pre-treatments: 5% HF (IPS ceramic Etching Gel) + silane (S; Monobond Plus) + Heliobond (HB, all Ivoclar-Vivadent) or HF+SBU. After storage (groups LL, LA, AL and AA: 7 days in water; group AA\*: 100% humidity for 24h and 6 days in water, all at 37 °C) 1x1 mm ceramic-dentin sticks were prepared to determine the immediate  $\mu$ TBS. Statistical analyses was performed with 1-way-ANOVA and Tukey multiple comparisons.

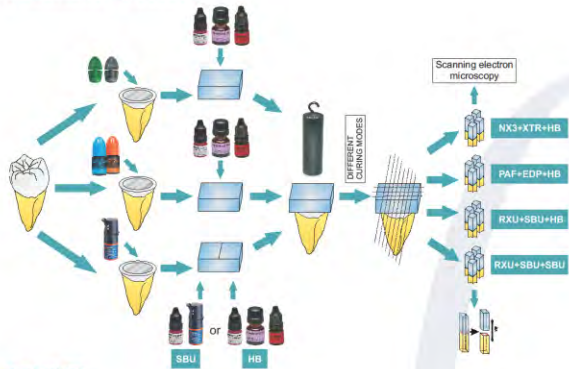
**Materials**



**Curing methods**

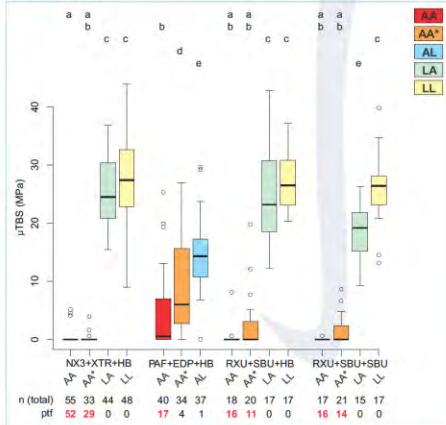


**Cementation procedure**

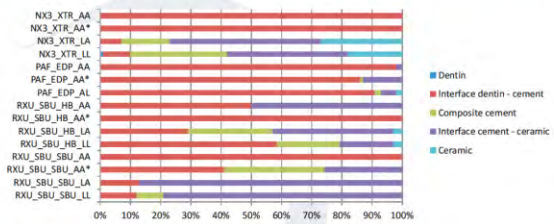


**RESULTS**

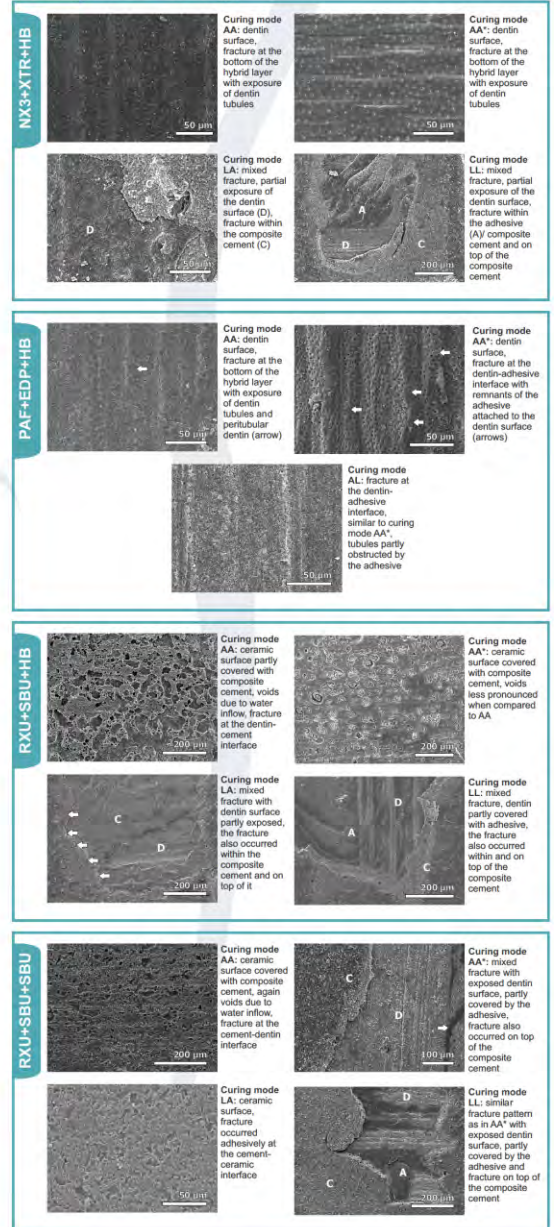
**Microtensile bond strength**



**Fracture analyses**



**Scanning electron microscopy**

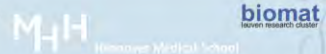


**CONCLUSION**

- Light-curing of the composite cement was not decisive when the ceramic was pre-treated with HF+S+HB
- Ceramic pre-treatment with SBU decreased the immediate  $\mu$ TBS when the cement was not light-cured
- Auto-curing led to the significantly lowest  $\mu$ TBS and resulted in numerous pre-testing failures



This study was supported by the EPCD Scientific Foundation



Luehrs.Ann-Katrin@mh-hannover.de

## PD Dr. med. dent. Anne-Katrin Lührs

Name PD Dr. Anne-Katrin Lührs, geb. Ropers  
Geburtsdatum/-ort 4. Oktober 1977, Cuxhaven  
Familienstand verheiratet, ein Kind (2013)



### Studium

1997 – 2002 Studium der Zahnheilkunde, MHH  
Oktober 2002 Staatsexamen

### Beruflicher Werdegang

seit November 2002 Wissenschaftliche Mitarbeiterin an der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, MHH (Direktor: Prof. Dr. W. Geurtsen)  
April 2005 Promotion in der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, MHH (Direktor: Prof. Dr. W. Geurtsen), Thema: Zytotoxische Effekte von Metallionen und Bakterientoxinen auf 3T3-Fibroblasten und primäre humane Gingivafibroblasten (Note: magna cum laude)  
November 2005 Oberärztin  
seit 05/2011 Spezialistin für restaurative Zahnerhaltung (präventiv und restaurativ) der DGZ  
Februar 2011 – Mai 2012 Forschungsaufenthalt an der Katholieke Universiteit Leuven, Belgien, BIOMAT Leuven Research Cluster (Prof. Bart Van Meerbeek)  
Oktober 2014 Venia legendi: Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

### Publikationen

1. **Lührs AK**, Guhr S, Schilke R, Borchers L, Geurtsen W, Günay H. Shear bond strength of self-etch adhesives to enamel with additional phosphoric acid etching. *Oper Dent* 2008;33:155-62
2. **Lührs AK**, Guhr S, Günay H, Geurtsen W. Shear bond strength of self-adhesive resins compared to resin cements with etch and rinse adhesives to enamel and dentin in vitro. *Clin Oral Investig* 2010;14:193-9
3. **Lührs AK**, De Muck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Does inhibition of proteolytic activity improve adhesive luting? *Eur J Oral Sci* 2013;121:121-31
4. **Lührs AK**, Pongprueksa P, De Munck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Curing mode affects bond strength of adhesively luted composite CAD/CAM restorations to dentin. *Dent Mater* DOI 10.1016/j.dental.2013.11.016, accepted for publication 28 Nov 2013
5. **Lührs AK**, De Muck J, Geurtsen W, Van Meerbeek B. Composite cements benefit from light-curing. *Dent Mater* DOI 10.1016/j.dental.2013.11.012, accepted for publication 28 Nov 2013



## Immunotherapy of virus-associated complications after transplantation

\*gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

B Maecker-Kolhoff<sup>\*1,2</sup>, R Schultze-Florey<sup>1,2</sup>, N Wilsdorf<sup>1,2</sup>, S Tischer<sup>2,3</sup>, U Köhl<sup>2,4</sup>, B Eiz-Vesper<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatric Haematology and Oncology, Hannover Medical School  
<sup>2</sup>Integrated Research and Treatment Center Transplantation (IFB-Tx, Hannover)  
<sup>3</sup>Institute for Transfusion Medicine, Hannover Medical School  
<sup>4</sup>Institute of Cellular Therapeutics and GMP Development Unit, Hannover Medical School

### Introduction

Epstein-Barr virus- (EBV-)associated post-transplant lymphoproliferative disorders (PTLD) represent severe complications of immunosuppressive therapy after organ transplantation. In contrast to *de novo* lymphomas PTLD patients are likely to respond to immuno-modulatory interventions (reduction of immunosuppression, antibody treatment, adoptive cellular immunotherapy). We conducted a multi-center prospective trial of sequential response-adapted treatment with an anti-CD20 antibody and moderate chemotherapy in pediatric PTLD patients (figure 1). The majority of patients responded to treatment with an overall survival of 85% at 2 years. Patients with relapse, resistant disease and / or ineligibility to intensive chemotherapy may benefit from transfer of EBV-specific immunity from healthy donors. The purpose of this project was to monitor EBV-specific T-cell responses in PTLD patients and to establish T-cell production under good manufacturing (GMP) conditions for use in clinical trials.

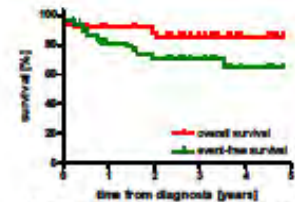


Figure 1: Survival of paediatric PTLD patients treated with Rituximab +/- chemo (Interim results from trial Ped-PTLD Pilot 2005).  
 # Maecker-Kolhoff C Eiz et al., manuscript in preparation

### Results

#### EBV-specific T cells at time of PTLD diagnosis

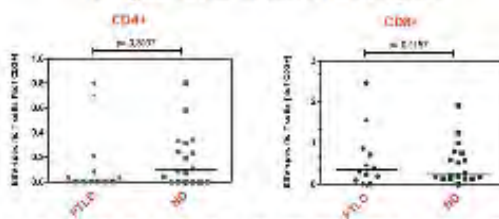


Figure 2: EBV-specific T cells of 12 pediatric PTLD patients at time of first diagnosis and 18 healthy controls measured by intracellular interferon-g production after stimulation with autologous lymphoblastoid cell lines.  
 a) CD4+ EBV-specific T cells  
 b) CD8+ EBV-specific T cells

#### EBV-specific T cells increase during Rituximab treatment

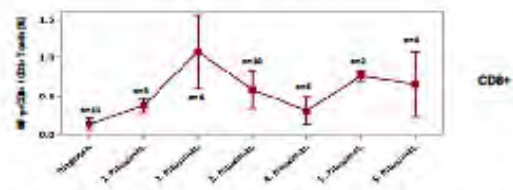


Figure 3: EBV-specific T cells in pediatric PTLD patients during rituximab-therapy. Every datapoint reflects the median +/- standard deviation from 3 to 11 patients. Data reflect CD8+ T-cells, similar results were obtained for CD4+ T-cells.

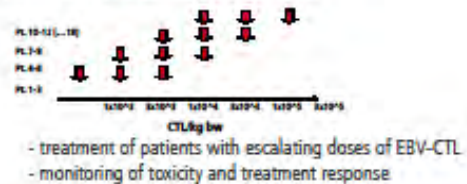
# Wilsdorf, # Maecker-Kolhoff et al., Transplantation 2013

### Current work

#### A) Production of EBV-specific CTL from HLA-matched healthy donors\*



#### B) Preparation of a clinical phase I/II study



### Perspectives

The project is likely to result in a quickly available, well tolerated and effective treatment for EBV-associated PTLD. The results will be transferred to other viral complications after organ and stem cell transplantation (adenovirus-, cytomegalovirus-, HHV6-infections). There use may be exploited in first line therapy as well as EBV-associated *de novo* malignancies.

### Research support

- Habilitationsförderprogramm für Wissenschaftlerinnen an der MHH
- Verein für krebskranke Kinder Hannover e.V.





## PD Dr. med. Britta Maecker-Kolhoff

Als Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin arbeite ich nach einem mehrjährigen Aufenthalt in den USA seit 2002 in der Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie der MHH. Virus-assoziierte Komplikationen nach Stammzell- oder Organtransplantation im Kindesalter sind der Schwerpunkt meines wissenschaftlichen Interesses. Seit 2003 habe ich ein nationales Register für die Erfassung von Virus-assoziierten Lymphomen nach Organtransplantation (Post-Transplantations Lymphoproliferative Erkrankungen, PTLD) aufgebaut und die Leitung der damit assoziierten interdisziplinären Studiengruppe Ped-PTLD seit 2010 übernommen. Diese führt Studien zur Therapieoptimierung und zum besseren Verständnis der PTLD im Kindes- und Jugendalter durch. In der eigenen Arbeitsgruppe charakterisieren wir die Immunantwort gegen virale Strukturen bei PTLD-Patienten und Patienten nach Stammzelltransplantation. Die Förderung aus dem Habilitationsförderprogramm für Wissenschaftlerinnen an der MHH hat mir



den beruflichen Wiedereinstieg nach der Geburt meines Sohnes 2008 erleichtert. Neben der bereits etablierten klinischen Erforschung der PTLD im Kindesalter begann ich in Kooperation mit Frau Prof'in Eiz-Vesper im Institut für Transfusionsmedizin der MHH Strategien für eine zelluläre Immuntherapie der PTLD zu entwickeln. Eine Ursache der PTLD-Entstehung ist eine durch Immunsuppression unzureichende zelluläre Immunantwort gegen das PTLD-assoziierte Epstein-Barr Virus (EBV). Daher sollen T-Zellen, die gegen EBV gerichtet sind, von passenden gesunden Spendern aufgereinigt und den PTLD Patienten übertragen werden. Eine klinische Studie dazu ist derzeit in der Entwicklung. Parallel entwickeln wir in Zusammenarbeit mit Frau Prof'in Eiz-Vesper und Frau Prof'in Köhl zelltherapeutische Strategien für andere Viruserkrankungen nach Transplantation. Die Arbeiten sind u.a. eingebettet in das vom BMBF geförderte „Integrierte Forschungs- und Behandlungszentrum Transplantation (IFB-Tx)“. Im Jahr 2009 erhielt ich die Lehrbefugnis für das Fach Kinderheilkunde und Jugendmedizin. Ich habe inzwischen zwei Kinder, die beide die Kindertagesstätte der MHH besuchen.

### Publikationen

1. Mynarek M, Ganzenmueller T, Müller-Heine A, Mielke C, Gonnermann A, Beier R, Sauer M, Eiz-Vesper B, Kohstall U, Sykora KW, Heim A and **Maecker-Kolhoff B**: Patient, virus, and treatment-related risk factors in pediatric adenovirus infection after stem cell transplantation: results of a routine monitoring program. *Biol Blood Marr Transplant* 20(2): 250-6, 2014
2. Schober T, Framke T, Kreipe H, Schulz TF, Großhennig A, Hussein K, Baumann U, Pape U, Schubert S, Wingen A-M, Jack T, Koch A, Klein C, **Maecker-Kolhoff B**: Characteristics of early and late PTLD development in pediatric solid organ transplant recipients. *Transplantation* 95(1):240-246, 2013
3. Wilsdorf N, Eiz-Vesper B, Henke-Gendo C, Diestelhorst J, Oschlies I, Hussein K, Pape L, Baumann U, Tönshoff B, Pohl M, Höcker B, Wingen A-M, Klapper W, Kreipe H, Schulz TF, Klein C, **Maecker-Kolhoff B**: EBV-specific T cell immunity in pediatric solid organ graft recipients with post-transplant lymphoproliferative disease. *Transplantation* 95(1):247-255, 2013
4. Schiffer L, Henke-Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, **Maecker-Kolhoff B**: CXCL13 as a novel marker for diagnosis and disease monitoring in pediatric PTLD. *Am J Transplant* 12(6):1610-7, 2012
5. **Maecker B**, Jack T, Zimmermann M, Abdul-Khaliq H, Burdelski M, Fuchs A, Hoyer P, Köpf S, Krämer U, Laube GF, Müller-Wiefel DE, Netz H, Pohl M, Tönshoff B, Wagner HJ, Wallot M, Welte K, Melter M, Offner G, Klein C for the PED-PTLD study group: CNS or bone marrow involvement as risk factors for poor survival in posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD) in children after solid organ transplantation. *J Clin Oncol*, 25(31), 4902-4908, 2007



# Human neonatal B cell subpopulations are intrinsically immature

Stephanie Glaesener and Almut Meyer-Bahlburg  
 Pediatric Pneumology, Allergy and Neonatology, Hannover Medical School, Germany

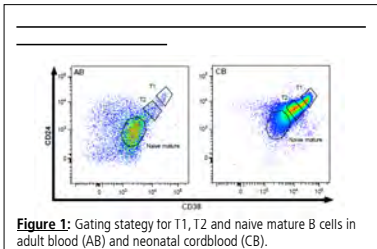
## Introduction and objectives

B cells are central players during humoral immune responses by producing highly specific antibodies. Neonatal life is characterized by heightened sensitivity to infectious agents caused by an immature immune system. Respectively, the neonatal B cell compartment fails memory B cells and consists mainly out of transitional 1 (T1) and 2 (T2) and few naive mature B cells. Continuate we hypothesize that this immaturity could be founded by the B cell compartment composition or by intrinsically immature B cell subpopulations. Therefore, we performed a phenotypic and functional characterization of B cell subpopulations of human cord blood and peripheral adult blood.

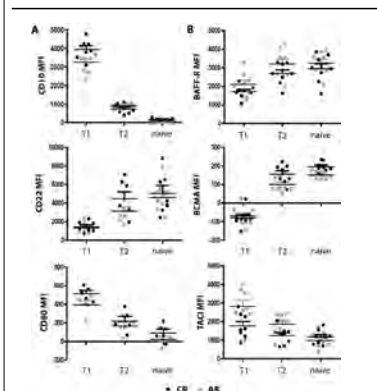
## Methods

T1, T2 and naive mature CD19<sup>+</sup> B cells of adults (AB) and neonates (CB) were gated by the expression of CD24 and CD38 and further characterized regarding maturity and activation status by using multicolor flow cytometry. Cell cycle analysis *ex vivo* was performed by staining with DAPI and PyroninY. Analysis of B cell receptor functionality was investigated using Ca-Flux assay with Indo-1 after stimulation with anti-IgM (20 µg/ml). Stimulation assays for induction of proliferation, differentiation and immunoglobuline production were performed with sorted B cells over 5 days. B cells were stimulated via TLR9 and BCR using CpG (5 µM) and anti-Ig (2,5 µg/ml) respectively.

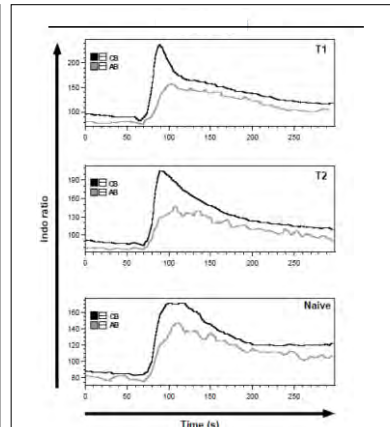
## Results



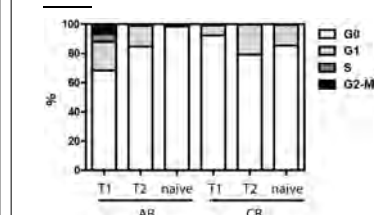
**Figure 1:** Gating strategy for T1, T2 and naive mature B cells in adult blood (AB) and neonatal cord blood (CB).



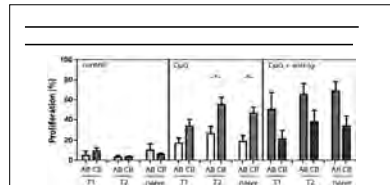
**Figure 2:** Phenotypic characterization of T1, T2 and naive mature B cells. No differences regarding (A) maturity (CD10 & CD22) and activation (CD80) markers, as well as (B) BAFF receptor levels (BAFF-R, BCMA and TACI) could be detected between AB and CB; Results are shown of at least 5 samples as mean fluorescence intensity (MFI).



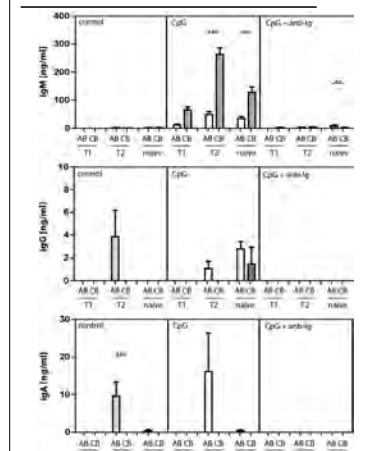
**Figure 3:** CB B cells are more active after stimulation via the BCR (anti-IgM: 20 µg/ml) as shown with Ca-Flux measurement. Addition of anti-IgM at time point 70 sec.



**Figure 4:** Cell cycle analysis of AB and CB *ex vivo*



**Figure 5:** Proliferation after stimulation via TLR9 (CpG) and/or BCR (anti-Ig) after 5 days of incubation measured with CFSE staining in AB and CB (5 experiments each).



**Figure 6:** Antibody production measured by ELISA after stimulation via TLR9 and/or BCR after 5 days of incubation.

## Summary

- Phenotypical analysis revealed no significant differences between adult and neonatal B cell subpopulation in regard to maturity and activation status.
- Neonatal B cells showed an increased Ca-Flux after stimulation via the B cell receptor (BCR) compared to adult B cells.
- T2 and naive mature B cells of neonates are to a higher percentage in G1 phase of cell cycle than the corresponding cells in adults.
- Neonatal B cell subpopulations show progressed cell cycle entry and produce significantly more IgM in response to TLR9 stimulation, whereas only adult B cells are able to class switch to IgA.
- Combined stimulation via TLR9 and BCR results in a higher proliferation rate in adult B cell subpopulations compared to the neonatal counterparts and the disability to produce immunoglobulins.

**Acknowledgments** This research project is supported by the German Research Foundation (DFG ME2709/2-1) and a scholarship for female scientists at Hannover Medical School 2009 (Habilitationförderung)

MHH  
 Pädiatrische Pneumologie & Neonatologie OE 6710  
 Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover  
[Glaesener.Stephanie@mh-hannover.de](mailto:Glaesener.Stephanie@mh-hannover.de)  
[www.mh-hannover.de](http://www.mh-hannover.de)

## PD Dr. med. Almut Meyer-Bahlburg

Geburtsdatum/-ort 14. April 1971, Hamburg

### Beruflicher Werdegang

08/2003 – 10/2008 Post-doctoral research fellow im Department of Pediatrics, University of Washington, und Seattle Children's, USA

seit 11/2008 Fachärztin für Kinderheilkunde, Zusatzausbildung pädiatrische Rheumatologie, MHH

03/2013 Habilitation: „Untersuchung des Einflusses einer veränderten Genexpression auf die Entwicklung und Funktion von B-Zellen in Hinblick auf Immundefekte und Autoimmunität“. Venia legendi für das Fach Pädiatrie

08/2014 Abschluss Weiterbildung Pädiatrische Rheumatologie



### Publikationen

1. Glaesener S, Quách TD, Onken N, Weller F, Dressler F, Huppertz HI, Thon A, **Meyer-Bahlburg A**: Distinct Effect of Methotrexat and Etanercept on the B Cell Compartment in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jun 6. [Epub ahead of print]
2. Becker-Herman S\*, **Meyer-Bahlburg A\***, Schwartz MA\*, Jackson S, Hudkins KL, Liu C, Sather BD, Khim S, Liggitt D, Song W, Silverman GJ, Alpers CE, Rawlings DJ: WASp Deficient B Cells Play a Critical, Cell Intrinsic Role in Triggering Autoimmunity. \* equal contribution. *J Exp Med* 2011; 26;208:2033-42
3. **Meyer-Bahlburg A**, Becker-Herman S, Humblet-Baron S, Khim S, Weber M., Bouma G., Thrasher AJ, Batista FD, Rawlings DJ. Wiskott-Aldrich Syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis. *Blood* 2008;112:4158-69
4. **Meyer-Bahlburg A**, Andrews SF, Yu KO, Porcelli SA, Rawlings DJ: Characterization of a late transitional B cell population highly sensitive to BAFF-mediated homeostatic proliferation. *J Exp Med.* 2008;205:155-168
5. **Meyer-Bahlburg A**, Khim S, Rawlings DJ. B cell intrinsic TLR signals amplify but are not required for humoral immunity. *J Exp Med.* 2007;204:3095-3101

**Vollständige Epithelialisierung und verzögerte zelluläre Penetration von Strattece™ im Vergleich zu humaner de-epithelialisierter Dermis**

Ursula Mirastschky, Corinna Kerzel, Reinhold Schmalz, Sarah Strauß, Karl Breuing, Prof. Dr. P. M. Vogt  
 Klinik für Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Klinikum Bremen-Mitte, Bremen; Klinik für Plastische, Haut- und Wiederherstellungschirurgie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover; Klinik für Senologie / Brust-Zentrum, Klinikum Essen-Mitte Essing, Hospitem Stiftung/Kooperativität GmbH, Essen

**Einleitung**

Lokaler und freier Gewebetransfer ist das Mittel der Wahl für den plastisch-chirurgischen Deckverschluss. Falls die Möglichkeiten eines autologen Gewebetransfers nicht gegeben sind, z.B. bei großflächigen Wunden oder Verbrennungen, wären dermale Hautersatzmaterialien zum Deckverschluss und als Matrix für epitheliale Zellen eine mögliche Alternative. Ziel dieser Studie war es, das epitheliale Migrationsverhalten von Zellen aus humanen Matrizenplattieren mit von Keratinozyten und Fibrozyten generierten Modulkulturen auf Strattece™ (Strattece™) im Vergleich zu humaner de-epithelialisierter Dermis (DED) und Matriderm™ zu untersuchen.

**Resultate**

Zelluläre Migration sowohl von Spalthautexplantaten als auch von primären Hautzellen und Zelllinien war auf Strattece™ im Vergleich zum DED reduziert, was sich anhand der in vivo Fluoreszenz gut darstellen ließ (Abb. 1, 2). Während der Beobachtungszeit erfolgte eine vollständige Epithelialisierung der xenogenen Matrix. Auf Matriderm™ war so gut wie keine horizontale Migration von Zellen nachzuweisen mit ausschließlich vertikaler Penetration der Matrix (Abb. 1, 3). Die Verteilungsmuster der neu ausgewachsenen Zellen unterschieden sich signifikant ( $***p<0,0005$ ) zwischen den einzelnen Matrices. Hinsichtlich Zellproliferation (Ki67), zellulärer Apoptosis (Caspase-3) und epithelialer Differenzierung (Keratin 14) ließen sich keine Unterschiede zwischen den Matrices feststellen. Das Basalmembranprotein Kollagen Typ IV konnte unter neu gebildetem Epithel auf DED und Strattece, nicht aber auf Matriderm nachgewiesen werden (Abb. 4). Ebenso läßt sich die epidermale Oberfläche der humanen DED durch unvollständig entfernte Basalmembranreste positiv für Kollagen Typ IV an (Abb. 4). Große Unterschiede gab es bezüglich der Oberflächenstruktur der verschiedenen Matrices im Rasterelektronenmikroskop. Während Strattece eine eher flache Oberfläche aufwies, konnte man Poren am dermoepidermalen Übergang des DED nachweisen. Tiefe Krater mit rauer, zerklüfteter Oberfläche zeichnete Matriderm aus ohne sichtbare Zellen (Abb. 5).

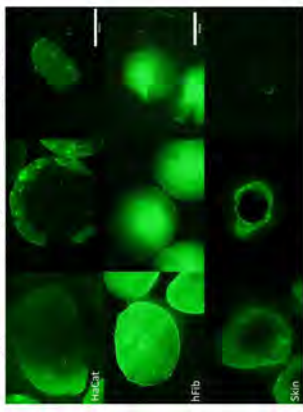


Abb. 1: Fluoreszenzdarstellung der epithelialen Migration von humanen Keratinozyten (oberhalb) und Fibrozyten (unterhalb) und Zellen aus humanen Epithelien (unterhalb) auf verschiedenen Matrices.

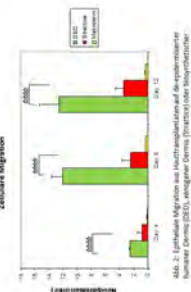


Abb. 2: Epitheliale Migration von Hautexplantaten auf die epidermale Seite von Strattece™ und humaner de-epithelialisierter Dermis (Strattece oder dermoepidermale Konjugatmatrix Matriderm™).



Abb. 5: Rasterelektronenmikroskopische Darstellung der Oberflächenstruktur der Matrizes. Matriderm™ zeigt tiefe Krater mit rauer, zerklüfteter Oberfläche. Strattece™ zeigt eine eher flache Oberfläche. DED zeigt unvollständig entfernte Basalmembranreste.



Abb. 3: Histologische Darstellung der epithelialen Migration (bei links) auf Strattece™ (rechts) und humaner de-epithelialisierter Dermis (DED) (Mitte). Strattece™ Matrix oder Matriderm™ Matrix (rechts) nach 12 Tagen in vitro (Kollagen Typ IV-Färbung, Vergrößerung 200 µM).

Abb. 4: Immunhistochemische Darstellung des Basalmembran (BM) Proteins Kollagen Typ IV (braun), strattece™ Matrix oder Matriderm™ Matrix (rechts) nach 12 Tagen in vitro (Kollagen Typ IV-Färbung, Vergrößerung 200 µM).

VON MENSCH ZU MENSCH

**Zusammenfassung**  
 Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Strattece™ ähnlich wie humane Dermis von Hautzellen in diesem Modell nicht beobachtet wurde. Mögliche Ursache für das unterschiedliche Migrationsverhalten können residuelle Basalmembranproteine oder die unterschiedliche Oberflächenstruktur sein mit einer Porengröße von 1,5 µm DED und 20-150 µm bei Matriderm. Poren waren bei Strattece kaum sichtbar, was sich in einer spindel-förmigen, flachen Morphologie der Fibroblasten widerspiegelt. In vivo Studien werden zeigen, ob sich diese xenogene Matrix als dermale Ersatz nach Verbrennungen oder bei Hautdefekten eignet.

## PD Dr. med. Dr. phil. Ursula Mirastschijski

### Beruflicher und wissenschaftlicher Werdegang

01/2009 – 12/2011	Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, MHH, Hannover
01/2010 – 06/2010	Habilitationsförderung für Wissenschaftlerinnen der MHH
18.02.2010	Fachärztin für Plastische und Ästhetische Chirurgie
11.08.2010	Habilitation mit der kumulativen Habilitationsschrift „Matrix Metalloproteinasen in der Wundheilung“, MHH
01/2012 – 06/2012	Dozentin an der internationalen Jacobs University Bremen: Thema Translational Medicine
seit 01/2012	externes Mitglied des Lehrkörpers der MHH
seit 01/2012	Plastische, Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie, Klinikum Bremen-Mitte, Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen
seit 01/2012	Oberärztin
seit 08/2012	Geschäftsführende Oberärztin
seit 10/2012	Mitglied im Kooperationszentrum Medizin (KOM), FB2, Bremen
07/2013 – 11/2015	Transfer EU Projekt an das Centre for Biomolecular Interactions, Bremen, FB2, Universität Bremen
15.01.2014	Zusatzbezeichnung Handchirurgie
29.08.2014	Einladung W2 Dr. Ausbützel Stiftungsprofessur für Wundheilung, Universität Witten-Herdecke
09/2014	Einreichung Außerplanmäßige Professur, MHH



### Wissenschaftspreise

Young Investigator Award: „Epidermal wound healing in membrane-type 1 matrix metalloproteinase“ (MT1-MMP) deficient mice“ (Joint meeting of the European Tissue Repair Society and Wound Healing Society, Baltimore, USA, 2002); Viktor von Bruns-Preis für Grundlagenforschung „Einsatzmöglichkeiten von synthetischen MMPI zur Prävention von Narbenkontrakturen“ (DGfW, Freiburg, 2010); Wissenschaftspreis (DGPRÄC, Dresden, 2010)

### Drittmittelförderung

ERC Starting Grant „Keratinocytes and Matrix metalloproteinases: driving forces of wound contraction?“ (Proposal No. 243195 – wound contraction; Call identifier: ERC-2009-StG)  
Förderer: European Research Council, Dauer: 5 Jahre (Dez. 2009 – Nov. 2014, Verlängerung bis 2015); Fördersumme: 1.299.840 €

### Publikationen

1. **Mirastschijski U**, Impola U, Karlsmark T, Agren MS, Saarialho-Kere U. Ectopic localization of matrix metalloproteinase-9 in chronic cutaneous wounds. *Hum Pathol* 2002; 33: 355-364 IF: 3,685; CI: 55
2. **Mirastschijski U**, Sander J-T, Weyand B, Rennekampff H-O. Rehabilitation of burn patients: An underestimated socio-economic burden. *Burns*. 2013 Mar;39(2):262-8. doi: 10.1016/j.burns. 2012.06.009. Epub 2012 Jul 6 IF: 1.799, CI: 1
3. **Mirastschijski U**, Sander J-T, Weyand B, Rennekampff H-O. Rehabilitation of burn patients: An underestimated socio-economic burden. *Burns*. 2013 Mar;39(2):262-8. doi: 10.1016/j.burns. 2012.06.009. Epub 2012 Jul 6 IF: 1.799, CI: 1
4. Schäfer-Nolte F, Hennecke K, Reimers K, Schnabel R, Allmeling C, Vogt PM, Kubbier JW, **Mirastschijski U**. Biomechanics and Biocompatibility of Woven Spider Silk Meshes During Remodeling in a Rodent Fascia Replacement Model. *Ann Surg*. 2013 Jul 18. [Epub ahead of print] IF: 6.326, CI: 0
5. **Mirastschijski U**, Kerzel C, Schnabel R, Strauß S, Breuing K. Complete horizontal skin cell resurfacing and delayed vertical cell infiltration into porcine reconstructive tissue matrix compared to bovine collagen matrix and human dermis. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Oct;132(4):861-9 IF: 3.5; CI: 0

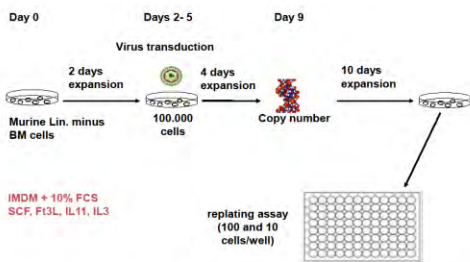
# Retroviral Insertional Mutagenesis: Genotoxicity and Gene Fishing Tool

Ute Modlich, Sabine Knöss, Michael Rothe, Gabi Paul, Susanne Wolf, Reinhard Hämmerle, Christopher Baum  
Institute of Experimental Hematology, Hannover Medical School

## Insertional mutagenesis can cause severe adverse events in gene therapy and can be quantified *in vitro*

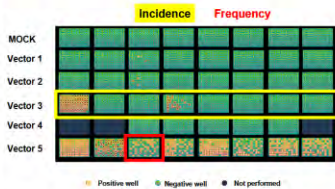
### The In Vitro Immortalisation (IVIM) Assay

Insertional activation of proto-oncogenes by integrating gene transfer vectors may cause clonal imbalance and even malignant cell transformation. We developed the *in vitro* immortalization (IVIM) assay that is based on *in vitro* replating of primary murine hematopoietic cells, to assess the genotoxic potential of integrating vectors.



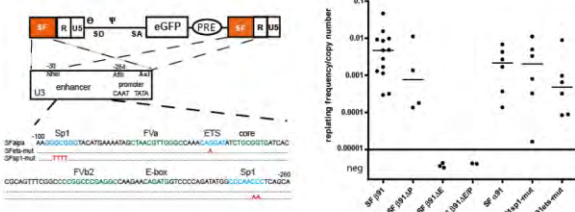
Lineage negative murine bone marrow (BM) cells are prestimulated and 100 000 cells transduced with high MOI on up to four following days. Four days after the first transduction a DNA sample is taken and the mean copy number detected by qPCR. After ten further days of expansion 100 and 10 cells per well are plated on 96 well plates. Two weeks later positive wells are counted. The replating frequency is calculated and corrected by the mean copy number detected in the mass culture 4 days after transfection.

### The IVIM Assay gives a measure of genotoxicity



The **replating frequency** is a measure of the abundance of a replating clone within the culture calculated based of Poisson's distribution („fitness“). The **incidence** measures the number of positive assays within the assays performed.

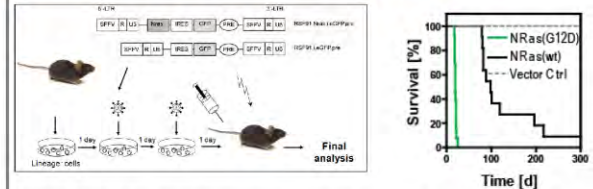
## The immortalisation of IVIM clones depends on the enhancer



Gammaretroviral LTR vectors were generated with deletions of the entire enhancer, the promoter, or both (constructs ΔE, ΔP, and ΔEP, respectively). In comparison to the parental construct, ΔP did not reduce the incidence of immortalisation but lowered the mutants' fitness. In contrast, ΔE, and accordingly also ΔEP, did not induce replating, revealing the enhancer as the primary determinant of transformation in the IVIM assay. Mutations in the Sp1 or ETS binding sites within the enhancer reduced replating frequency (SFα91ets-mut versus SFβ91 p=0.04)

## Insertional mutants can identify genes involved in regeneration or cancer

### Mouse model for NRas-induced leukemia

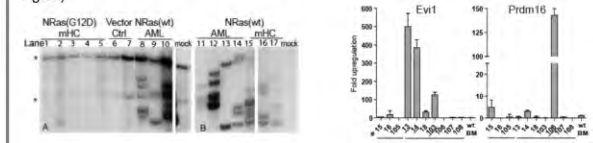


Wild-type NRas or NRas(G12D) were retrovirally expressed in wild-type murine bone marrow (BM) cells and transplanted into conditioned C57Bl/6 recipients. NRas(G12D) induced fatal disease rapidly (mHC) while NRas(wt) caused leukemia with longer latency (AML-phenotype).

### NRas induced myeloid leukemia select for clones with Evi1 and Prdm16 expression

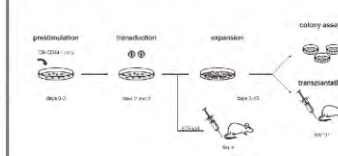
Southern blot analysis detected clonal leukemia in NRas(wt) induced leukemia, but not NRas(G12D) leukemias. (\*internal NRas signal)

qRT-PCR detected overexpression of Evi1 or Prdm16 in mice with insertions in these genes.



Insertion site analysis detected insertions in Evi1 and Prdm16 in four of the seven leukemic mice. AML = acute myeloid leukemia, mice with the respective insertions are underlined. mHC = malignant histiocytosis.

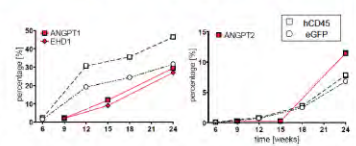
## Clonal dominance with insertions near the ANGPT1 and ANGPT2 genes in a human xenotransplant mouse model



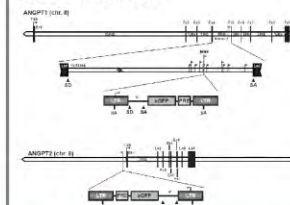
Cord blood derived CD34<sup>+</sup> cells were pre-stimulated for two days, transduced on two further days and transplanted into NSG mice the next day or after the expansion of further 6 days. NSG mice were pre-conditioned with 3 Gy whole body irradiation. Progenies of 50 000 transduced CD34<sup>+</sup> cells were transplanted per mouse.

## Blood contribution of clones with Angpt1 and Angpt2 integrations

Hematopoietic clonality was determined by retroviral insertion site analysis. Dominant clones were confirmed by insertion site (IS)-specific qPCR. Clonal dominance was detected for clones with insertions in Angiopoietin 1 and 2.

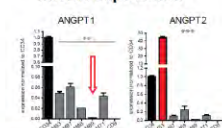


### Genomic location



Intronic insertion in ANGPT1 caused downregulation and upstream insertion in ANGPT2 upregulation of gene expression

### mRNA expression



## Professorin Dr. med. vet. Ute Modlich

Date/place of birth April 7th, 1969, Berlin

### Career

2003 – 2006	Postdoctoral Fellow in the Lab. of Experimental Cell Therapy, Dep. of Hematology, Hemostaseology and Oncology, Hannover Medical School, Hannover
2006 – 2013	Postdoctoral Fellow and Group leader (since 2008) in the Institute of Experimental Hematology, Hannover Medical School, Hannover
2012	Habilitation and <i>venia legendi</i> in Experimental Hematology
since 2013	Associate Professor (W2) at the LOEWE Centre for Cell and Gene Therapy Frankfurt, Research Group Gene Modification in Stem Cells, Paul-Ehrlich-Institute



### Scholarships and Honors

1997 – 2001	PhD scholarship of the Imperial Cancer Research Fund (now Cancer Research UK)
2005	Sir Hans Krebs Award (together with the co-authors of Kustikova et al., Science 2005)
2009	Ursula-Händel Tierschutzpreis der DFG (together with S. Knöb and C. Baum)

### Other activities

Prof. Modlich is member of the German Society of Gene Therapy (DG-GT), the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT), the American Society of Gene and Cell Therapy and the German Stem Cell Network (GSCN). She has been acting as reviewer for the journals *Haematologica*, *Molecular Therapy*, *EMBO Molecular Medicine*, *Gene Therapy*, *Genes, Chromosomes and Cancer*, *Neoplasia*, *Platelets* and was ad hoc reviewer for the German Research Foundation and the KU Leuven. Currently, she is involved in the organization of the student program at the Paul-Ehrlich-Institute and the Master program Biomedicine at the Medical Faculty, University of Frankfurt.

### Publications

1. **Modlich, U.**, Kustikova, O.S., Schmidt, M., Rudolph, C., Meyer, J., Li, Z., Kamino, K., von Neuhoff, N., Schlegelberger, B., Kuehlcke, K., et al. (2005). Leukemias following retroviral transfer of multidrug resistance 1 (MDR1) are driven by combinatorial insertional mutagenesis. *Blood* 105, 4235-4246
2. **Modlich, U.**, Bohne, J., Schmidt, M., von Kalle, C., Knoss, S., Schambach, A., and Baum, C. (2006). Cell-culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. *Blood* 108, 2545-2553
3. **Modlich, U.**, Navarro, S., Zychlinski, D., Maetzig, T., Knoess, S., Brugman, M.H., Schambach, A., Charrier, S., Galy, A., Thrasher, A.J., et al. (2009). Insertional transformation of hematopoietic cells by self-inactivating lentiviral and gammaretroviral vectors. *Molecular therapy* 17, 1919-1928
4. Heckl, D., Wicke, D.C., Brugman, M.H., Meyer, J., Schambach, A., Busche, G., Ballmaier, M., Baum, C., and **Modlich, U.** (2011). Lentiviral gene transfer regenerates hematopoietic stem cells in a mouse model for Mpl-deficient aplastic anemia. *Blood* 117, 3737-3747
5. Wolf, S., Rudolph, C., Morgan, M., Busche, G., Salguero, G., Stripecke, R., Schlegelberger, B., Baum, C., and **Modlich, U.** (2013). Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRas. *Oncogene* 32, 3028-3038

# Bedeutung der Proteinglykosylierung am Beispiel Polysialinsäure

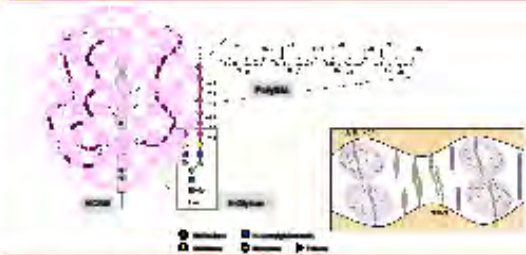
Martina Mühlhoff

Zelluläre Chemie, Medizinische Hochschule Hannover

Gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

## Einleitung

Polysialinsäure (PolySia) ist eine dynamisch regulierte Glykan-Modifikation, die nur auf wenigen ausgewählten Säugerproteinen vorkommt, jedoch essenzielle biologische Funktionen übernimmt. Hauptträgermolekül ist das Neurale Zelladhäsionsmolekül NCAM, ein Zelloberflächenmolekül der Immunglobulin-Superfamilie. Die NCAM-vermittelten Interaktionen werden fundamental durch die posttranslationale Modifikation mit PolySia beeinflusst und die adhesiven Eigenschaften gehen verloren. PolySia ist ein polyanionisches Polysaccharid mit hoher Wasserbindungskapazität, das über das Proteinergis herausragt und den hydrodynamischen Radius des NCAM deutlich vergrößert



## Biosynthese



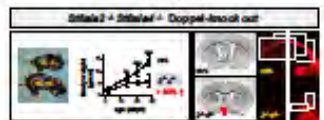
STSIaII und STSIaIV können unabhängig von einander NCAM polysialylieren



## Mausmodelle

Stsiia2<sup>-/-</sup>  
Angelo et al. (2002)  
J. Biol. Chem. 275:28283

Stsiia4<sup>-/-</sup>  
Schmitt et al. (2002)  
J. Neurosci. 22:3224



- Erst das Ausschalten beider Polysialyltransferasen führt zu einem vollständigen Verlust von PolySia.

- Über 90% der Doppel-Knock-out Mäuse starben innerhalb der ersten vier Lebenswochen.

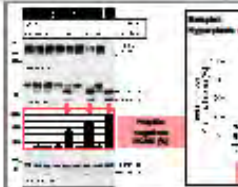
- Doppel-Knock-out Mäuse zeigen gravierende Störungen der Hirnentwicklung mit Fehlbildungen mehrerer axonaler Faserverläufe.

## Ergebnisse

### 1. NCAM Polysialylierung

- Generierung unterschiedlicher Genotypen, die sich nur in der Zahl der Polysialyltransferase-Allele unterscheiden

- Biochemische Analyse aller Genotypen am postnatal Tag 1 (P1)

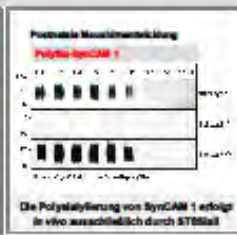


Bereits geringe Mengen an „reife“ NCAM führen zu Entwicklungsdefekten

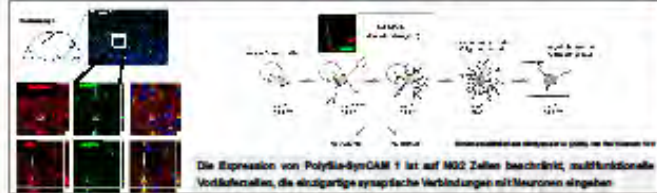
STSIaII ist entscheidend, um den gesamten NCAM-Pool in kritischen Entwicklungsphasen polysialyliert zu halten

### 2. Identifizierung von SynCAM 1 als neuen PolySia-Träger

Synaptisches Zell-Zell-Verbindungsprotein SynCAM 1



PolySialylierung blockiert die homophilen SynCAM 1 Interaktionen



### Zusammenfassung

- Das Polysialylierungsgerüst des NCAM wird durch ein komplexes Zusammenspiel von STSIaII und STSIaIV bestimmt
- Bereits geringe Störungen in der Balance zwischen NCAM und seiner Modifikation durch PolySia führen zu Defekten in der Hirnkonnektivität
- SynCAM 1 stellt einen weiteren PolySia-Träger dar, der Zelltyp-spezifisch in NG2-Zellen polysialyliert wird
- Die Polysialylierung blockiert die homophilen Interaktionen des SynCAM 1, was auf eine regulatorische Rolle bei der Integration von NG2-Zellen in neuronale Netzwerke hindeutet.

## Die hier dargestellten Ergebnisse sind Teil folgender Publikationen

- Galaska,S.F., Ottmann-Norden,I., Geysler, M,Wahle,E., Kuchelmeister,K., Mährlein,U., Gewirtz-Idoloz,R., Geysler, and Mühlhoff,M. (2006). PolySialic acid profiles of mice expressing various allele combinations of the polysialyltransferase STSIaII and STSIaIV in postnatal mouse brains. *J. Biol. Chem.* 281, 21605-21615.
- Ottmann-Norden,I., Galaska,S.F., Mährlein,U., Geysler, M, Gewirtz-Idoloz,R., Geysler, and Mühlhoff,M. (2006). Impact of the polysialyltransferase STSIaII and STSIaIV on polySialic acid synthesis during postnatal mouse brain development. *J. Biol. Chem.* 281, 1442-1447.
- Mährlein,U., Mühlhoff,M., Ottmann-Norden,I., Rödel,J., Barthelme,R., Wahle,E., and Gewirtz-Idoloz,R. (2008). Inhibition of neural cell adhesion molecule and polysialyltransferase alleles causes defective brain connectivity. *Brain* 131, 2217-2230.
- Galaska,S.F., Hoffmann,M., Geysler, M, Ottmann-Norden,I., Schmitz, H, Hermsmeider, M, Wahle,E., Mährlein,U., Geysler, M, Mühlhoff,M., and Geysler, M (2010). Synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 is a target for polysialylation in postnatal mouse brains. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 10150-10155.
- Galaska,S.F. and Geysler, M co-conductance-guided neurons.
- Hoffmann,M., Rödel,J., Ulitz, Hermsmeider, Galaska,S.F., Geysler, M, Geysler, and Mühlhoff,M. (2012). Polysialylation of the synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 depends exclusively on the polysialyltransferase STSIaII in vivo. *J. Biol. Chem.* 287, 21710-21720.



## PD Dr. rer. nat. Martina Mühlenhoff

Geburtsdatum/-ort 16. September 1967, Darmstadt  
Familienstand verheiratet, zwei Kinder

### Wissenschaftlicher Werdegang

2000 bis heute Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für  
Zelluläre Chemie der MHH  
11/2013 Habilitation für das Fach Biochemie



### Stipendien und Preise

1992 – 1995 Stipendium im Rahmen des DFG-Graduiertenkollegs  
„Molekulare Pathophysiologie des Zellwachstums“  
1997 Promotionspreis der Gesellschaft der Freunde der MHH  
12/2012 – 02/2013 Habilitationsförderung der MHH für Wissenschaftlerinnen

### Forschungsschwerpunkt

Glykobiologie mit dem Schwerpunkt: Funktion, Biosynthese und Modifikation von Sialin- und Polysialin-säure

### Publikationen

1. Rollenhagen, M., Buettner, F.F.R., Reismann, M., Jirno, A.C., Grove, M., Behrens, G.M.N., Gerardy-Schahn, R., Hanisch, F.-G., and **Mühlenhoff, M.** (2013). Polysialic acid on neuropilin-2 is exclusively synthesized by ST8SialIV and attached to mucin-type O-glycans located between b2 and c domain. *J. Biol. Chem.* 288, 22880-22892
2. Galuska, S.P., Rollenhagen, M., Kaup, M., Eggers, K., Oltmann-Norden, I., Schiff, M., Hartmann, M., Weinhold, B., Hildebrandt, H., Geyer, R., **Mühlenhoff, M.\***, and Geyer, H\*. (2010). Synaptic cell adhesion molecule SynCAM 1 is a target for polysialylation in postnatal mouse brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 107, 10250-10255. \*M.M. and G.H. are co-senior/corresponding authors. **Highlight:** Giza, J. and Biederer, T. (2010). Polysialic acid: A veteran sugar with a new site of action in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 107, 10335–10336
3. Bergfeld, A.K., Claus, H., Lorenzen, N.K., Spielmann, F., Vogel, U., and **Mühlenhoff, M.** (2009). The polysialic acid-specific O-acetyltransferase OatC from *Neisseria meningitidis* serogroup C evolved apart from other bacterial sialate O-acetyltransferases. *J. Biol. Chem.* 284, 6-16. **Highlight:** Selected as "Paper of the week". ([www.jbc.org/potw](http://www.jbc.org/potw): "The Papers of the Week highlight what we consider to be the best papers we receive for publication in the JBC. They are selected by our Associate Editors and Editorial Board Members and represent the top 1% of papers reviewed in terms of significance and overall importance.")
4. Oltmann-Norden, I., Galuska, S.P., Hildebrandt, H., Geyer, R., Gerardy-Schahn, R., Geyer, H., and **Mühlenhoff, M.** (2008). Impact of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialIV on polysialic acid synthesis during postnatal mouse brain development. *J. Biol. Chem.* 283, 1463-1471
5. Galuska, S.P., Oltmann-Norden, I., Geyer, H., Weinhold, B., Kuchelmeister, K., Hildebrandt, H., Gerardy-Schahn, R., Geyer, R., and **Mühlenhoff, M.** (2006). Polysialic acid profiles of mice expressing variant allelic combinations of the polysialyltransferases ST8SialI and ST8SialIV. *J. Biol. Chem.* 281, 31605-31615

## Sialylation is essential for development and function of the glomerular filtration barrier in the kidney

gefördert aus dem Ellen-Schmidt- Habilitationsprogramm für WissenschaftlerInnen an der MHH

Elzgit Weitzold<sup>1</sup>, Malerie Sellmeier<sup>1</sup>, Wabika Schaper<sup>1</sup>, Linda Storm<sup>1</sup>, Brigitte Philippens<sup>1</sup>, Elina Kats<sup>1</sup>, Ulrike Bernard<sup>1</sup>, Iris Albert<sup>1</sup>, Kerstin Flächig-Schulz<sup>1</sup>, Sebastian P. Gatzka<sup>1</sup>, Nidegard Geyer<sup>1</sup>, Rudolf Geyer<sup>1</sup>, Kirstin Wortmann<sup>1</sup>, Merle Schiffer<sup>1</sup>, Stephanie Grossi<sup>1</sup>, Rita Gentry-Schahin<sup>1</sup> and Anja-K. Mühlbauer-Nöldeke<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Medical School Hannover, Cellular Chemistry, Carl-Neuberg-Strasse 1, 30625 Hannover, Germany; <sup>2</sup> Institute of Biochemistry, Faculty of Medicine, University of Gießen, Germany; <sup>3</sup> Medical School Hannover, Cellular Biology; <sup>4</sup> Medical School Hannover, Nephrology

**MHH**  
Hannover Medical School

---

### Introduction

The acidic nine-carbon sugar sialic acid (Sia) terminates the bulk of oligosaccharide chains present on cell surface components and circulating glycoproteins. The activation of Sia to CMP-Sia by CMP-Sia synthase (CMAS) is a prerequisite for the biosynthesis of sialoglycoconjugates. Only the activated sugar can be transferred onto nascent glycoconjugates. A unique feature of CMAS is its nuclear localization, which relies on a canonical nuclear localization signal (NLS). We generated a mouse model in which the NLS is destroyed (CMAS<sup>NLS</sup>). These animals were born in the expected frequency of 25% but died three days after birth with massive proteinuria. Unexpectedly, CMAS was retained in the nucleus but showed a drastically reduced expression level. Here, a detailed histological and biochemical analysis of CMAS<sup>NLS</sup> mice is presented.

### Glycoanalysis

### Biosynthesis of CMP-Neu5Ac

### The primary filtration unit in the kidney

Glomerular filtration barrier (GB) is formed by podocytes and endothelial cells.

### Generation of CMAS<sup>NLS</sup> mice

### CMAS<sup>NLS</sup> mice die from proteinuria

### CMAS<sup>NLS</sup> expression is still nuclear but reduced

### Regular general sialylation pattern in the kidney

### Podocyte maturation defect

---

### Endothelial and mesangial cells show wildtype morphology

### Selective loss of sialic acids on podocytes

### Molecule-specific loss of sialic acids

---

### Linkage-specific sialylation of nephrin and podocalyxin

### Regular expression of podocalyxin and nephrin at the cell surface

### Features of CMAS<sup>NLS</sup> mutants

- > die within 3 days after birth
- > CMAS expression is still nuclear but reduced
- > podocytes are most susceptible to alterations in the sialylation pathway
- > selective and progressive loss of sialic acids coincides with a podocyte maturation block
- > hyposialylation of podocalyxin and nephrin does not affect folding or transport to the cell surface

CMAS and CMP-sialic acid levels are crucial for development and function of the glomerular filtration barrier

## Dr. rer. nat. Anja Münster-Kühnel

Geburtsdatum 8. September 1967  
Familienstand verheiratet, zwei Kinder (2002 und 2005)



### Wissenschaftlicher Werdegang

2001 bis heute Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Zelluläre Chemie der MHH (seit 2003 in Teilzeit)

### Stipendien und Preise

1996 – 1999 Promotionsstipendium der Hans Böckler Stiftung  
1999 Promotionspreis der „Gesellschaft der Freunde der Medizinischen Hochschule Hannover“  
2013 Habilitationsförderung im Rahmen des „Ellen-Schmidt-Programms“ der Medizinischen Hochschule Hannover

### Publikationen

1. Weinhold B, Sellmeier M, Schaper W, Blume L, Philippens B, Kats E, Bernard U, Galuska SP, Geyer H, Geyer R, Worthmann K, Schiffer M, Groos S, Gerardy-Schahn R, **Münster-Kühnel AK**. (2012) Deficits in sialylation impair podocyte maturation. *J Am Soc Nephrol*. 23(8):1319-28. **Highlight:** Susan J. Allison (2012) Sialylation of podocyte proteins is critical for GFB development. *Nature Reviews Nephrology* 8, 494
2. Schaper W, Bentrop J, Ustinova J, Blume L, Kats E, Tiralongo J, Weinhold B, Bastmeyer M, **Münster-Kühnel AK**. (2012) Identification and biochemical characterization of two functional CMP-sialic acid synthetases in *Danio rerio*. *J Biol Chem*. 287(16):13239-48
3. Oschlies M, Dickmanns A, Haselhorst T, Schaper W, Stummeyer K, Tiralongo J, Weinhold B, Gerardy-Schahn R, von Itzstein M, Ficner R, **Münster-Kühnel AK** (2009) A C-terminal phosphatase module conserved in vertebrate CMP-sialic acid synthetases provides a tetramerization interface for the physiologically active enzyme. *J Mol Biol*. 393(1):83-97
4. **Münster AK**, Weinhold B, Gotza B, Mühlenhoff M, Frosch M, Gerardy-Schahn R. (2002) Nuclear localization signal of murine CMP-Neu5Ac synthetase includes residues required for both nuclear targeting and enzymatic activity. *J Biol Chem* 277(22):19688-96
5. **Münster AK**, Eckhardt M, Potvin B, Mühlenhoff M, Stanley P, Gerardy-Schahn R. (1998) Mammalian cytidine 5'-monophosphate N-acetylneuraminic acid synthetase: a nuclear protein with evolutionarily conserved structural motifs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(16):9140-5



## Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu

Margarete Niebuhr, Kathrin Baumert, Annice Heratzadeh, Imke Satzger, Thomas Werfel  
 Dept. of Dermatology and Allergy, Division of Immunodermatology & Allergy Research, Hannover Medical School

### Background

Atopic dermatitis (AD) and psoriasis patients are frequently colonized with *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) that produce the staphylococcal exotoxin  $\alpha$ -toxin. However, only AD patients suffer from bacterial superinfections with this pathogen which implicates immunological differences in AD versus psoriasis in combating these bacteria.

*S. aureus* recognition is partially mediated by intracellular nucleotide-binding oligomerization domain receptors (NLRs) which link  $\alpha$ -toxin to caspase-1 activation through the formation of the NLRP3 inflammasome and to IL-1 $\beta$  secretion.

### Aim

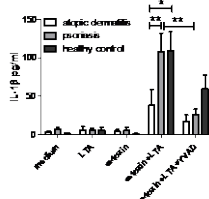
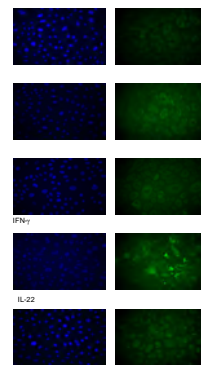
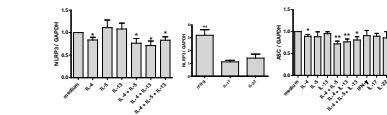
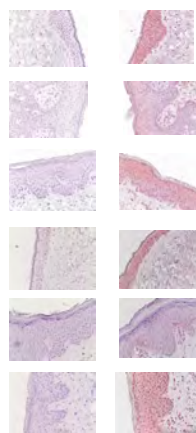
To investigate (i) NLRP3 expression in the context of different T helper cytokine milieus and (ii) its function in response to sublytic  $\alpha$ -toxin stimulation in patients with AD and psoriasis compared with healthy controls.

### Methods

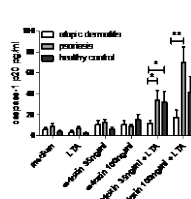
NLRP3 expression and function were investigated in lesional AD and psoriasis skin as well as in primary keratinocytes (HPKs) and monocytes upon stimulation with Th1, Th2, Th17 and Th22 cytokines or staphylococcal  $\alpha$ -toxin, respectively, at the mRNA and protein (ELISA, immunohistochemistry and immunofluorescence) level.

### Results

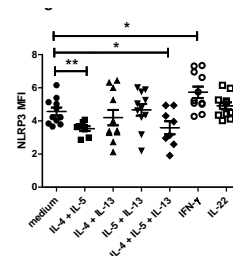
NLRP3 and caspase-1 expression were reduced in lesional AD skin compared to psoriatic and healthy skin (Figure 1). IL-4, IL-13 downregulated NLRP3 and ASC whereas IFN $\gamma$  upregulated NLRP3 in HPKs (Figure 2+3). In monocytes, caspase-1 expression was reduced by Th2 cytokines and enhanced by a Th1 milieu. Caspase-1 dependent IL-1 $\beta$  secretion was impaired in monocytes from AD patients compared psoriasis and healthy controls by  $\alpha$ -toxin stimulation following priming with lipoteichoic acid (Figure 4+5).



**Figure 4:** Impaired IL-1 $\beta$  secretion in LTA primed monocytes from AD (n=6) compared to psoriasis (n=7) and healthy controls (n=8) upon 35ng/ml  $\alpha$ -toxin stimulation. Supernatants were quantified for IL-1 $\beta$  by ELISA. Data are shown as mean values + SEM. \* p<0,05; \*\*p<0,01.



**Figure 5:** Impaired caspase-1 p20 secretion in LTA (1 $\mu$ g/ml) primed monocytes from AD (n=8-9) compared to psoriasis (n=3-7) and healthy controls (n=5-6) upon 35ng/ml or 100ng/ml  $\alpha$ -toxin stimulation. Supernatants were quantified for caspase-1 p20 by ELISA. Data are shown as mean values + SEM. \* p<0,05; \*\*p<0,01.



### Conclusion

Impaired NLRP3 expression and function may partially explain how skin colonization and infection with *S. aureus* can contribute to chronic skin inflammation in AD.

## PD Dr. med. Margarete Niebuhr

Name PD Dr. med. Margarete Maria Niebuhr,  
geb. Lisewski  
Geburtstag 20. November 1977  
Familienstand verheiratet, zwei Kinder



### Berufliche und wissenschaftliche Laufbahn

01/2009 – 12/2009 Mutterschutz/Elternzeit, kontinuierliche Mitbetreuung der Arbeitsgruppe (1 MTA sowie 3 Doktoranden) in der Abteilung für Immundefektologie und experimentelle Allergologie der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, MHH

01/2010 – 01/2013 Fachärztin  
11/2011 Venia legendi für das Fach Dermatologie und Venerologie an der MHH, Titel: „Untersuchungen zum Zusammenhang von angeborenem Immunsystem, Allergie und atopischer Dermatitis“

02/2013 – 02/2014 Mutterschutz/Erziehungszeit, kontinuierliche Mitbetreuung der Arbeitsgruppe  
04/2013 Anerkennung der Zusatzbezeichnung „Allergologie“  
03/2014 – heute wissenschaftliche Mitarbeiterin in Teilzeit (7,8%) in der Abteilung für Immundefektologie und experimentelle Allergologie der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, MHH

### Mitgliedschaften in Fachgesellschaften

Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI), Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Forschung (ADF)

### Forschungspreise / Stipendien

Merck Serono Dermatologie Forschungspreis 2008 für die Arbeit „Dysregulation of TLR-2 induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: Impact of the TLR-2 R753Q polymorphism“ im Juli 2008. 5.000€, Habilitationsförderung für Wissenschaftlerinnen 2009 der MHH. 37.500€, Forschungspreis 2010 der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) für die Arbeit „Angeborenes Immunsystem, Allergie und atopische Dermatitis“ im September 2010. 5.000€

### Publikationen

1. **Niebuhr M**, Langnickel J, Begemann G, Baumert K, Draing C, Werfel T. Dysregulation of TLR-2 induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: Impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. *Allergy* 2008; 63:728-34
2. **Niebuhr M**, Lutat C, Sigel S, Werfel T. Impaired TLR-2 expression and TLR-2 mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2009; 64:1580-7
3. **Niebuhr M**, Scharonow H, Gathmann M, Mamerow D, Werfel T. Staphylococcal exotoxins are strong inducers of Interleukin (IL)-22: a potential role for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 1176-1183
4. **Niebuhr M**, Gathmann M, Scharonow H, Mommert S, Balaji H, Werfel T. Staphylococcal  $\alpha$ -toxin is a strong inducer of Interleukin (IL)-17 in humans. *Infection and Immunity* 2011, 79: 1615-1622
5. **Niebuhr M**, Baumert K, Heratizadeh A, Satzger I, Werfel T. Impaired NLRP3 inflammasome expression and function in atopic dermatitis due to Th2 milieu. *Allergy* 2014; 69:1058-67



## Nrf-ARE signaling pathway in post mortem tissue of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients. An *in situ* hybridization and immunohistochemistry study

Sarlette A<sup>a,c</sup>, Grothe C<sup>b,c</sup>, von Neuhoff N<sup>d</sup>, Dengler R<sup>a,c</sup>, Krampfl K<sup>a,c</sup>, Petri S<sup>a,c</sup>

Departments of <sup>a</sup>Neurology and <sup>b</sup>Neuroanatomy, Hannover Medical School

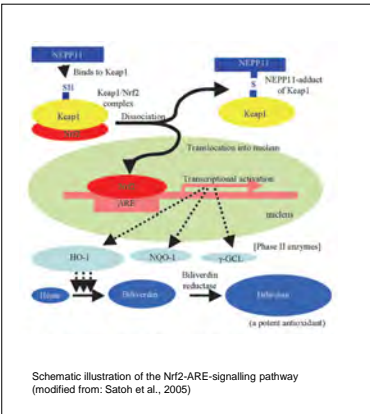
<sup>c</sup>Center for Systems Neuroscience (ZSN), Hannover

<sup>d</sup>Institute of Cell and Molecular Pathology, Hannover Medical School

### Introduction:

Oxidative stress and inflammation are important pathomechanisms in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) (Beal, 1995; Beal et al., 1997). The aim of the present study was to investigate the role of the Nrf-ARE signaling pathway in the ALS-related selective degeneration of motor neurons.

Nrf (Nuclear erythroid 2 related factor; Nuclear respiratory factor)-1 and -2 with higher potency- Nrf-2 are basic region leucine-zipper transcription factors. After activation and translocation to the nucleus, they bind to the antioxidant response element (ARE), a regulatory enhancer region within gene promoters. This regulates the expression of more than 200 genes involved in the cellular antioxidant and anti-inflammatory defense. Among them are classical phase 2 detoxification enzymes such as NAD(P)H quinone oxidoreductase and glutathione S-transferase, enzymes which are necessary for glutathione biosynthesis, extracellular superoxide dismutase, glutamate-6-phosphate-dehydrogenase, heat shock proteins and ferritin, furthermore pro- and anti-inflammatory enzymes such as cyclooxygenase-2 (COX-2), inducible nitric oxide synthase (iNOS) and heme oxygenase-1 (HO-1) (Van Muiswinkel and Kuiperij, 2005; Shih et al., 2005). In the present study, we investigated mRNA- and protein-expression of Nrf-1, Nrf-2 and the endogenous inhibitor Keap-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) in post mortem tissue of ALS patients and controls.



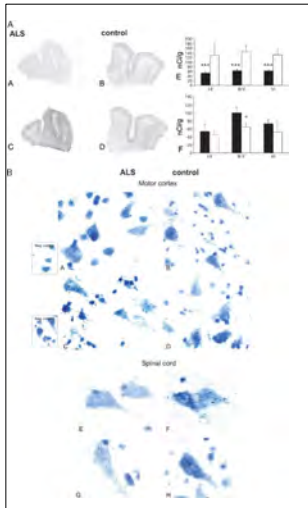
### Methods:

**Post mortem brain and spinal cord specimens of 6 ALS patients (four males, one female) and 6 age-matched control patients without clinical evidence of neurological or psychiatric disease were available from autopsies. The post-mortem delay ranged from 8 to 32 hours. Tissues were cut into coronal slices of 1 cm thickness and rapidly frozen on dry-ice. 12µm sections the precentral gyrus (area 4 according to the nomenclature of Brodmann) of the lumbar spinal cord were cut on a cryostat, thaw-mounted onto poly-L-lysine-coated slides, fixed for five minutes in 4% phosphate-buffered paraformaldehyde and stored in 96% ethanol at 4° until use. *In situ* hybridization histochemistry (ISH) was performed according to the protocol of Wisden (Wisden et al., 1991).**

**Oligonucleotide probes (45mers) complementary to coding parts of the 5' and 3' ends of Nrf1, and Keap1 were synthesized and 3'-end labelled with  $\alpha^{32}$ P-UTP. Only labels between 250,000 and 350,000 cpm per µl of the eluate are used for experiments. Each section was hybridized for 48 h at 42°C. The labelled probe diluted in hybridization buffer (50% formamide, 4x SSC, Denhardt's solution, 10% dextran sulphate) to a final concentration of 0.07 nM. After washing in 1x SSC at 56°C for 30 min, neighboring sections are either exposed to Kodak Biomax X-ray film (for 4 weeks) or dipped in xDak NTB 2 nuclear track emulsion. Dipped sections were counterstained with 0.05% thionin, dehydrated and coverslipped. For negative control, a 10-fold excess of non-labelled oligonucleotides was added to the radioactive probe and applied to the adjacent section, leading to a complete suppression of the signal.**

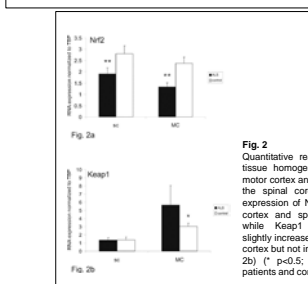
**Immunohistochemistry, sections were blocked with 5% bovine serum albumin (BSA) in 1xPBS/0.3% TritonX-100 for 20 min at room temperature and then incubated with a monoclonal rabbit antibody directed against Nrf1 (50-2ymed) and Keap1 (1/100-Santa Cruz) in PBS/0.3% TritonX-100 at 4°C overnight, followed the next day by an incubation with biotinylated anti-rabbit IgG (1:300 in PBS) (Dako, Glostrup, Denmark) and a streptavidin-biotin-horseradish peroxidase complex (Vector Laboratories, USA) for 20 min at room temperature. The final enzymatic reaction was performed for 5 min using 0.01% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> as substrate and 0.1% aminobenzidine as chromogen in 0.05M PBS.**

**Western Blots. Samples (80 µg of protein) were electrophoresed on 7.5% SDS-PAGE under reducing conditions and transferred to nitrocellulose membrane (Bio-Rad) by standard procedures. Membranes were blocked with 5% nonfat dry milk and then incubated with the antibodies. After washing, membranes were incubated with the appropriate horseradish peroxidase-conjugated secondary antibodies. Antigen-antibody complexes are visualized by enhanced chemiluminescence detection (ECL, Amersham, scatchaway, NJ). Membranes were stripped and reprobed as needed.**

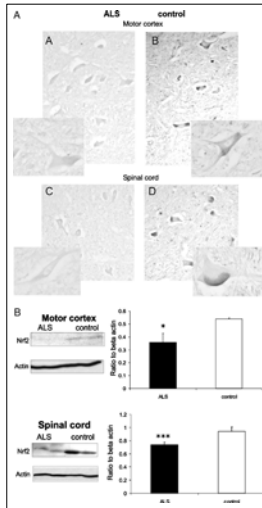


**Fig. 1a** X-ray autoradiograms of Nrf2 (A, B) and Keap1 (C, D) mRNA expression in the primary motor cortex of ALS patients (left) and controls (right). Levels of mRNA expression in vCing (abscissae) across cortical layers I-III, V and VI (ordinates). Nrf2 and Keap1 mRNA expression in the motor cortex of ALS patients and controls was assessed semiquantitatively by densitometry of the film autoradiograms (E, F). Abscissae indicate density readings converted to measures of radioactivity (nCg) by reference to [<sup>14</sup>C] standards exposed on the same sheet of film. Layers have been added by matching to digitized images of adjacent Nissl-stained sections. Data are shown as mean values  $\pm$  SD. \**p*<0.05, \*\*\**p*<0.001. Black bars, patients; white bars, controls.

**Fig. 1b** Photomicrographs of emulsion-dipped sections exemplarily depicting the mRNA expression of Nrf2 (A, B, motor cortex; E, F, spinal cord) and Keap1 (C, D, motor cortex; G, H, spinal cord) in cellular resolution in Nissl-stained motor neurons in layer V of the primary motor cortex and in the ventral horn of the spinal cord of patients and controls. Insets show the negative controls obtained by addition of 100-fold excess of non-labelled oligonucleotides (A-D, 40x magnification; insets 20x; E-H 80x).

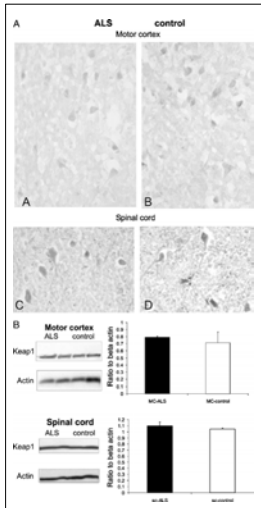


**Fig. 2** Quantitative real-time RT-PCR in tissue homogenates from primary motor cortex and the ventral horn of the spinal cord showed reduced expression of Nrf2 mRNA in motor cortex and spinal cord (Fig. 2a), while Keap1 transcripts were slightly increased only in ALS motor cortex but not in the spinal cord (Fig. 2b) (\**p*<0.05; \*\**p*<0.01, *n*=3 for patients and controls, respectively).



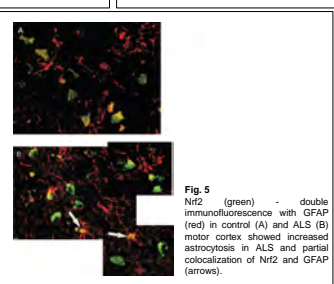
**Fig. 3a** Immunohistochemistry revealed decreased protein expression of Nrf2 in motor neurons of the primary motor cortex and spinal cord of ALS post mortem tissue (A, C) as compared to controls (B, D) (20x magnification; insets 40x).

**Fig. 3b** Western blots of tissue homogenates of motor cortex and spinal cord. Optical density was measured using Image J software and normalized to beta-actin; densitometric quantification showed significantly reduced Nrf2 expression in ALS (\**p*<0.05; \*\**p*<0.001).



**Fig. 4a** Immunohistochemistry showed no obvious differences in Keap1 protein expression in motor neurons of the primary motor cortex and spinal cord of ALS post mortem tissue (A, C) as compared to controls (B, D) (20x magnification).

**Fig. 4b** By Western blot, no differences in Keap1-protein levels were found in motor cortex and spinal cord in ALS patients as compared to controls.



**Fig. 5** Nrf2 (green) - double immunofluorescence with GFAP (red) in control (A) and ALS (B) motor cortex showed increased astrocytosis in ALS and partial colocalization of Nrf2 and GFAP (arrows).

### Summary:

The present study investigated, for the first time, mRNA and protein expression of the transcription factor Nrf2 and its endogenous inhibitor Keap1 in brain and spinal cord specimens of ALS patients and controls to find out whether putative molecular differences within this signaling cascade could play a role in the oxidative stress-related pathogenesis of chronic neurodegenerative diseases. Both at the mRNA and protein level, we found decreased mRNA and protein expression of the transcription factor Nrf2 in motor neurons in motor cortex and spinal cord of ALS patients. This could account for an impaired capacity of these cells to counteract oxidative stress and may be involved in motor neuron death.

### References:

Beal MF (1995) Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 38:357-366.  
 Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowal NW, Brown RH, Jr (1997) Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 42:644-654.  
 Satoh T, Okamoto W, Cui J, Watanabe Y, Furuta K, Suzuki M, Toyama K, Lippert SA (2000) Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic inducers. *PNAS* 103:768-773.  
 Shih AY, Imbeaux S, Barakatsos V, Eris H, Jiang L, Li P, Murphy TH (2005) Induction of the Nrf2-driven antioxidant response confers neuroprotection during mitochondrial stress in vivo. *J Biol Chem* 280:22925-22936.  
 Van Muiswinkel FL, Kuiperij HB (2005) The Nrf-ARE Signaling Pathway: Promising Drug Target to Combat Oxidative Stress in Neurodegenerative Disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 4:267-281.  
 Wisden W, Morris BJ, Hurd SP (1991) *In situ* hybridization with synthetic DNA probes. In: Chad J, Wheal H, eds. *Molecular neurobiology-a practical approach*. Vol 8. Oxford: IRL Press:205-225.

## Professorin Dr. med. Susanne Petri

Date of Birth July 31, 1972

### Clinical education and scientific education

2008 – pres. Attending, Department of Neurology, Hannover Medical School  
2009 – pres. Associate Professor, Neurology, Hannover Medical School  
(Subspecialty: neurodegeneration / motor neuron diseases)  
2008 Habilitation, Neurology (Hannover Medical School), “Studies on pathophysiology and therapy of amyotrophic lateral sclerosis (ALS)”



### Honors and Awards

2010 Mattiacum-Preis für Motoneurerkrankungen, German Neurological Society  
2013 Christa-Lorenz ALS Research Award

### Other professional activities

1. Subproject coordinator within MND-Net (German network for motor neuron diseases) (Subproject 3: Neuroimaging and clinical electrophysiology-based surrogate markers to diagnose and monitor motoneuron diseases), 2. Vice-chair Scientific advisory board Integrated Research and Treatment Center Transplantation (IFB-Tx) Hannover, 3. Reviewer for: Neurology; Neurobiology of Disease; Journal of Neurochemistry; Journal of Neuropathology and Experimental Neurology; Cell Death and Differentiation; Neurodegenerative Diseases; Amyotrophic Lateral Sclerosis; Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry; Clinical Neurophysiology; Proteomics - Clinical Applications, 4. German Research Foundation (DFG); Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autre maladies du motoneurone (ARS); Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC); ALS/MND Association; Wellcome Trust; W. Garfield Weston Foundation; Research Foundation – Flanders

### Memberships

German Society of Neurology (DGN), German Society of Clinical Neurophysiology (DGKN), German Neuromuscular Society (DGM), Society für Neuroscience (SfN)

### Publications

1. Naujock M, Stanslowsky N, Reinhardt P, Sternecker J, Haase A, Martin U, Kim KS, Dengler R, Wegner F, **Petri S** (2014). Molecular and functional analyses of motor neurons generated from human cord blood derived induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev.* In press\*
2. Knippenberg S, Sipos J, Thau-Habermann N, Körner S, Rath KJ, Dengler R, **Petri S** (2013) Altered expression of DJ-1 and PINK1 in sporadic ALS and in the SOD1(G93A) ALS mouse model. *J Neuropathol Exp Neurol.* 72:1052-61\*
3. Sun H, Bénardais K, Stanslowsky N, Thau-Habermann N, Hensel N, Huang D, Claus P, Dengler R, Stangel M, **Petri S** (2013) Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells and MSC conditioned medium in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)-in vitro evidence from primary motor neuron cultures, NSC-34 cells, astrocytes and microglia. *PLoS One* 12;8:e72926.\*
4. Thau N, Jungnickel J, Knippenberg S, Ratzka A, Dengler R, **Petri S**, Grothe C (2012). Prolonged survival and milder impairment of motor function in the SOD1 ALS mouse model devoid of fibroblast growth factor 2. *Neurobiol Dis.*47:248-257
5. **Petri S**, Kiaei M, Kipiani K, Chen J, Calingasan NY, Crow JP, Beal MF (2006). Additive neuroprotective effects of a histone deacetylase inhibitor and a catalytic antioxidant in a transgenic mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurobiol Dis* 22:40-9

## Expression of microRNA in benign and malignant melanocytic cells

Satzger I. ; Mattern, A. ; Küttler U. ; Völker B. ; Kapp A. ; Gutzmer R.

### Background

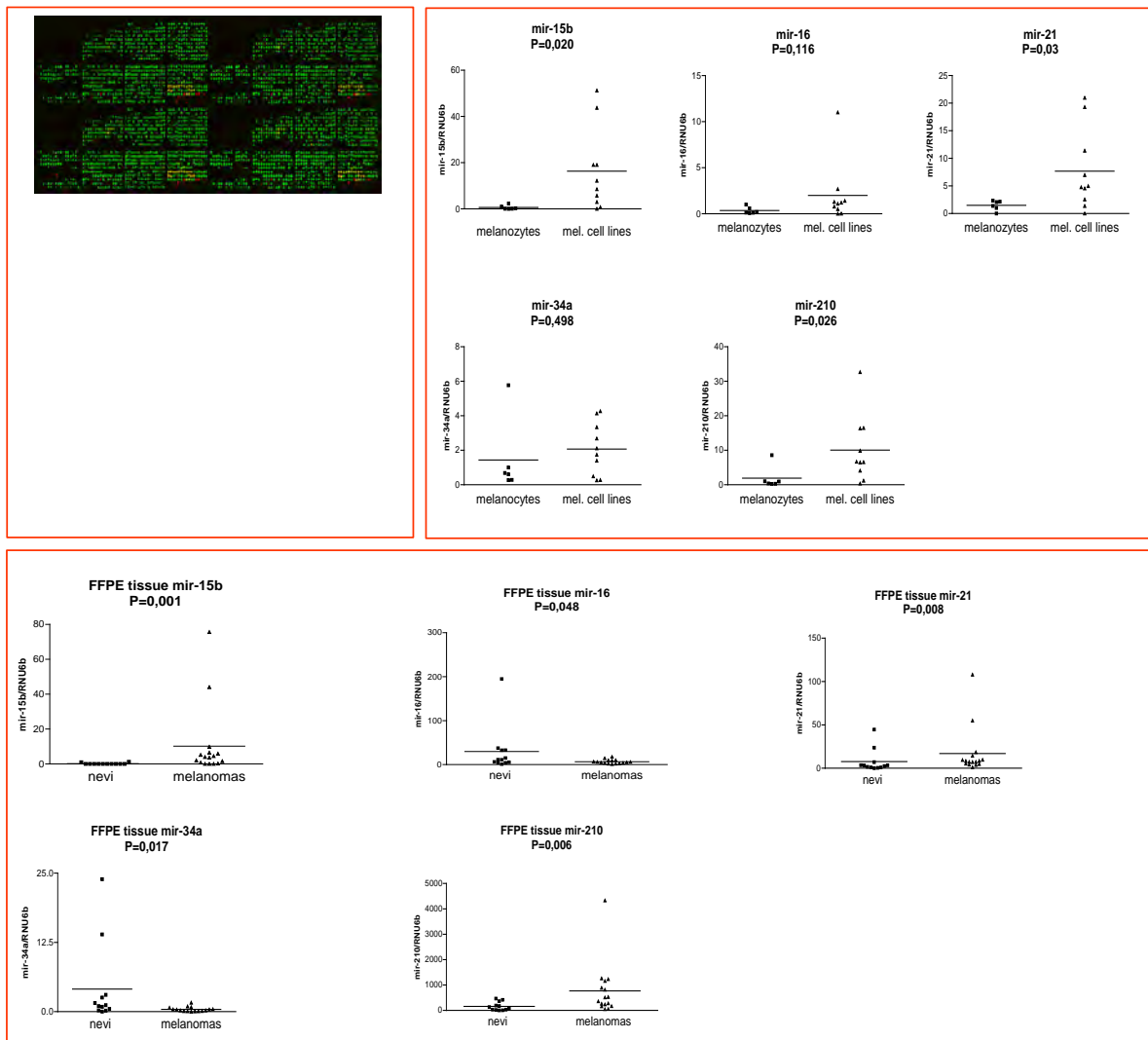
MicroRNAs (miRNAs) are small non coding RNAs (~22 bp) that regulate gene expression transcriptionally. MiRNAs possess oncogenic or tumor suppressor activity in various tumors but little is known about miRNA expression profiles in malignant melanoma.

### Methods/Results

MicroRNA expression profiling was performed by microarray on cultures of benign melanocytes and melanoma cell lines (Figure 1). Results of the microarray were confirmed by PCR of 17 interesting target miRNAs in 6 preparations of normal melanocytes and 10 melanoma cell lines (Figure 2). In the next step, expression level of 17 up- or downregulated miRNAs were quantified by real-time PCR analysis in formalin fixed paraffin embedded tissues of 10 melanocytic nevi and 16 melanomas. Expression of 5 miRNAs differed significantly comparing benign and malignant melanocytic neoplasms (Figure 3).

### Conclusion

Our results provide evidence that miRNAs are differently expressed in benign and malignant melanocytic cells. Therefore, miRNAs might have pathogenetic relevance in melanoma. Further studies elucidating the function of miRNAs in melanoma are warranted.





## PD Dr. med. Imke Satzger

Geburtstag 17. Januar 1972, geb. Grimmelmann  
Familienstand verheiratet, zwei Kinder (7 und 4 Jahre)

### Beschäftigung

09/2008 – 12/2009 Wissenschaftlich tätige Ärztin an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH  
12/2009 – 01/2011 Mutterschutz/Elternzeit  
02/2011 – 05/2013 Wissenschaftlich- tätige Ärztin/Fachärztin an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH  
05/2013 Habilitation im Fach Dermatologie und Venerologie  
05/2013 – heute Oberärztin an der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie der MHH



### Weitere Qualifikationen

2011 Mitarbeit an der S3-Leitlinie „Malignes Melanom“ in der Arbeitsgruppe „Nachsorge“

### Betreuung klinischer Studien

seit 04/2011 A phase II, randomized study of high and low dose oral LDE225 to evaluate efficacy and safety in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (Prüfarzt)

### Auszeichnungen und Stipendien

Stipendiatin des Hannelore-Munke-Forschungsstipendiums 2007, verliehen von der Tumorstiftung der MHH am 2.11.2007 für die Arbeit „C-Kit als molekulares Target bei Schleimhautmelanomen? (10.000 Euro). Habilitationsanschubförderung für Frauen an der MHH 2008/2009 für das Projekt „Pathogenetische und prognostische Relevanz der microRNA bei malignen Melanomen“ (37.500 Euro). Habilitationsstipendium der Hiege-Stiftung-gegen-Hautkrebs vom 1.2.2011 – 31.1.2012 für das Thema „Untersuchungen zum Effekt der Schildwächterlymphknotenbiopsie auf Verlauf und Prognose bei Melanompatienten (25.000 Euro).

### Publikationen

1. **Satzger I**, Völker, B, Meier A, Kapp A, Gutzmer R: Criteria in sentinel nodes that predict involvement of non-sentinel lymph nodes. Ann Surg Oncol 2008 15: 1723-32
2. **Satzger I**, Schaefer T, Kuettler U, Broecker V, Voelker B, Ostertag H, Kapp A, Gutzmer R: Analysis of C-KIT expression and KIT gene mutation in human mucosal melanomas. Br J Cancer 2008 99: 2065-69
3. **Satzger I**, Mattern A, Küttler U, Weinspach D, Völker B, Kapp A, Gutzmer R: MicroRNA-15b represents an independent prognostic parameter and is correlated with tumor cell proliferation and apoptosis in malignant melanoma. Int J Cancer 2010 126:2553-62
4. Meier A\*, **Satzger I\***, Voelker B, Kapp A, Gutzmer, R: Comparison of risk assessment systems in melanoma sentinel nodes- An analysis from 697 patients from a single center. Cancer 2010 116: 3178-88 (\*-equal contribution)
5. **Satzger I**, Mattern A, Küttler U, Weinspach D, Niebuhr M, Kapp A, Gutzmer R: microRNA-21 is upregulated in malignant melanoma and influences apoptosis of melanocytic cells. Exp Dermatol. 2012 21:509-14

# CXCL13 as a new biomarker of Systemic Lupus Erythematoses (SLE) and Lupus Nephritis (LN)–from bench to bedside?

Dr. med. Lena Schiffer

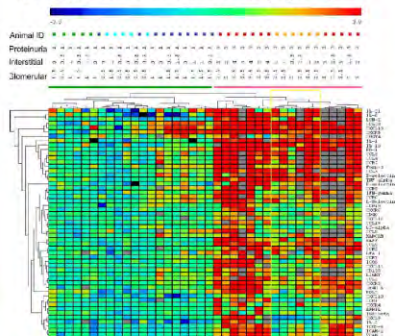
Departments of Nephrology Hannover Medical School, Germany

## Introduction

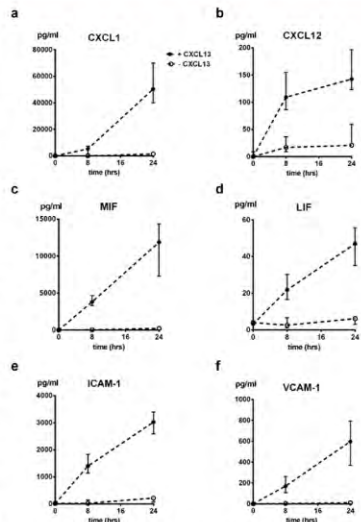
Systemic Lupus erythematoses (SLE) is a complex autoimmune disease that is characterized by the production of pathogenic auto-antibodies against nuclear structures. Lupus Nephritis belongs to the most severe complication of SLE. In long-term up to 20% of patients with LN develop an end stage renal disease (ESRD) that requires renal replacement therapies such as hemo- or peritonealdialysis or kidney transplantation

## Basic Research

Different studies suggest that the chemokine CXCL13 is important in the context of autoimmunity, since B-cell trafficking and the development of lymphatic organs, two features of SLE, are influenced by CXCL13. We were able to show before, that CXCL13 was one of only two chemokines (out of 61 tested inflammatory chemo- and cytokines) up-regulated at the mRNA-level in an experimental model for SLE before glomerular or interstitial infiltration was evident but early immune complex deposition occurred (Figure 1). These findings support the hypothesis that there is an ordered progression of inflammatory invasion in LN and that CXCL13 is a distinctive early event in the development of LN. Regarding the pathomechanistic effect of CXCL13 in LN we were recently able to show, in *in vitro* experiments that incubation of human podocytes, which are epithelial cells of the kidney filtration barrier, with CXCL13 induces receptor stimulation of CXCR5 on podocytes and activates intracellular signalling pathways. The "podocyte activation" resulted in secretion of pro-inflammatory cytokines and chemokines into the culture supernatant. This "cytokine /chemokine cocktail" was sufficient to induce a neutrophil respiratory burst in isolated human granulocytes, indicating that CXCL13 may have local "pro-inflammatory" effects (Figure 2)



**Figure 1.** Two-way hierarchical cluster analysis of genes with significantly altered expression in the four groups of untreated mice color coded as follows: 6w, green; 16w, light blue; 23w NP, dark blue; 23w P, orange; and 36-40w, red. Proteinuria and renal glomerular and interstitial scores are shown for each mouse. Gray squares indicate assay not done. Nonproteinuric and proteinuric mice cluster separately. Within the nonproteinuric group, the older mice almost all cluster together and within the proteinuric group the mice with new onset proteinuria cluster together (yellow box).

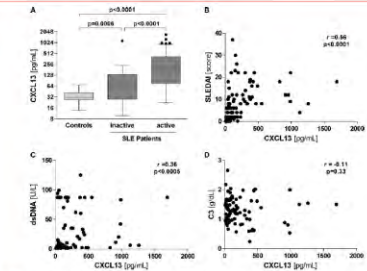


**Figure 2.** CXCL13 stimulation induces production of pro-inflammatory mediators in human podocytes. Differentiated podocytes were stimulated with 500pg/ml of recombinant CXCL13 for the time points indicated. Culture supernatants were harvested and analyzed for cytokine and chemokine content using Multiplex analysis. Significantly up-regulated factors detectable in the culture supernatant include: a) CXCL1 ( $*p<0.001$ ), b) CXCL12 ( $**p<0.001$ /\* $p<0.003$ ), c) macrophage migration inhibitory factor (MIF) ( $**p<0.01$ ;  $*p<0.05$ ), d) leukemia inhibiting factor (LIF) ( $*p<0.03$ ;  $*p<0.05$ ), e) ICAM-1 ( $**p<0.001$ ;  $*p<0.03$ ), and f) VCAM-1 ( $**p<0.01$ ;  $*p<0.05$ ). (n=3 independent experiments).

## Clinical studies

In a clinical study we assessed CXCL13 serum-levels in 91 patients with SLE by ELISA methodology. In one study on Caucasian patients, CXCL13 serum levels were correlated to disease activity and to Lupus Nephritis. We found that serum CXCL13 levels correlated well with disease activity and median CXCL13 concentrations were higher in patients with renal involvement.

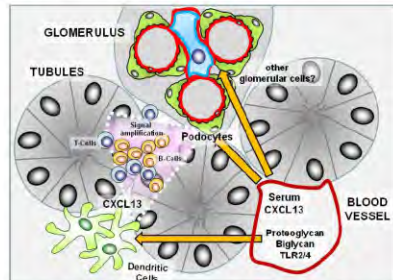
For clinical use it is of great importance to know whether CXCL13 stays stable in blood samples at room temperature at least from the time a blood sample is taken until its analysis. Therefore, we tested the stability of CXCL13 serum levels stored at room temperature and found that CXCL13 serum levels are stable at room temperature for a minimum of 24h and are resistant to at least four freeze-thaw cycles. Hence, CXCL13 is a stable marker, and can be analyzed in clinical serum samples even under suboptimal storage conditions. There is, however, one important limitation of CXCL13 for the clinical use: CXCL13 serum levels can also increase in patients with severe active infections alone. In this context we analyzed serum samples of septic patients. We found that serum CXCL13 levels in septic patients were comparably high as in patients with active SLE. Therefore, CXCL13 serum levels cannot be used to distinguish between an active autoimmune response and severe infectious diseases.



**Figure 3.** Circulating CXCL13 concentrations are increased in active SLE and correlate with disease activity. (A) Box-and-whisker plots showing serum concentrations of CXCL13 in 91 patients with SLE and 40 healthy controls. SLE patients were classified according to inactive (SLEDAI  $<6$ ;  $n = 38$ ) or active (SLEDAI  $\geq 6$ ;  $n = 53$ ) disease. Horizontal bars indicate median values, whiskers indicate 1.5 times the interquartile distance and dots indicate outliers. Scatter plots showing the correlation of circulating CXCL13 with (B) disease activity (SLEDAI score), (C) double-stranded DNA antibody titre and (D) complement C3 levels (Spearman's test).

## Conclusion and Outlook

Taken together our data from *in vitro* and *in vivo* research suggest that CXCL13 is involved in the pathogenesis of SLE. Furthermore, CXCL13 serum levels correlated significantly with SLE disease activity in different studies in mice and on more than 500 patients (children, teenagers and adults of different ethnicities). Moreover, a positive correlation to LN was investigated and observed in most performed studies. Thus, CXCL13 levels can be seen as a new biomarker for SLE and LN in particular.



**Figure 4.** Schematic overview of the functions of CXCL13 and its crosstalk with resident kidney cells. Circulating proteoglycans and biglycans induce dendritic cell activation and trigger CXCL13 production. CXCL13 levels increase in the serum and are measurable. CXCL13 recruits B-cells to the site of production, e.g in the kidney. Podocytes, which are epithelial cells in the glomerula of the kidney respond to CXCL13 stimulation with a proinflammatory response that could amplify the signal and lead to further recruitment of inflammatory cells. A direct effect of CXCL13 on other resident kidney cells as mesangial cells and tubular cells is likely but has not been investigated.

## Acknowledgements

We thank the "Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH" Contact: schiffer.lena@mhh-hannover.de

## Dr. med. Lena Schiffer

Name Dr. med. Lena Elisabeth Schiffer, geb. Thimme  
Familienstand verheiratet mit Prof. Dr. med. Mario Schiffer  
zwei Töchter (2002, 2007)



Seit 2012 konnte ich fünf Forschungsprojekte abschließen und veröffentlichen, die es mir ermöglichten, nun meine Habilitationsschrift einzureichen. Neben meiner klinischen Tätigkeit als Fachärztin in der Abteilung für Nephrologie der MHH arbeite ich an der von mir mitentwickelten und durch das BMBF-geförderten Studie RIACT zur Wirkung des Medikamentes Rituximab bei B-zellreichen Nierentransplantatabstoßungen.

### Publikationen

1. Worthmann K, Gueler F, von Vietinghoff S, Davalos-Mißlitz A, Wiehler F, Davidson A, Witte T, Haller H, Schiffer M, Falk CS, **Schiffer Lena**.: Pathogenetic role of glomerular CXCL13 expression in Lupus Nephritis. Clin Exp Immunol. 2014 May 14. doi: 10.1111/cei.12380
2. **Schiffer Lena**, Schiffer M, Merkel S, Schwarz A, Mengel M, Jürgens C, Schroeder C, Zoerner AA, Püllmann K, Bröcker V, Becker JU, Dämmrich ME, Träder J, Grosshennig A, Biertz F, Haller H, Koch A, Gwinner W. Rationale and design of the RIACT-study: a multi-center placebo controlled double blind study to test the efficacy of Rituximab in Acute Cellular tubulointerstitial rejection with B-cell infiltrates in renal Transplant patients: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2012 Oct 26;13:199
3. **Schiffer Lena**, Henke-Gendo C, Wilsdorf N, Hussein K, Pape L, Schmitt C, Haller H, Schiffer M, Klein C, Kreipe H, Maecker-Kolhoff B. CXCL13 as a novel marker for diagnosis and disease monitoring in pediatric PTLD. Am J Transplant. 2012, Jun;12(6):1610-7
4. **Schiffer Lena**, Kielstein JT, Haubitz M, Lührs H, Witte T, Haller H, Kümpers P, Schiffer M. Elevation of serum CXCL13 in SLE as well as in sepsis Lupus. 2011;20(5):507-11
5. **Schiffer Lena**, Kümpers P, Davalos-Misslitz AM, Haubitz M, Haller H, Anders HJ, Witte T, Schiffer M. B-cell-attracting chemokine CXCL13 as a marker of disease activity and renal involvement in systemic lupus erythematosus (SLE). Nephrol Dial Transplant. 2009 Dec;24(12):3708-12

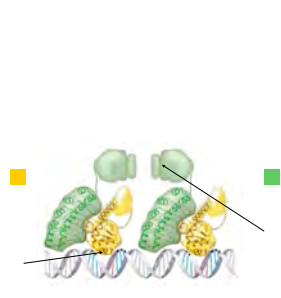
## GABP $\alpha$ modulates imatinib sensitivity *in vitro* and is positively correlated with *BCR-ABL/ABL* ratio and *PRKD2* in human CML

Georgi Manukjan,<sup>1</sup> Tim Ripperger,<sup>1</sup> Laura Santer,<sup>1</sup> Nils von Neuhoff,<sup>1</sup> Arnold Ganser,<sup>2</sup> Axel Schambach,<sup>3</sup> Brigitte Schlegelberger,<sup>1</sup> and Doris Steinemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Cell and Molecular Pathology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>2</sup>Department of Hematology, Hemostasis, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>3</sup>Institute of Experimental Hematology, Hannover Medical School, Hannover, Germany



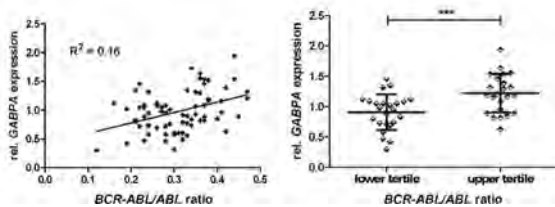
tion factor  
S domain,  
) GABP is  
ferentiation  
; shown to  
models.

ial  
iin

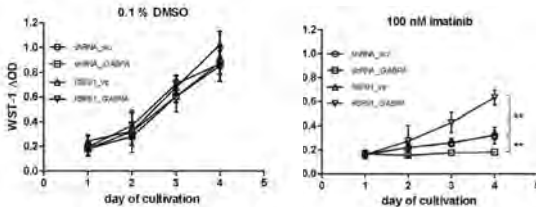
ce 279 (1998)

### Study

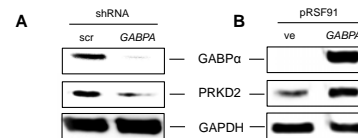
We investigated the impact of GABP on CML pathogenesis in humans. For this, GABP alpha subunit (*GABPA*) expression was examined in a cohort of 70 CML patients. In addition, we studied imatinib sensitivity of two *BCR-ABL*<sup>+</sup> cell lines, K562 and NALM-1, after manipulation of GABP functionality by shRNA-mediated *GABPA* knock-down and ectopic overexpression of *GABPA* so as of a deletion mutant hindering functional GABP-complex formation.



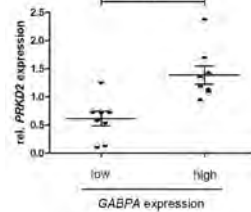
ML patients.  
normalized to  
n of the lower  
0.001).



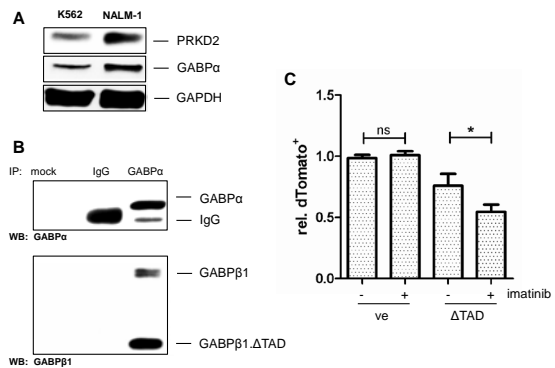
) of *GABPA*  
blotting. (C)  
nt control or



**Figure 3. Dependence of protein kinase D2 (PRKD2) expression on GABP $\alpha$  levels.** Western blotting of K562 whole cell lysates showing altered PRKD2 protein levels after shRNA-mediated *GABPA* knock-down (A) and *GABPA* ectopic overexpression (pRSF91 vector) (B), respectively. (scr, scrambled shRNA; ve, empty vector)



**Figure 4. PRKD2 expression is directly correlated to GABP $\alpha$  in CML patients.** Relative *PRKD2* expression in primary CML patients at diagnosis normalized to *TBP* and *SDHA* with either low or high *GABPA* expression (n=8 in each group) (\*\*,  $P < 0.01$ ).



**Figure 5. Dominant-negative GABP1 deletion mutant sensitizes NALM-1 cells to imatinib treatment.**

(A) Western blotting of K562 and NALM-1 whole cell lysates showing higher *GABPA* and *PRKD2* protein expression in NALM-1. (B) Western blotting (WB) of K562 co-immunoprecipitation (IP) eluates after transduction with pRSF91 overexpression vector containing a *GABP1* deletion-mutant (*GABP1.DTAD*) cDNA cassette to prove interaction of *GABP1* with *GABP1.DTAD*. (C) Competition assays of reporter-positive (dTomato) cells either treated with 0.1% DMSO as solvent control or 5  $\mu$ M imatinib on day 6 post imatinib treatment induction (ns, no significance; \*,  $P < 0.1$ ).

### Summary

Expression of *GABPA* is positively correlated to *BCR-ABL/ABL* ratio in CML patients. Imatinib sensitivity of *BCR-ABL*<sup>+</sup> cell lines K562 and NALM-1 is altered after manipulation of *GABP $\alpha$*  intracellular levels and functional disturbance of the GABP-complex, respectively. *Prkd2* was shown to be regulated by *Gabp* during CML development in mice suggesting pharmacological targeting of *PRKD2* a promising opportunity for CML therapy (Yang et al, PNAS, 2013). In line with this, we observed *PRKD2* expression to be dependent on GABP in K562 cells so as in CML patients.

### Acknowledgement

G.M. is supported by a grant from the Hannover Biomedical Research School (HBRS), PhD Program Molecular Medicine, Hannover Medical School and by the German Research Foundation (DFG; Cluster of Excellence REBIRTH, MHH).

manukjan.georgi@mh-hannover.de

## PD Dr. rer. nat. Doris Steinemann

Geburtsdatum/-ort 13. Mai 1963, Barßel (Oldenburg)  
Familienstand verheiratet mit Dr. Wolfram Puppe, zwei Söhne (Zwillinge, 2002)



### Derzeitige Position

Leitung des Forschungsteams „Funktionelle Genomik“, Institut für Humangenetik, MHH

### Wissenschaftlicher Werdegang

seit Juli 2014 Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Humangenetik der MHH (Direktorin Prof'in Dr. med. Brigitte Schlegelberger)  
Teamleiterin „Funktionelle Genomik“  
März 2001 – Juni 2014 Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Zell- und Molekularpathologie der MHH (Direktorin Frau Prof'in Dr. med. Brigitte Schlegelberger)  
Leiterin des Array-Labors sowie der Diagnostik erblicher Krebserkrankungen

### Qualifikationen und wissenschaftliche Auszeichnungen

2014 Berufungsverfahren im Professorinnen-Programm auf die W2-Professur „Funktionelle Genomik“ am Institut für Humangenetik der MHH  
7.12.2011 Habilitation im Fach Humangenetik und Verleihung der Lehrbefähigung  
Titel: "Die Bedeutung von genomischen Kopienzahlveränderungen in malignen Neoplasien"  
2010/2011 Förderung aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH  
2009/2010 Teilnahme am Mentoring-Programm der MHH für Wissenschaftlerinnen

### Gutachterliche Tätigkeiten

Biotechniques, Human Genetics, Journal of Pediatric Genetics, Cancer Research, Stem Cells Translational Medicine, International Journal of Cancer, Haematologica, Leukemia Research, British Journal of Haematology, Medizinische Genetik, Deutsche Krebs-hilfe, Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung e.V.

### Publikationen

1. Feurstein S, Rücker FG, Bullinger L, Hofmann W, Manukjan G, Göhring G, Lehmann U, Heuser M, Ganser A, Döhner K, Schlegelberger B, **Steinemann D**. Haploinsufficiency of ETV6 and CDKN1B in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype. *BMC Genomics*. 2014 Sep 11;15:784 IF: 4.04
2. **Steinemann D**, Skokowa J, Katsman-Kuipers JE, Zeidler C, Klimenkova O, Klimiankou M, Unalan M, Kandabara S, Makaryan V, Beekman R, Behrens K, Stocking C, Obenaus J, Schnittger S, Kohlmann A, Valkhof MG, Hoogenboezem R, Göhring G, Reinhardt D, Schlegelberger B, Stanulla M, Vandenberghe P, Donadieu J, Zwaan CM, Touw IP, van den Heuvel-Eibrink MM, Dale DC, Welte K. Cooperativity of RUNX1 and CSF3R mutations in the development of leukemia in severe congenital neutropenia: a unique pathway in myeloid leukemogenesis. *Blood*. 2014 Apr 3;123(14):2229-37. doi: 10.1182/blood-2013-11-538025 IF: 9.03
3. Ripperger T, Tauscher M, Praulich I, Pabst B, Teigler-Schlegel A, Yeoh A, Gohring G, Schlegelberger B, Flotho C, Niemeyer CM & **Steinemann D**. (2011b) Constitutional trisomy 8p11.21-q11.21 mosaicism: a germline alteration predisposing to myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 155:209-217 IF: 4.94
4. Otto N, Manukjan G, Gohring G, Hofmann W, Scherer R, Luna JC, Lehmann U, Ganser A, Welte K, Schlegelberger B & **Steinemann D**. (2011) ICSBP promoter methylation in myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 25:1202-1207 IF: 10.16
5. **Steinemann D**, Arning L, Praulich I, Stuhmann M, Hasle H, Stary J, Schlegelberger B, Niemeyer CM, Flotho C. (2010) Mitotic recombination and compound-heterozygous mutations are predominant NF1-inactivating mechanisms in children with juvenile myelomonocytic leukemia and neurofibromatosis type 1. *Haematologica* 95(2):320-323 IF: 6.42

## Nebenwirkungen der Strahlentherapie – Lebensqualität, kognitive Einschränkungen und Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter

gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH

### Publikation der Arbeiten zur Lebensqualität

#### Einleitung

- Die Lebensqualität (LQ) ist ein wichtiger Endpunkt in der Bewertung onkologischer Therapieverfahren, insbesondere in der Palliativmedizin.
- Daten unterstützen die Therapieplanung und Patienteninformation.

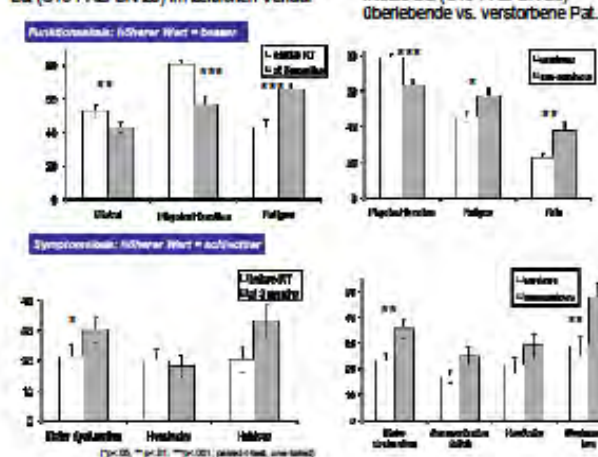
#### Ergebnisse

- Rücklauf der LQ-Fragebögen nach 3 Monaten (70-126d) 55/83 (66,3%)
- Überleben 3 Monate nach Therapiebeginn 63/146 Patienten (56,8%)

### Material und Methoden

- Im Zeitraum zwischen 2007 und 2011 wurden an 14 Zentren in Deutschland und Österreich die Daten von 151 Patienten mit Strahlentherapie bisher unbehandelter Hirnmetastasen analysiert.
- Die Lebensqualität wurde initial und drei Monate nach Beginn der Behandlung mit den standardisierten Fragebögen EORTC-QLQ-C15-PAL und dem Hirnmodul BN20 erhoben.
- Für eine weitere Auswertung füllten Patienten mit Hirnmetastasen (TG) und bei adjuvanter Bestrahlung bei Mammakarzinom (CG) Bögen zur Selbsteinschätzung ihrer kognitiven Leistungen aus.

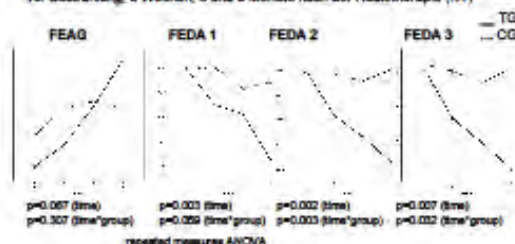
LQ (C15-PAL/ BN 20) im zeitlichen Verlauf



**FEDA**: Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeitsleistung  
 Antwortmöglichkeiten: 1 = sehr häufig bis 5 = nie → hohe Werte entsprechen guter Aufmerksamkeitsleistung, 27 Items unterteilt in 3 Skalen  
 Skala 1: „Ablenkbarkeit und Verlangsamung bei geistigen Prozessen“, 13 Items  
 Skala 2: „Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten“, 8 Items  
 Skala 3: „Antriebsminderung“, 6 Items

**FEAG**: Fragebogen zur Erfassung alltäglicher Gedächtniseindrücke  
 Antwortmöglichkeiten: 1 = nie bis 5 = immer → hohe Werte entsprechen starker Gedächtniseinschränkung  
 Skala: „Vergessen“, 29 Items

**Erhebungszeitpunkte**  
 vor Bestrahlung, 6 Wochen, 3 und 6 Monate nach der Radiotherapie (RT)



### Schlussfolgerung

- In verschiedenen Bereichen verschlechterte sich die LQ 3 Monate nach Beginn einer Strahlentherapie von Hirnmetastasen. Lediglich die Kopfschmerzen wurden bei weniger Steroidbedarf als stabil angegeben. Baseline LQ-Scores vor Beginn der palliativen Behandlung können prognostisch bedeutsam sein.

- Die selbst eingeschätzte Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit verschlechterte sich im Verlauf nach einer Strahlentherapie bei Hirnmetastasen, während sie nach einer adjuvanter Bestrahlung bei Patienten mit Mammakarzinom stabil blieb.

### Studienkoordination und Übernahme der Studienleitung des

## Registers zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RISK)

### Ziel

Im Rahmen der onkologischen Therapie von Kindern ist häufig eine Strahlentherapie indiziert. Ziel des Registers ist eine prospektive Erfassung der Therapieparameter, organbezogenen Bestrahlungsdosen, akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen. Auswertungen der Dosis-Volumen-Beziehungen und Toxizität sollen im Rahmen der Therapie-Optimierungsstudien der GPOH die Behandlung der Kinder weiter verbessern und Spätfolgen minimieren.

### Patienten und Methoden

In dem Register für behandlungsassoziierte Spätfolgen nach Radiotherapie von malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (RISK) werden bereits seit 2001 Kinder und Jugendliche, die in Deutschland bestrahlt werden, prospektiv erfasst. Die Erhebung erfolgt mit standardisierten Fragebögen. Die Einteilung der Toxizität erfolgt nach den Kriterien der RTOG und der EORTC. Eine erste eigene Analyse wertete die Akut- und Spättoxizität der Leber aus.

### finanziert durch:



### Ergebnisse

Bis zum 15.02.2014 wurden 1.633 Patienten in RISK erfasst, von denen für 1321 Patienten Dokumentationen der Akut-Toxizität vorlagen. Hinsichtlich der Erfassung von Spätfolgen gingen insgesamt 3364 Dokumentationen für 1117 Patienten ein. Bei Kindern mit Bestrahlung der Leber trat insgesamt nur eine geringe Hepatotoxizität auf. Somit konnten keine Dosis-/ Volumen-Effekt-Kurven erstellt werden. Die Strahlendosis bezogen auf die gesamte Leber war eher gering (mediane Leber-Dosis = 5Gy). Dies macht deutlich, dass die behandelnden Strahlentherapeuten eher sehr vorsichtige Dosierungen gewählt haben, die in Zukunft ggf. erhöht und dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle angepasst werden können.

<sup>1</sup> Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover  
<sup>2</sup> Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, Universitätsklinikum Münster

Medizinische Hochschule Hannover  
 Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie  
 Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover  
[Steinmann.Diana@mh-hannover.de](mailto:Steinmann.Diana@mh-hannover.de)

## PD Dr. med. Dr. rer. nat. Diana Steinmann

Geburtsdatum/-ort 12. Mai 1975, Freiberg  
Familienstand verheiratet, zwei Söhne (1998 und 2003)

### Tätigkeit

seit 01/2013 Wissenschaftliche Mitarbeiterin der Strahlentherapie  
Universitätsklinikum Münster  
seit 08/2013 Fachärztin im MVZ und Oberärztin in der Klinik für  
Strahlentherapie der MHH  
07/2012 – 07/2013 Oberärztin in der Klinik und im MVZ für Strahlentherapie  
Klinikum Braunschweig



### Wissenschaftlicher Werdegang

seit 07/2013 Fachberatungszentrum im Kompetenznetzwerk Komplementär-  
medizin in der Onkologie (KOKON)  
08/2012 Gründung einer interdisziplinären Forschungsgruppe für das Projekt „Bestrahlung zur Konditio-  
nierung vor Hepatozyten-Transplantation“  
05/2012 Prospektive Analysen zur Lebensqualität bei Patientinnen mit Mammakarzinom nach intraope-  
rativer Bestrahlung  
seit 01/2012 Übernahme der Studienkoordination für das Register für Spätfolgen nach Strahlentherapie im  
Kindes- und Jugendalter (RISK)  
01/2012 – 12/2012 Habilitationsförderung von Wissenschaftlerinnen an der MHH

### Hochschulpolitisches Engagement

2010 AG „Gute Praxis der ärztlichen Weiterbildung“ der MHH, Bereich „Soziales Umfeld“  
2008 – 2012 Projektbeirat des audits familiengerechte hochschule

### Wichtige Stationen der wissenschaftlichen Laufbahn seit Erhalt der Habilitationsförderung

Die Habilitationsförderung hat mir ermöglicht, die Forschungsarbeiten zu Lebensqualität, kognitiven Leistungen und psychischen Belastungen bei Patienten mit Bestrahlung von Hirnmetastasen abzuschließen und zu publizieren. Die wichtigste Station war jedoch mit Beginn des Förderzeitraumes die Übernahme der Studienkoordination für das Register zur Erfassung von Spätfolgen nach Strahlentherapie im Kindes- und Jugendalter (RISK) in der Klinik für Strahlentherapie in Münster. Ich konnte mich in die Datenerfassung einarbeiten und verschiedene Abläufe optimieren. Erste eigene Auswertungen zur Bestrahlungs-assoziierten Toxizität der Lunge und Leber wurden erstellt und das Register im Rahmen von Symposien international präsentiert. Am 01.04.2014 habe ich von Prof. Dr. N. Willich die Studienleitung übernommen.

### Publikationen

1. Pfitzer C, Chen CM, Wessel T, Keil T, Sörgel A, Langer T, **Steinmann D**, Borgmann-Staudt A. Dynamics of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 May 20. [Epub ahead of print]
2. Cole AM, Scherwath A, Ernst G, Lanfermann H, Bremer M, **Steinmann D**. Self-reported cognitive outcomes in patients with brain metastases before and after radiotherapy. *Int J Rad Oncol biol phys*. In press
3. **Steinmann D**, Vordermark D, Geinitz H, Aschoff R, Bayerl A, Gerstein J, Hipp M, van Oorschot B, Wypior HJ, Schäfer C. Proxy assessment of patients before and after radiotherapy for brain metastases. Results of a prospective study using the DEGRO brain module. *Strahlenther Onkol*. 2013 Jan;189(1):47-53
4. **Steinmann D**, Paelecke-Habermann Y, Geinitz H, Aschoff R, Bayerl A, Bölling T, Bosch E, Bruns F, Eichenseder-Seiss U, Gerstein J, Gharbi N, Hagg J, Hipp M, Kleff I, Müller A, Schäfer C, Schleicher U, Sehlen S, Theodorou M, Wypior HJ, Zehentmayr F, van Oorschot B, Vordermark D. Prospective evaluation of quality of life effects in patients undergoing palliative radiotherapy for brain metastases. *BMC Cancer*. 2012 Jul 10;12:283
5. **Steinmann D**, Maertens B, Janssen S, Werner M, Frühauf J, Nakamura M, Christiansen H, Bremer M. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (hfSRT) after tumour resection of a single brain metastasis: report of a single-centre individualized treatment approach. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012 Sep;138(9):1523-9





## Dr. rer. nat. Katharina Stummeyer

Meine akademische Ausbildung habe ich im Jahr 1995 mit dem Studium der Biochemie im Fachbereich Chemie der Universität Hannover begonnen und im Jahr 2000 mit einer Diplomarbeit im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Medizinische Hochschule Hannover (MHH) zum Thema „Studien zu Struktur und Funktion der eukaryotischen Polysialyltransferasen ST8SialI und ST8SialIV“ abgeschlossen. Damit war mein Interesse an dem sauren Zucker Polysialinsäure geweckt und speziell die Enzyme rund um Synthese und Degradation dieses besonderen Polymers haben mich über weite Strecken meiner akademischen Laufbahn begleitet. Dies mündete im Jahr 2004 in die Promotionsarbeit „Enzymes involved in biosynthesis and degradation of poly- $\alpha$ 2,8-sialic acid: structure-function relationships“, angefertigt im Institut für Zelluläre Chemie unter der Leitung von Prof. Dr. Rita Gerardy-Schahn. Im Rahmen der Arbeit gelang es erstmals, die Struktur einer baculoviralen Endosialidase aufzuklären. Dies wurde im Jahr 2005 mit dem Hans-Heinrich-Niemann Gedächtnispreis honoriert. Auch nach meiner Promotion bin ich der MHH und den sauren Zuckern zunächst weiter treu geblieben, dokumentiert in derzeit rund 20 wissenschaftlichen Publikationen, die auch unterstützt durch hochschulinterne Fördermittel des (HiLF)-Programms sowie durch das Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen an der MHH entstanden sind.



Ende 2009 habe ich mich schließlich dazu entschlossen, eine neue berufliche Herausforderung anzunehmen und bin zunächst als Wissenschaftliche Mitarbeiterin in die Gesellschaft für Anlagen- und Reaktorsicherheit mbH (GRS) eingetreten. Mit diesem Schritt einher ging die bewusste Entscheidung, meine berufliche Tätigkeit in einen anderen thematischen Kontext zu stellen, den der Nuklearen Sicherheit. Seit 2013 leite ich den Bereich Projektträger/Behördenunterstützung der GRS. Die etwa 20 Mitarbeiter des Bereiches unterstützen Bundesministerien bei der Gestaltung und Umsetzung von Fördermaßnahmen im Zusammenhang mit Fragen der nuklearen Sicherheit, bei der internationalen Zusammenarbeit auf dem Gebiet der kerntechnischen Sicherheit sowie bei der Projektsteuerung von Stilllegung, Rückbau und Entsorgung der kerntechnischen Versuchsanlagen des Bundes. Hauptauftraggeber sind die Bundesministerien für Wirtschaft und Energie sowie für Bildung und Forschung. Privat bin ich verheiratet und Mutter zweier Kinder im Vorschulalter.

## Characterisation of microglia during de- and remyelination: evidence for creating a repair promoting environment

VoB E.V.<sup>1</sup>, Škuljec J.<sup>1,2</sup>, Stangel M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Germany  
<sup>2</sup> Center for Systems Neuroscience (ZSN), Hannover, Germany

This project has been supported by the Department of gender equality ("Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH").

### Introduction

Microglia plays a key role in the initiation and perpetuation of de- and remyelination because of their ability to present antigens to other cells and to clear cell debris by phagocytosis<sup>1</sup>. Different factors and molecules expressed or secreted by microglia seem to play an important role in regenerative processes like remyelination<sup>2</sup>. It remains unclear which factors lead to a protective microglial phenotype and recent data indicate that there are region-specific differences within the central nervous system (CNS) for both de-/remyelination and microglial response<sup>3</sup>. In the cuprizone murine model of toxic de- and remyelination accumulation of microglia during demyelination and subsequent remyelination in both white (corpus callosum) and gray (cortex) matter has recently been reported<sup>4,5</sup>. Therefore we examined changes in microglial phenotypes as well as the production of cytokines and growth factors in the cuprizone model during de- and remyelination in order to identify important factors that promote neuroprotective functions of microglia in the CNS.

### Materials & Methods

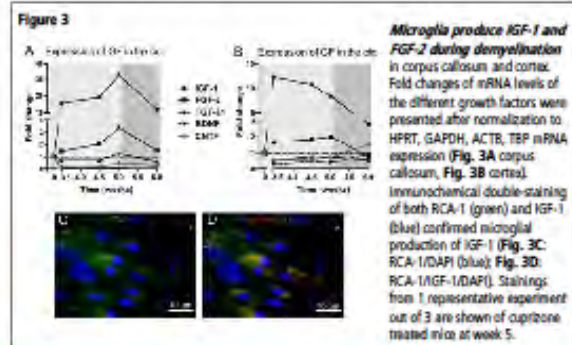
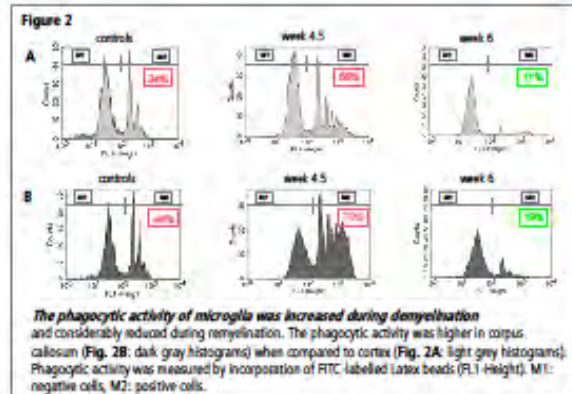
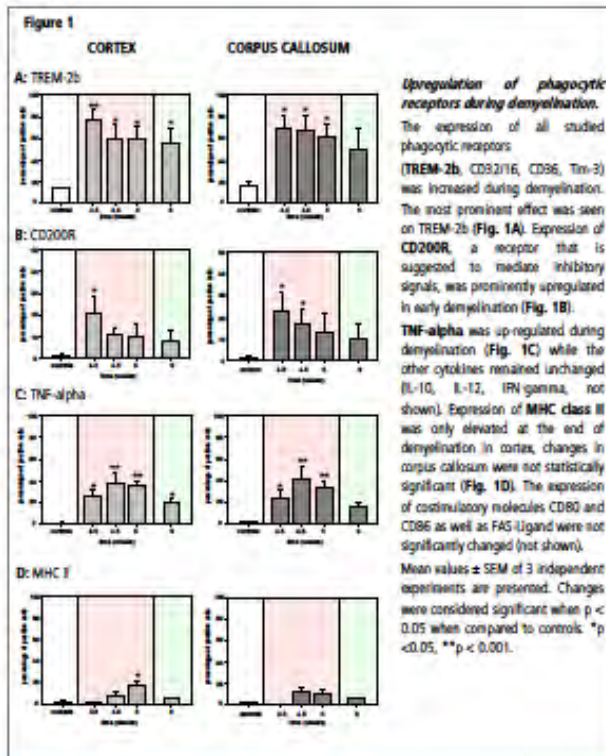
8 week old C57BL/6 mice were fed for 5 weeks with 0.2% cuprizone, following one week of normal chow and were sacrificed at week 3.5, 4.5, 5 (demyelination) and 6 (remyelination), parallel with the non-treated mice.



Brains were dissected into corpus callosum and cerebral cortex. The tissue was mechanically dissociated using a tissue homogenizer and a 70µm cell strainer. Microglia were separated using a Ficol gradient centrifugation. Microglia were stained for various surface and intracellular marker (phagocytosis: CD32/16, CD96, Tim-3, TREM-2b, CD11b, Latex beads; antigen expression and costimulation: CD40, CD80, CD86, MHC class II; apoptosis: FAS-I; inhibition of microglia activation: CD200R; cytokines: IL-12, IL-10, IFN-gamma, TNF-alpha), and analyzed by flow cytometry.

The expression of the growth factors (GF) IGF-1, FGF-2, CNTF, and BDNF and the anti-inflammatory cytokine TGF-β1 was detected by quantitative real time RT-PCR and immunohistochemical stainings.

### Results



### Conclusions

- Microglial phagocytosis plays a central role during demyelination.
- The proinflammatory cytokine TNF-alpha represents an important factor during demyelination.
- Costimulation and antigen-presentation are not relevant in this model of de- and remyelination.
- Microglial production of the growth factors IGF-1 and FGF-2 together with their increased phagocytic activity and secretion of TNF-alpha may support remyelination in the cuprizone model.

### References

1. Ransohoff JJ et al. Annu Rev Immunol 2000; 27:119-45
2. Blüthner K et al. Tissue Neurosci 2007; 30:596-601
3. Giesecke H et al. Glia 2000; 32:330-44
4. Stangel M et al. J Neurol 2000; 247:1053-61
5. Giedd V et al. Brain Res 2009; 1201: 127-36

Doc published in: *Acta Neurol Scand* 2012; 145:114-26

Contact:  
Dr. med.  
Medical School Hannover,  
Department of Neurology  
Cell-Neurology (CNL) 1, 30625 Hannover  
[www.mh-hannover.de](http://www.mh-hannover.de)

## PD Dr. med. Elke Voß

Geburtsdatum/-ort 26. Oktober 1976, Wittmund  
Familienstand verheiratet seit 02.05.2008, geb. Wiesemann  
ein Kind (2010)



### Beruflicher Werdegang

seit 07/2009 Fachärztin für Neurologie  
seit 10/2009 Funktionsoberärztin, Klinik für Neurologie, MHH  
01/2011 – 08/2011 Unterbrechung der Tätigkeit in der Elternzeit

### Wissenschaftlicher Werdegang

08/2013 Habilitation im Fach Neurologie

### Publikationen

1. **Wiesemann E.**, Deb M., Trebst C., Hemmer B., Stangel M., Windhagen A.: Effects of interferon- $\beta$  on co-signaling molecules: upregulation of CD40, CD86 and PD-L2 on monocytes in relation to clinical response to interferon- $\beta$  treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008 Mar;14(2):166-76
2. **Wiesemann E.**, Deb M., Hemmer B., Radeke H.H., Windhagen A.: Early identification of interferon-beta responders by ex vivo testing in patients with multiple sclerosis. *Clin Immunol.* 2008 Sep;128(3):306-13
3. **Voss E.V.**, Raab P., Trebst C., Stangel M.: Clinical approach to optic neuritis: Pitfalls, red flags, and differential diagnosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011 Mar;4(2):123-34
4. **Voss E.V.**, Škuljec J., Gudi V., Skripuletz T., Pul R., Trebst C., Stangel M.: The function of microglia during de- and remyelination: can they create a repair promoting environment? *Neurobiol Dis.* 2012 Jan;45(1):519-28
5. **Voss E.V.**, Stangel M.: Nervous system manifestation of connective tissue disease: mechanisms and diagnostic approach. *Curr Opin Neurol.* 2012 Jun;25(3):306-15



## Zentrum für seltene entzündliche Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung

Prof. Dr. med. Annette D. Wagner

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover



Das Zentrum für seltene entzündliche Systemerkrankungen befasst sich mit Nierenmanifestationen, die vielfältige Ursachen haben können. Typischerweise stellen sie eine Krankheitsmanifestation im Rahmen entzündlicher Systemerkrankungen dar.

Um eine Früherkennung und Behandlung der betroffenen Patienten zu gewährleisten, wurde eine Ambulanz für „seltene entzündliche Systemerkrankungen mit Nierenbeteiligung“ eingerichtet. Dieser Teil des Zentrums für Seltene Erkrankungen soll eine tertiäre Versorgungsstruktur anbieten, die eine zeitnahe Diagnostik und Diagnosesstellung zulässt und die Patienten einer schnellen Therapieeinleitung zuführt.

### Leistungen:

- Diagnosestellung
- Therapieplanung
- Therapiemanagement für bereits diagnostizierte Patienten
- Aufklärung von Patienten
- Zweitmeinungen
- Beratung von Kollegen
- Grundlagenforschung
- Führen eines klinischen Registers
- Durchführung von Therapiestudien
- Aus- und Weiterbildung von Kollegen

### Forschungsprojekte:

- Wirkung von Glukokortikoiden auf periphere und gewebständige dendritische Zellen in der Riesenzellarteritis
- Analyse von CD4+CD25+ regulatorischen T-Zellen in der Riesenzellarteritis
- Biomarker in der Großgefäßvaskulitis

### Krankheitsbilder:

- AA-Amyloidose mit Nierenmanifestation
- Churg-Strauss Syndrom
- CAPS / TRAPS
- Dermatomyositis
- Granulomatöse mikroskopische Polyangiitis
- Mikroskopische Polyangiitis
- Morbus Behçet's
- Morbus Fabry und Morbus Gaucher
- Morbus Kawasaki
- Morbus Whipple
- Multimodale Therapien mit kombinierter Plasmapherese/Aphese und intravenöser Immunglobulingaben für akute antikörpervermittelte Autoimmunerkrankungen (z. B. Stiff-Person-Syndrom, Cardiolipin-Ak-Syndrom)
- Paraneuritis nodosa
- Polydendrit
- Polymyositis
- Riesenzellarteritis mit pauci-immuner Glomerulonephritis
- Sarkoidose mit Nierenmanifestation
- Shulman-Syndrom
- Systemischer Lupus erythematodes mit hämolytisch-urämischem Syndrom
- Schönlein-Henoch-Purpura
- Takayasu-Arteritis mit Nierenarterienbefall
- Thrombotische Mikroangiopathie bei Systemischer Sklerose
- Vaskulitiden auf dem Boden einer Kryoglobulinämie

### Publikationen:

Schmitt R, Westhoff-Bleck M, Haller H, Wagner AD. Paradoxical renal embolism in a patient with congenital cardiac malformation. QJM 104:885-7, 2011.

Assmann G, Kueck O, Kirchhoff T, Rosenthal H, Voswinkel J, Ong MF, Zeidler H, Wagner AD. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO-syndrome is lost after its discontinuation: interventional study. Arthritis Res Ther. Oct 9;11(5):R140, 2009.

Wagner AD, Andresen J, Raum E, Lotz J, Zeidler H, Kuipers JG, Jendro MC. Standardized work-up programme for fever of unknown origin and contribution of magnetic resonance imaging for the diagnosis of hidden systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 64:105-110, 2005.

Wagner AD, Andresen J, Jendro MC, Hülsemann JL, Zeidler H. Sustained response to tumor necrosis factor alpha-blocking agents in two patients with SAPHO syndrome. Arthritis Rheum 46:1965-1968, 2002.

Wagner AD, Gerard H, Fresemann T, Schmidt WA, Gronica-Ihle E, Hudson AP, Zeidler H. Detection of chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographical arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. Arthritis Rheum 43:1543-1551, 2000

#### Sprecher des Zentrums:

Prof. Dr. med. Annette D. Wagner

Kooperationspartner:  
EUNAS-Studygroup

#### Ansprechpartner:

Prof. Dr. med. Annette D. Wagner,  
Krankenschwester Frau V. Subasic

Institut/ Klinik:  
Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

Wagner.annette@mh-hannover.de  
Tel.: 0511-532-8554  
www.mh-hannover.de

## Professorin Dr. med. Annette Wagner

Geburtsdatum/-ort 15. Juni 1961, Braunschweig



### Position in der Klinik

07/2004 Oberärztin der Abteilung Rheumatologie, MHH  
01.01.2007 Wechsel in die Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH  
seit 02/2011 Ermächtigung (KV Niedersachsen) für die ambulante Diagnostik und Therapie seltener Erkrankungen mit Systembeteiligung aus dem rheumatologisch-nephrologischen Formenkreis, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, MHH

### Ärztlicher und wissenschaftlicher Werdegang seit Erhalt der Habilitationsförderung

08/2005 – 01/2006 Habilitationsförderung im Rahmen des Frauenförderplans der MHH  
09/2005 – 12/2006 Teilnahme am Mentoring-Programm für Wissenschaftlerinnen an der MHH 2005/2006  
seit 01/2007 Klinische Weiterbildung in der Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen der MHH  
02/2007 Verleihung der Venia legendi  
03/2010 Fachärztin für Innere Medizin und Nephrologie  
02/2012 APL-Professur

### Preise

10/2006 Rudolf-Schoen-Preis 2006 für die Habilitationsschrift  
05/2010 Preis der Stiftung Wolfgang Schulze 2010 gemeinsam mit PD Dr. med. G. Assmann für die Forschungsarbeit „Antibiotikatherapie beim SAPHO-Syndrom“

### Publikationen

1. Datta B, Njau F, Thalmann J, Haller H, Wagner AD. Differential infection outcome of Chlamydia trachomatis in human blood monocytes and monocyte-derived dendritic cells. BMC Microbiol. 2014 Aug 14; 14:209. doi: 10.1186/s12866-014-0209-3
2. Dejaco C, Duftner C, Al-Massad J, **Wagner AD**, Park JK, Fessler J, et al. NKG2D stimulated T-cell autoreactivity in Giant Cell Arteritis and Polymyalgia Rheumatica. Ann Rheum Dis. 2013 Feb 15. [Epub ahead of print]
3. Kötter I, Henes J C, **Wagner AD**, Look, Gross W. Does Glucocorticosteroid-Resistant Large Vessel Vasculitis (Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis) Exist and How Can Remission be Achieved? A critical Review of the Literature. Clin Exp Rheumatol. 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S114-29. Epub 2012 May 11
4. **Wagner AD**. Nierenbeteiligung im Rahmen von Großgefäßvaskulitiden. Der Nephrologe 7:200-208; 2012
5. Schmidt BM, **Wagner AD**. Hyperuricemia, gout, pseudogout and concomitant diseases. Dtsch Med Wochenschr. 136(48):2489-2491; 2011

## Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese und Therapie der Leukämie

gefördert aus dem Habilitationsprogramm für Wissenschaftlerinnen der MHH  
Katharina Wagner

### Hämatopoese

- Die Hämatopoese ist ein sorgfältig regulierter Prozess. Aus einer hämatopoetischen Stammzelle entwickeln sich über verschiedene Progenitorzellen die reifen, funktionellen Blutzellen (Abb. 1).
- Transkriptionsfaktoren spielen bei diesem Prozess eine wichtige Rolle. Die regulierte Expression der verschiedenen Transkriptionsfaktoren führt zum "lineage commitment" und zur regelrechten Differenzierung der Vorläuferzellen
- Deletion des Transkriptionsfaktors C/EBP $\alpha$  führt zum Fehlen von Granulozyten, PU.1-Knockout Mäuse weisen Störungen der myeloischen und lymphatischen Differenzierung auf. GATA-1-Knockout Mäuse zeigen keine definitive Erythropoese.



Abbildung 1: Expression von Transkriptionsfaktoren in hämatopoetischen Vorläuferzellen aus Akinci et al. Nature 2000; 404: 193-197.

### Erkrankungen der Hämatopoese

- Die akute myeloische Leukämie (AML) ist durch eine Ausreifungsstörung hämatopoetischer Progenitoren gekennzeichnet. Es kommt zur Akkumulation unreifer Progenitoren mit gestörter Differenzierungskapazität und Proliferations- und/oder Überlebensvorteil. Die Folge ist eine Verdrängung der normalen Hämatopoese.
- Bei Patienten mit AML werden häufig genetische Veränderungen gefunden (chromosomale Translokationen, Punktmutationen). Diese betreffen oft Transkriptionsfaktoren.
- Man geht davon aus, dass zur Entstehung einer AML zwei verschiedene Mutationsklassen notwendig sind. Eine Mutation soll zur Störung der Differenzierung, eine andere zur Störung der Proliferation/des Überlebens führen (Abb. 2).
- Die häufigsten somatischen Mutationen bei Patienten mit normalem Karyotyp (CN-AML) betreffen die Gene für *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2*, *WT1* und *CEBPA*.
- Bei der chronisch myeloischen Leukämie (CML) zeigen die Progenitoren eine gesteigerte Proliferationskapazität bei erhaltener Differenzierungskapazität.
- Bei Patienten mit CML wird typischerweise eine *bcr/abl*-Translokation gefunden. Unbehandelt geht die Erkrankung in eine Blastenkrise über, die morphologisch einer AML ähnelt. Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigen sich weitere genetische Aberrationen.

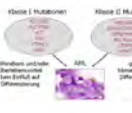


Abbildung 2: Modell der Leukämogenese, modifiziert nach Gilliland, Griffin. Blood 2002; 100: 1532-42.

### Entwicklung einer AML in PU.1-Knockdown Mäusen

- Ein konditioneller Knock-Out der -14kb URE des PU.1-Gens wurde hergestellt, der zu einer deregulierten Expression von PU.1 führt. Nach Ersetzen des -14kb URE durch eine Neomycin-Kassette weisen Mäuse nur 20% der normalen PU.1 Expression im Knochenmark auf (Abb. 3A).
- Kumulatives Überleben der PU.1-Knockdown Mäuse (N=20 Wildtyp und 34 PU.1-Knockdown Mäuse) (Abb. 3B).
- Deutlich erhöhte Leukozytenzahl und Auftreten von Blasten im Blutsausstrich einer PU.1-Knockdown Maus im Sinne einer AML (Abb. 3C).
- Massive Invasion unreifer Zellen in der Leber (Abb. 3D), den Lymphknoten (E), der Niere (F) und der Leber sekundärer Rezipienten (G) als Ausdruck der malignen Natur der Erkrankung. Es handelt sich um H&E Färbungen (D, F) und um MPO Färbungen zum Nachweis myeloischer Infiltrate (E, G).

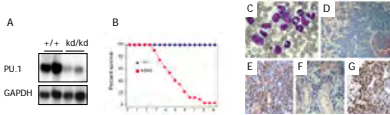


Abbildung 3: Modifiziert from: Rosenbauer, Wagner et al. Nat. Genet.

### Erythroleukämie durch Transformation von C/EBP $\alpha$ -Knock-Out Zellen mit *bcr/abl*

- Akkumulation von reifen Granulozyten im peripheren Blut nach Transplantation mit *bcr/abl* exprimierenden C/EBP $\alpha$  KO Zellen im Sinne einer CML (Abb. 4A). Auftreten unreifer Erythropoese im peripheren Blut nach Transplantation mit *bcr/abl* exprimierenden C/EBP $\alpha$  KO Zellen (A2).
- Nach Transplantation von *bcr/abl* exprimierenden C/EBP $\alpha$  KO Zellen herrschen im Knochenmark (KM) reife Granulozyten vor (Abb. 4C1). In Abwesenheit von C/EBP $\alpha$  kommt es zu einer Akkumulation unreifer erythroider Zellen (C2). Einige Mäuse zeigten eine Vermehrung von Mastzellen (C3).
- Massive Störung der normalen Textur von Milz und KM in der histologischen Untersuchung. Nach Transplantation *bcr/abl* exprimierender C/EBP $\alpha$  KO Zellen zeigen sich granulozytäre, MPO-positive Infiltrate (Abb. 4D1, 2). Nach Transplantation *bcr/abl* exprimierender C/EBP $\alpha$  KO Zellen zeigen sich in der Milz vornehmlich erythroide Zellen (D3, 4), im KM zeigen sich keine MPO positiven Zellen (D5). Die Immunhistochemie für Mastzelltryptase belegt die Akkumulation von Mastzellen (D6).
- Als Indikator für die Malignität wurde auch die Infiltration extrahämatopoetischer Organe untersucht. Nach Transplantation mit C/EBP $\alpha$  KO Zellen werden MPO-positive Infiltrate in der Leber bemerkt (Abb. 4F1), bei Abwesenheit von C/EBP $\alpha$  erythroblastäre Zellen (F2). Die Erythroleukämie ist in sekundäre Rezipienten übertragbar.

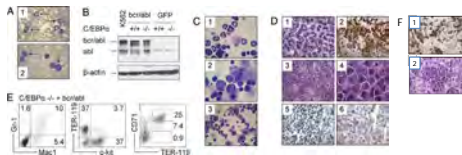


Abbildung 4: A: Blutsausstrich extraktanter Mäuse nach Transplantation *bcr/abl* exprimierender C/EBP $\alpha$  KO (1) oder C/EBP $\alpha$  KO (2) Zellen. B: *bcr/abl* Expression im KM extraktanter Mäuse und GFP-Transfektion Kontrollen im Wildtyp-Biot. C: GFP-Zytoplast vom KM (1) und histologische Untersuchung von KM, Milz (2) und Leber (3) nach Transplantation *bcr/abl* exprimierender Zellen. D: Durchflusszytometrische Untersuchung von KM nach Transplantation mit C/EBP $\alpha$  KO Zellen. Die Immunophenotypie der GFP positiven Zellen wird gezeigt. In Abwesenheit von C/EBP $\alpha$  wurden keine reifen myeloischen Elemente nachgewiesen. Statt dessen wird eine Akkumulation von TER119<sup>+</sup> erythropoetischen Vorläufern beobachtet. Die Differenzierung erythroider Zellen wurde mittels CD71 und TER119 analysiert und zeigte einen deutlichen erythroiden Verlust bei Mäusen nach Transplantation mit *bcr/abl* exprimierenden C/EBP $\alpha$  KO Zellen (TER119<sup>+</sup> CD71<sup>+</sup>).

Wagner et al. Proc. Natl Acad Sci USA 2006, 103:6338-6343

### ID1 ist ein essentielles Zielgen von C/EBP $\alpha$

- In den C/EBP $\alpha$  KO Zellen zeigt sich eine erhöhte Expression von Transkriptionsfaktoren, die mit der Erythropoese assoziiert sind.
- Es zeigt sich eine inverse Korrelation von myeloischen (C/EBP $\alpha$ ) und erythroiden (GATA-1) Transkriptionsfaktoren nach Wiederherstellung der C/EBP $\alpha$  Expression in *bcr/abl* exprimierenden Zellen (Abb. 5A).
- C/EBP $\alpha$  bindet an ein regulatorisches Element des *ID1*-Gens in hämatopoetischen Vorläuferzellen bei Mensch und Maus (Abb. 5B-D).
- Wird die C/EBP $\alpha$ -induzierte Expression von *ID1* mittels siRNA verhindert, ist die myeloische Differenzierung gestört. Stattdessen behalten die Zellen erythroide Identität (Abb. 5E, F).

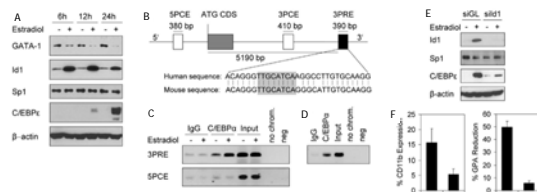
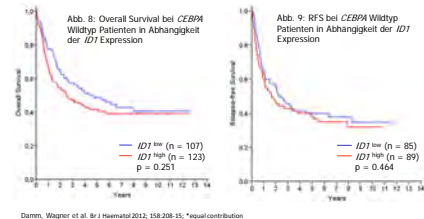
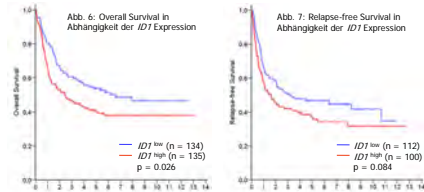


Abbildung 5: A: In der myeloischen K562-eR-Zelllinie induziert die Zugabe von Estradiol die Translokation des C/EBP $\alpha$ -estrogen-Rezeptor Fusionsgenes in den Zellen. Westblot-Analyse von GATA-1, ID1, C/EBP $\alpha$ . B: Schematische Darstellung des *ID1* Gens: ein konserviertes 3prime regulatorisches Element (3PRE) enthält eine C/EBP $\alpha$  Bindungsstelle bei Maus und Mensch. C: Nachweis der Bindung von C/EBP $\alpha$  an das 3PRE des *ID1* Gens nach estradiol-induzierter Translokation von C/EBP $\alpha$  in den Zellen in der myeloischen K562-eR-Zelllinie mittels Chromatin-Immunopräzipitation, Assay (ChIP). D: Bindung von C/EBP $\alpha$  an das *ID1* 3PRE in normalem Maus-KM im ChIP. E, F: Durch Verhinderung der Estradiol-induzierten *ID1*-Expression mittels siRNA gegen ID1 wurde die C/EBP $\alpha$ -Expression deutlich induziert (E, Westblotbild). Mittels durchflusszytometrischer Analyse wird die Expression des myeloischen Markers CD11b sowie die Reduktion der Glycophorin A Expression (GPA) vermindert (F).

Wagner et al. Proc Natl Acad Sci USA 2006, 103:6338-6343

### Effekt von CEBPA Mutationen und ID1 Expression auf die Prognose von AML Patienten

- CEBPA Mutationen in der CN-AML sind mit einer guten Prognose assoziiert. Es wurde beschrieben, dass hohe Expression von *ID1* mit einer negativen Prognose bei Patienten mit CN-AML einhergeht.
- Wir haben den Stellenwert der *ID1* Expression für die Prognose der CN-AML in einer großen Kohorte von AML Patienten untersucht. Dabei wurden auch andere molekulare Marker, insbesondere die CEBPA Mutationen berücksichtigt.
- Die *ID1* Expression zeigte eine große Streuung (Median *ID1/ABL* Kopien 0.357 ± 28.97, range 0.008 – 463.89).
- Die *ID1* Expression korrelierte mit dem Mutationsstatus für CEBPA. In der Gruppe mit niedriger *ID1* Expression waren signifikant mehr Patienten mit CEBPA Mutationen (insbesondere bilaterale Mutationen).
- Patienten mit CEBPA Mutationen zeigten eine signifikant niedrigere *ID1* Expression als Patienten ohne CEBPA Mutationen (Median *ID1/ABL* 0.12 ± 0.72 vs. 0.39 ± 31.66; p < 0.0001). Patienten mit bilateralen CEBPA Mutationen zeigten eine niedrigere *ID1* Expression als Patienten mit monolateralen CEBPA Mutationen und monolaterale CEBPA Mutationen zeigten eine niedrigere *ID1* Expression als Patienten ohne CEBPA Mutation.
- Ohne Berücksichtigung des CEBPA Mutationsstatus zeigte sich die *ID1* Expression als ein negativer Faktor für das overall survival und das relapse-free survival in univariater und multivariater Analyse (Abb. 6 und 7).
- Mit Berücksichtigung des CEBPA Mutationsstatus zeigte sich jedoch kein Effekt der *ID1* Expression auf die Prognose in multivariater Analyse.
- Bei CN-AML ohne CEBPA Mutationen hatte die *ID1* Expression keinen prognostischen Effekt in univariater oder multivariater Analyse (Abb. 8 und 9).



Damm, Wagner et al. Br J Haematol 2012; 158:208-15, \*equal contribution

### Zusammenfassung

- Die Reduktion der PU.1 Expression führte zur Entwicklung einer AML im Mausmodell.
- Die Transformation von C/EBP $\alpha$  KO Zellen mit der aktivierten Tyrosinkinase *bcr/abl* im Maus-Transplantationsmodell führt zur Entwicklung einer Erythroleukämie und dem kompletten Fehlen der Granuloopoese.
- C/EBP $\alpha$  ist auch in der malignen Hämatopoese essentiell für die myeloische Differenzierung.
- ID1* ist ein essentielles Zielgen von C/EBP $\alpha$  für die myeloische Differenzierung
- Die reduzierte im Gegensatz zu einer komplett fehlenden Funktion von Transkriptionsfaktoren ist notwendig für die Entwicklung einer AML.
- Diese Arbeiten legen nahe, daß für die Leukämogenese die Expressionsstärke der Transkriptionsfaktoren entscheidend ist.
- Bei Patienten mit CN-AML scheinen CEBPA Mutationen die *ID1* Expression zu deregulieren.
- ID1* Expression ist kein unabhängiger prognostischer Faktor in der CN-AML.

## Dr. med. Katharina Wagner

Geburtstag/-ort 4. September 1972, Braunschweig  
Familienstand verheiratet, vier Kinder (2008, 2009, 2011, 2013)



### Wissenschaftliche Laufbahn

Jan. bis Juni 2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum Innere Medizin der MHH, Abteilung Hämatologie und Onkologie  
Juli 2001 bis März 2004 DFG-Ausbildungsstipendium an der Harvard Medical School, Boston, USA bei Prof. Dr. D.G. Tenen  
seit April 2004 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Zentrum Innere Medizin der MHH, Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation

### Eingeworbene Drittmittel

Juli 2004 Habilitationsförderung der MHH für das Projekt „Transkriptionsfaktoren in der Pathogenese der Leukämien“  
Oktober 2004 Hannelore Munke Stipendium für das Projekt „Lentiviraler Transfer von shRNA gegen PML/RAR $\alpha$  zur Analyse wichtiger Zielgene in der akuten Promyelozytenleukämie“  
November 2007 „Identifikation von leukämischen Stammzellen im NOD/SCID-Maustransplantationsmodell“, Förderung durch die Dieter-Schlag-Stiftung

### Dissertation

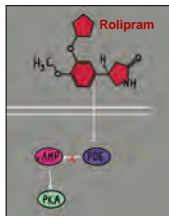
„Untersuchungen zur Substratspezifität und Regulation von Na<sup>+</sup>-D-Glukosetransportern“, summa cum laude, 2003 Promotionspreis der Universität Würzburg

### Publikationen

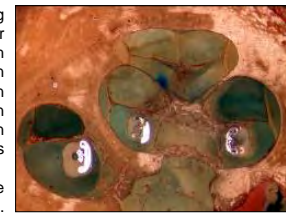
1. Rosenbauer F, **Wagner K**, Kutok JL, Iwasaki H, Le Beau MM, Okuno Y, Akashi K, Fiering S, Tenen DG (2004). Acute myeloid leukemia induced by graded reduction of a lineage-specific transcription factor, PU.1. *Nat Genet* 36: 624-630
2. **Wagner K**, Zhang P, Rosenbauer F, Drescher B, Kobayashi S, Radomska HS, Kutok JL, Gilliland DG, Krauter J, Tenen DG (2006). Absence of the transcription factor CCAAT enhancer binding protein  $\alpha$  results in loss of myeloid identity in bcr/abl-induced malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 6338-6343
3. **Wagner K**, Damm F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, Schäfer I, Ottmann O, Lübbert M, Heit W, Kanz L, Schlimok G, Raghavachar A, Fiedler W, Kirchner H, Brugger W, Zucknick M, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Krauter J (2010). Impact of *IDH1* R132 mutations and an *IDH1* single nucleotide polymorphism in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: SNP rs11554137 is an adverse prognostic factor. *J Clin Oncol* 28: 2356-64
4. **Wagner K**, Damm F, Thol F, Göhring G, Görlich K, Heuser M, Schäfer I, Schlegelberger B, Heil G, Ganser A, Krauter J (2011). FLT3-internal tandem duplication and age are the major prognostic factors in relapsed acute myeloid leukemia with normal karyotype. *Haematologica*; 96: 682-89
5. Damm F\*, **Wagner K\***, Görlich K, Morgan M, Thol F, Yun H, Delwel R, Valk PJM, Löwenberg B, Heuser M, Ganser A, Krauter J (2012). ID1 expression associates with other molecular markers and is not an independent risk factor in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*; 158:208-15; \*equal contribution

Athanasia Warnecke, Katharina Kranz, Verena Scheper, Kirsten Wissel, Thomas Lenarz, Experimentelle Otorhinolaryngologie, Hals-, Nasen-, Ohrenklinik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

### Einleitung



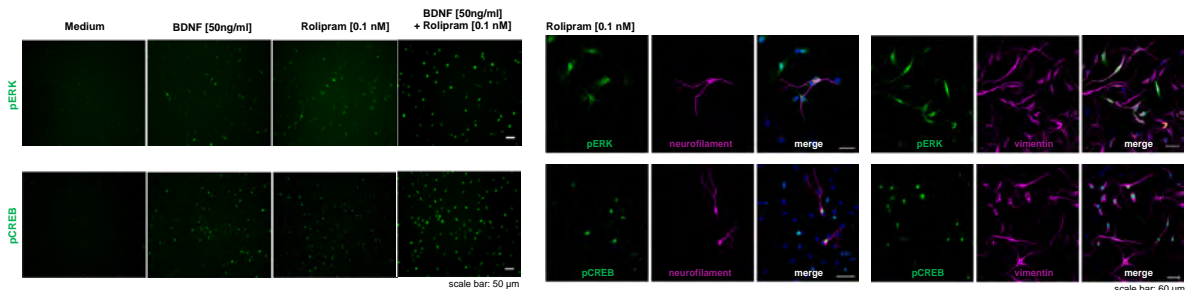
In einem gesunden System vermitteln Haarzellen die Aufnahme und Weiterleitung von Hörempfindungen. Durch Lärm- oder Substanz-induzierte Traumata des Innenohres wird häufig ein bisher irreversibler Funktionsverlust dieser Sinneszellen initiiert, der mit dem Verlust der Hörwahrnehmung verbunden ist. In vielen Fällen kann der Funktionsverlust der Haarzellen durch die Insertion eines Cochlea Implantats kompensiert werden. Unter Anderem hängt der Nutzen eines Cochlea Implantats von der Anzahl und Erregbarkeit der noch vorhandenen primären Neuronen des auditorischen Nervens ab. Allerdings führen der Verlust der elektrischen Aktivierung und der trophischen Unterstützung, die normalerweise von einem gesunden sensorischen Epithel ausgehen, zu einer sekundären Degeneration der Neurone des Spiralganglions.



P. Erfurt

Aktuelle Forschungsprojekte fokussieren sich daher auf die Identifizierung von Substanzen, die die Spiralganglienneurone nach dem Einsatz eines Cochlea Implantats erhalten können. Rolipram, ein Typ 4-Phosphodiesterasehemmer hat die Eigenschaft, durch eine induzierte Erhöhung der cAMP-Konzentration, neuroprotektive Effekte im Gehirn zu vermitteln (1, 2, 3). In diesem Projekt wurde die Wirkung von Rolipram auf die Spiralganglienneurone *in vitro* untersucht.

### Rolipram aktiviert ERK und CREB in unterschiedlichen Zelltypen des Spiralganglions



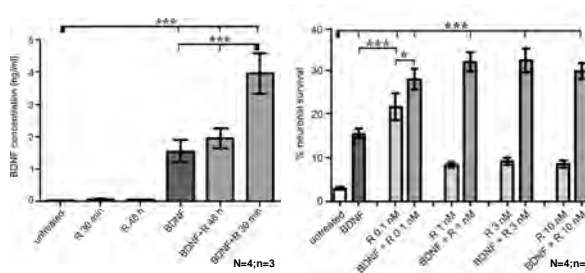
Immunocytologische Untersuchungen mit Antikörpern gegen die aktivierte Form der *extracellular-signal regulated kinase* (ERK; pERK) und gegen den Transkriptionsfaktor CREB (pCREB). Beide Faktoren sind in den intrazellulären Signalweg des neurotrophen Faktors BDNF involviert. Daher wurden BDNF behandelte Zellen als Positivkontrolle verwendet. Im Vergleich zu den mit Medium behandelten Spiralganglienzellen steigt nach einer Applikation von BDNF und Rolipram die pERK- und pCREB-Immunoreaktivität deutlich an. Die stärkste Aktivierung von ERK und CREB wurde nach einer Ko-Applikation von Rolipram und BDNF festgestellt.

Zur Identifizierung der Zelltypen, die sensitiv auf die Rolipram-Behandlung reagieren, wurden immunocytologische Doppelmarkierungen durchgeführt. Antikörper-Markierungen mit pERK/pCREB in Kombination mit neuronalen Marker-Antikörpern (anti-Neurofilament) zeigen, dass eine verstärkte Aktivierung beider Faktoren in den Neuronen des Spiralganglions vorhanden ist. Zusätzlich ist die aktivierte Form von ERK und CREB in bestimmten Vimentin-markierten Zellen (Fibroblasten, Gliazellen) präsent. Basierend auf ihrer abgeflachten, ausgebreiteten Morphologie und den z. T. spindelförmigen Zellsomata handelt es sich bei den doppelt-positiven Zellen vermutlich um Fibroblasten, während Zellen mit einer sternförmigen Gestalt, die häufig mit Gliazellen in Verbindung gebracht wird, diese intensive Immunoreaktivität für pERK und pCREB nicht aufweisen.

### Rolipram steigert die Überlebensfähigkeit der Spiralganglienneurone *in vitro*

#### Bestimmung der BDNF-Konzentration im Zellkulturmedium der Spiralganglien-Kultur:

- BDNF-haltiges Kulturmedium induziert die Freisetzung von BDNF
- Eine zusätzliche Applikation von Rolipram (30 min) erhöht die BDNF-Konzentration im Zellkulturmedium um über 100%
- Der Zusatz von Rolipram alleine hat keinen Einfluß auf die BDNF-Expression



#### Die neuronale Überlebensrate gibt den Effekt von Rolipram auf die Neurone des Spiralganglions wieder:

- Geringe Rolipram-Konzentrationen [0.1 nM] steigern die Überlebensrate
- Erhöhte Rolipram-Konzentrationen [1, 3, 10 nM] reduzieren den neurotrophen Effekt
- Rolipram in Kombination mit BDNF [50 ng/ml] führt unabhängig von der Konzentration zu einer maximalen Überlebensrate

### Zusammenfassung

- Rolipram induziert eine verstärkte Aktivierung der Mitogen-aktivierten Kinase ERK (MAP-Kinase Pathway) und des Transkriptionsfaktors CREB (Regulation der Genexpression)
- Rolipram-Applikation beeinflusst den Metabolismus von Neuronen und von mindestens einem weiteren Zelltyp (putative Fibroblasten) im Spiralganglion
- Rolipram erhöht die BDNF-induzierte BDNF-Expression
- Rolipram erhöht die Vitalität der Spiralganglienneurone nach Serumdeprivation *in vitro*
- Der neuroprotektive Effekt von Rolipram → ist konzentrationsabhängig [0.1 nM] → wird durch eine gemeinsame Applikation mit BDNF verstärkt

CONTACT: warnecke.athanasia@mh-hannover.de

#### REFERENCES:

1. Sasaki T, Kitagawa K, Omura-Matsuka E, Todo K, Terasaki Y, Sugiura S, Hatazawa J, Yagita Y, Hori M: The phosphodiesterase inhibitor rolipram promotes survival of newborn hippocampal neurons after ischemia; *Stroke*, 38(5), 1597-605, 2007.
2. Block F, Tondar A, Schmidt W, Schwarz M, Schwarz M: Delayed treatment with rolipram protects against neuronal damage following global ischemia in rats; *Neuroreport*, 8(17), 3829-32, 1997.
3. DeMarchi Z, Giampà C, Patassini S, Bernardi G, Fusco FR: Beneficial effects of rolipram in the R6/2 mouse model of Huntington's disease; *Neurobiol Dis.*, 30(3), 375-87, 2008.



## PD Dr. med. Athanasia Warnecke

Date of Birth    December 20th, 1972

### Education

2013              Thesis (Habilitationsschrift); Title: "Protection and regeneration of the inner ear."

### Academic Appointments

2010 – present    Administrative Professor; "Regeneration of the Inner Ear"  
2006 – 2010      Research Fellow at the Department of Otorhinolaryngology,  
Hannover Medical School



### Selected Honors and Awards

2014              Winner of the Price of the "GEERS" Foundation  
2009              Selected for the Academy of Excellence in Medical Technology III; Project title: "Improvement of the nerve-electrode-interface of auditory prostheses utilizing magnetic particles"

### Publikationen

1. Kranz, K.\*, **Warnecke A.\***, Durisin, M., Lenarz, T., Scheper, V. Phosphodiesterase type 4 inhibitor Rolipram improves survival of spiral ganglion neurons in vitro. Accepted February 2014 in PLOSone 2014 Mar 18;9(3):e92157. doi: 10.1371/journal.pone.0092157. (\*equally contributing authors)
2. Kaiser, O., Aliuos, P., Wissel, K., Lenarz, T., Werner, D., Reuter, G., Kral, A., **Warnecke, A.** Dissociated neurons and glial cells derived from rat inferior colliculi after digestion with papain. PLoS One. 2013 Dec 12;8(12):e80490
3. Balster, S., Wenzel, G.I., **Warnecke, A.**, Steffens, M., Rettenmaier, A., Zhang, K., Lenarz, T., Reuter, G. Optical cochlear implant: evaluation of insertion forces of optical fibres in a cochlear model and of traumata in human temporal bones. Biomed Tech (Berl). 2014 Feb 1;59(1):19-28
4. Kaiser, O., Paasche, G., Stöver, T., Ernst, S., Lenarz, T., Kral, A., **Warnecke, A.** TGF-beta superfamily member activin A acts with BDNF and erythropoietin to improve survival of spiral ganglion neurons in vitro. Neuropharmacology. 2013 Aug 22;75C:416-425
5. Aliuos, P., Sen, A., Reich, U., Dempwolf, W., **Warnecke, A.**, Hadler, C., Lenarz, T., Menzel, H., Reuter, G. Inhibition of fibroblast adhesion by covalently immobilized protein repellent polymer coatings studied by single cell force spectroscopy. J Biomed Mater Res A. 2013 Apr 18. doi: 10.1002/jbm.a.34686

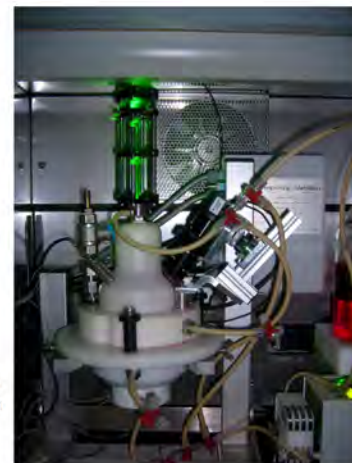
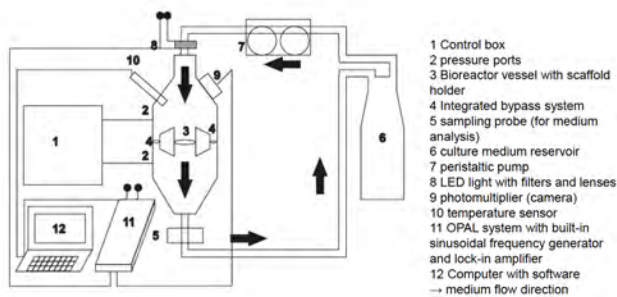
## Application of a laser-based sensor for real-time oxygen monitoring in three-dimensional tissue cultures

B. Weyand<sup>1</sup>, E. Schmäzlin<sup>2</sup>, M. Stolz<sup>2</sup>, M. Israelowitz<sup>3</sup>, C. Gille<sup>3</sup>, H.P. von Schroeder<sup>3,4</sup>, K. Reimers<sup>1</sup>, P. M. Vogt<sup>1</sup>

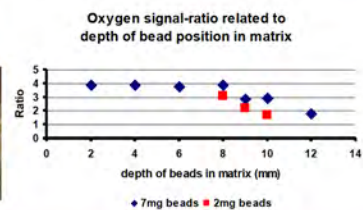
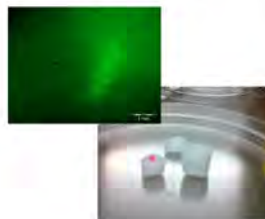
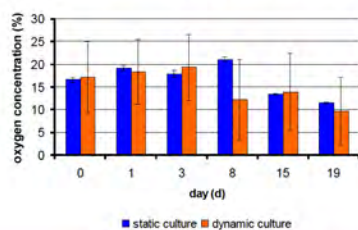
<sup>1</sup>Department of Plastic, Hand and Reconstructive Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany, <sup>2</sup>Fraunhofer Institute of Applied Polymer Research, Potsdam and Colibri Photonics GmbH, Potsdam, Germany, <sup>3</sup>Biomimetics Technologies Inc, Toronto, Canada, <sup>4</sup>Department of Surgery, University Hand Program and Bone Lab, University of Toronto, Toronto, Canada

**INTRODUCTION:** Clinical-size tissue engineered constructs pose a challenge to cell nutrition and survival. Oxygen concentration within 3D scaffolds determines cell viability and metabolism. Current technologies for oxygen monitoring include fibre optical sensors for direct insertion or indirect assessment by differential oxygen sensors.

**METHODS:** A real-time two-frequency phase-modulation technique to determine phosphorescent lifetime of oxygen-sensitive probes encapsulated in microbeads was applied towards mammalian static and dynamic cell culture systems. The oxygen sensor system consisted of an optical device with phosphorescent microbeads and a laser light source, a miniaturized electronic device with implemented lock-in-amplifier and frequency generator and software for data collection and analysis.



**RESULTS:** Cylindrical collagen sponge-like scaffolds with microbeads were seeded with adipose-derived mesenchymal stem cells and cultured statically and dynamically in a laminar flow bioreactor up to three weeks. Signal detection was reliable at a depth of 10mm inside the collagen scaffold. MSC demonstrated a gradual decrease in oxygen concentration in the scaffold centre from 21% down to 10%.



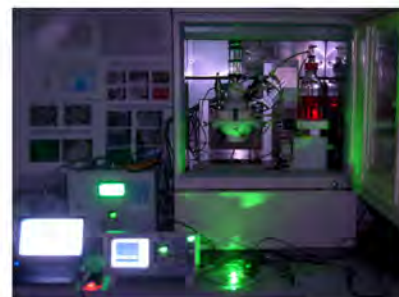
**DISCUSSION & CONCLUSION:** The multifrequency phase-modulation technique allows measurement of phase shift of luminescent signals at two different frequencies and therefore can overcome autofluorescent signals from the tissue itself. The technique is applicable for continuous oxygen monitoring in static and dynamic culture of 3D tissue.

### REFERENCES:

- 1 Israelowitz *et al.*, 2007, United States Patent Application 60838494/11, 895645
- 2 Israelowitz *et al.*, 2008, European Union Patent 08011144.6/EP 08011144
- 3 Schmäzlin *et al.* *Biophys. J.* 89 (2005) 1339-1345
- 4 Weyand, Schmäzlin *et al.*, 12/2011 PCT/EP2011/067344 Int Pub Number WO 2012/045756 A1

**ACKNOWLEDGEMENTS:** This work was supported by an internal start-up grant from Hannover Medical School, a grant of Hannover Impuls Excellence Initiative and a state doctoral grant for scientists for BW

**DISCLOSURES:** The authors state no conflict of interest.



## Dr. med. Birgit Weyand

Geburtstag 9. Mai 1974  
Familienstand verheiratet, zwei Kinder (2010, 2014)

### Beruflicher und akademischer Werdegang

seit 2006 Klinik für Plastische, Hand- und Wiederherstellungschirurgie,  
MHH (Prof. Dr. P. M. Vogt)  
2009 Fachärztin für Plastische und Ästhetische Chirurgie  
2012 Oberärztin

### Förderungen

2007 – 2008 Hochschulinterne Leistungsförderung der MHH  
2010 – 2012 Mentoringprogramm der MHH  
2011 – 2012 Habilitationsförderung der MHH



### Gutachtertätigkeit

für folgende Fachjournale: Tissue Engineering, Journal of Bionic Engineering, Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Oncology Letters

### Forschungsschwerpunkte

- Zell- und Gewebekulturtechnik – Tissue Engineering
- Bioreaktordesign für Tissue Engineering
- Scherstress-induzierte Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen
- Bioanalytik (z.B. Elisa, Durchflusszytometrie)
- Nicht-invasives Oxygen Monitoring Sensor System

### Publikationen

1. Israelowitz M, **Weyand B**, Leiterer C, Munoz V, Martinez-Tomas C, Herraiz-Llacer M, Slowik I, Beleites C, Fritzsche W, Krafft C, Henkel T, Reuter M, Rizvi SWH, Gille C, Reimers K, Vogt PM, von Schroeder HP. Biomimetic-inspired infrared sensors from Zn3P2 microwires: study of their photoconductivity and infrared spectrum properties. New J Science 2014 [accepted for publication, in print; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/524042>]
2. Gille C, Fähling M, **Weyand B**, Wieland T, Gille A. Alignment-Annotator web server: rendering and annotating sequence alignments. Nucleic Acids Res. 2014; May 9, PMID:24813445
3. **Weyand B**, von Schroeder HP. Altered VEGF-A and receptor mRNA expression profiles, and identification of VEGF 144 in foetal rat calvarial cells, in coculture with microvascular endothelial cells. Cell Biol Int. 2013;37(7):713-24
4. **Weyand B**, Vogt PM. Potential of mesenchymal stem cell applications in plastic and reconstructive surgery. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2013;130:55-67
5. **Weyand B**, Kasper C, Israelowitz M, Gille C, von Schroeder HP, Reimers K, Vogt PM. A differential laminar flow reactor supports osteogenic differentiation and extracellular matrix formation from adipose mesenchymal stem cells in a macroporous ceramic scaffold. Biores Open Access. 2012; 1(3):145-56

## Miniaturization of the Organ Care System® into rat lungs for the establishment of ex-vivo therapy

B. Wiegmann, D. Jonigk, L. Maegel, P. Braubach, K. Höfler, S. Bachmann, J. Janke, Ciubularo A., A. Haverich

<sup>1</sup> Department for Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Germany

<sup>2</sup> German Centre for Lung Research

<sup>3</sup> Institute for Pathology, Hannover Medical School, Germany

### Introduction

The Organ Care System® (OCS) is well-established for organ retrieval, allowing warm perfusion and ventilation of the donor lungs. Besides the lung retrieval, it offers an innovative opportunity for clinical ex-vivo therapy of diseased lungs for different indications, e. g. tumor or infection therapy. While patients are on extracorporeal membrane oxygenation, the otherwise inoperable lungs can be treated in the OCS, followed by autotransplantation. For the development of this ex-vivo therapy, a miniaturized OCS for small animals model was established.



### Methods

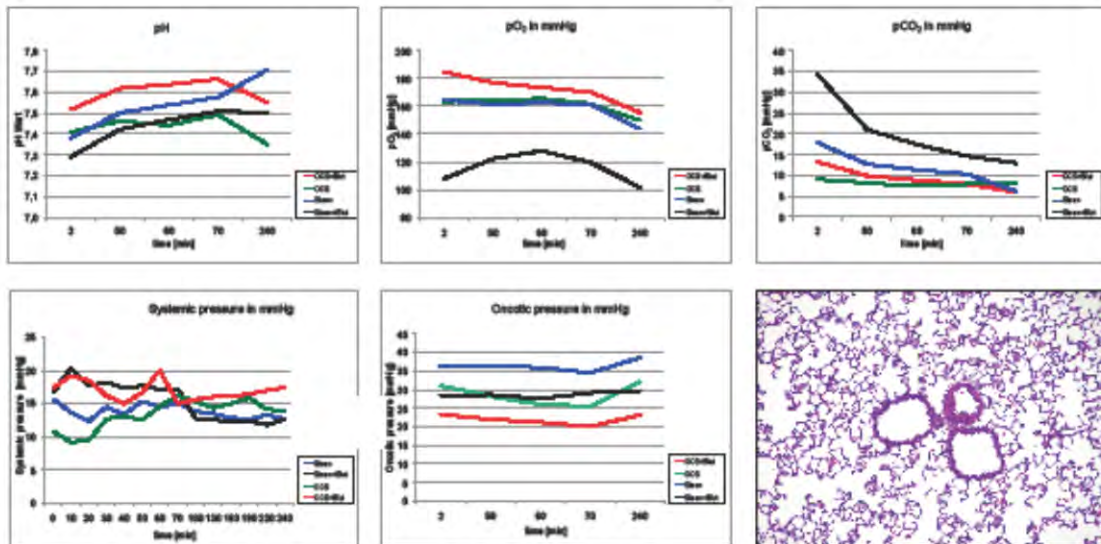
Wistar rats were euthanized (per group n=5), left lung was connected to the miniaturized OCS, while the right lung was stored on ice for four hours. OCS lungs were ventilated and perfused at body temperature under continuous monitoring (e. g. pressure, blood gas analysis). Four different perfusion solutions were analyzed (Steen solution ± blood, OCS solution ± blood). Thereafter lungs were processed histologically and examined pathologically (HE staining).



### Results

The miniaturized OCS worked technically flawless, in particular perfusion and ventilation went well. For all perfusion solutions stable pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, oncotic pressure and systemic pressure could be observed. Base excess has to be stabilized by application of sodium hydrogen carbonate using both perfusion solution combined with blood. Furthermore, the lactate increased in

these two combined perfusion solutions until the end of the experiment up to 7,0mmol/l, while the two others indicated lactate levels up to 1,0mmol/l. Pathological work up revealed no significant morphological changes, except for focal atelectasis. There were no delimitable differences in between the examined groups.



### Conclusion and Outlook

The miniaturized OCS is a reliably working system to establish the ex-vivo therapies for different indications. As ex-vivo therapies may need to be applied for more than 4 hours, extended perfusion times and various perfusion solutions are currently investigated.

## Dr. med. Bettina Pamela Wiegmann

Geburtsdatum/-ort 16. November 1978, Hannover

### Berufsausbildung

August 1998 – Juli 2001  
Berufsabschluss Krankenpflegeschule, MHH  
examierte Krankenschwester

### Berufliche Tätigkeiten

August 2001 – Dezember 2007  
exam. Krankenschwester, MHH  
Klinik für Herz-,Thorax-,  
Transplantations- und Gefäßchirurgie  
(Prof. Dr. med. A. Haverich)



### Medizinische Ausbildung

Oktober 2001 – Dezember 2007  
Hochschulabschluss Humanmedizin, MHH  
Approbation als Ärztin

### Postgraduales Studium

seit Januar 2008 Assistenzärztin  
Klinik für Herz-,Thorax-,Transplantations- und Gefäßchirurgie  
(Prof. Dr. med. Dr. h.c. A. Haverich), MHH

seit Januar 2008 Wissenschaftliche Mitarbeiterin, MHH  
AG Bioartifizielle Lunge  
Leibniz Forschungslaboratorien für Biotechnologie und künst-  
liche Organe (LEBAO)

seit Mai 2008 Thorakaler Organentnahmedienst  
Deutsche Stiftung Organtransplantation, Region Nord

### Publikationen

1. Hess C, **Wiegmann B**, Maurer AN, Fischer P, Möller L, Martin U, Hilfiker A, Haverich A, Fischer S., Reduced Thrombocyte Adhesion to Endothelialized Poly-4-Methyl-1-Pentene Gas Exchange Membranes – A First Step Toward Bioartificial Lung Development, *Tissue Eng Part A*. 2010 Oct;16(10):3043-53
2. Warnecke G, Moradiellos J, Tudorache I, Kühn C, Avsar M, **Wiegmann B**, Sommer W, Ius F, Kunze C, Gottlieb J, Varela A, Haverich A. Normothermic perfusion of donor lungs for preservation and assessment with the Organ Care System Lung before bilateral transplantation: a pilot study of 12 patients. *Lancet*. 2012 Nov 24;380(9856):1851-8. Epub 2012 Oct 10
3. **Wiegmann B**, Maurer A, Zhang R, Zardo P, Haverich A, Fischer S. Combined pulmonary and renal support in a single extracorporeal device. *ASAIO J*. 2013 Jul-Aug;59(4):433-8
4. Hess C, Schwenke A, Wagener P, Franzka S, Laszlo Sajti C, Pflaum M, **Wiegmann B**, Haverich A, Barcikowski S. Dose-dependent surface endothelialization and biocompatibility of polyurethane noble metal nanocomposites. *J Biomed Mater Res A*. 2013 Jul 12. [Epub ahead of print]
5. **Wiegmann B**, Figueiredo C, Gras C, Pflaum M, Schmeckeber S, Korossis S, Haverich A, Blasczyk R. Prevention of rejection of allogeneic endothelial cells in a biohybrid lung by silencing HLA-class I expression. *Biomaterials*. 2014 Jun 21. pii: S0142-9612(14)00683-8. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.007. [Epub ahead of print]



---

## **5 Ina-Pichlmayr-Mentoring: Meentes, Mentorinnen und Mentoren**

## **Das Ina-Pichlmayr-Mentoring**

Das Ina-Pichlmayr-Mentoring startete 2004 als Mentoring-Programm für Nachwuchswissenschaftlerinnen mit dem Karriereziel der Professur. In den vergangenen zehn Jahren wurden 155 Medizinerinnen und Naturwissenschaftlerinnen aus der MHH und von kooperierenden Einrichtungen, insbesondere der Stiftung Tierärztliche Hochschule in das Programm aufgenommen. An jedem Durchgang konnten etwa 20 Wissenschaftlerinnen teilnehmen. Sie wurden von Professorinnen und Professoren der MHH als Mentorinnen und Mentoren unterstützt, durch Workshops in außerfachlichen Kompetenzen geschult und konnten an Coaching-Veranstaltungen in Kleingruppen teilnehmen. Im März 2014 startete der 7. Programmdurchgang.

Das MHH Mentoring-Programm trägt seit 2010 den Namen der 1997 emeritierten Professorin Dr. med. Ina Pichlmayr. Ina Pichlmayr wurde 1932 in Wahlstatt/Schlesien geboren. Sie studierte von 1950 bis 1956 Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität München, promovierte 1956 und habilitierte sich 1968 ebenfalls in München. 1968 kam sie an die MHH, wo sie 1972 zur Professorin für Anästhesiologie ernannt wurde. Von 1974 bis 1997 war sie Leiterin der Anästhesieabteilung IV des Instituts für Anästhesiologie der MHH.

Seit Beginn des Mentoring-Programms der MHH werden die einzelnen Durchgänge dokumentiert und umfassend evaluiert. Die Broschüren tragen jeweils den Titel „Einblicke in das Programm...“. Sie liegen gedruckt vor und finden sich auch auf der programmeigenen Internetseite <https://www.mh-hannover.de/dokumentation.html> zum Download. Hier können nicht nur Berichte zu den Veranstaltungen nachgelesen werden, auch alle Mentees stellen sich in den Broschüren vor. Wir haben deshalb in der vorliegenden Tagungsdokumentation davon abgesehen, die Mentees erneut zu präsentieren.

Das Ina-Pichlmayr-Mentoring ist Mitglied im Forum Mentoring e. V., dem Bundesverband der Mentoring-Programme in der Wissenschaft. 2001 gegründet agiert das Forum Mentoring seit 2006 als eingetragener Verein. Aus der Arbeit des Forums ist beispielsweise ein Leitfaden zu den Qualitätsstandards von Mentoring-Programmen hervorgegangen, an dem sich auch das Ina-Pichlmayr-Mentoring orientiert. Eine eigene Arbeitsgruppe im Forum Mentoring e. V. widmet sich gezielt den Mentoring-Programmen in der Medizin; sie bezieht auch Programme in Österreich und der Schweiz ein.

Aufgrund der hohen Qualitätsstandards und der langjährigen Erfahrungen wurde das Ina-Pichlmayr-Mentoring 2010 zusammen mit weiteren acht Frauen-Mentoring-Programmen deutscher Universitäten für die Mitarbeit im Forschungsprojekt „Aufwind mit Mentoring“ der LaKoG Baden-Württemberg ausgewählt. Das aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung und des Europäischen Sozialfonds geförderte Projekt zielte auf die Ermittlung der Wirksamkeit von Mentoring als Nachwuchsförderinstrument ab. Am 14. / 15. Juni 2012 stellte die Gleichstellungsbeauftragte der MHH das Ina-Pichlmayr-Mentoring auf der Abschlussveranstaltung des „Aufwind“-Projekts einem großen Publikum vor. Der Schlussbericht zum Projekt „Aufwind mit Mentoring“ wird in Kürze vorliegen.

Im September/Oktober 2014 wurde eine umfangreiche Befragung unter den Mentees des Ina-Pichlmayr-Mentoring ebenso wie unter den Wissenschaftlerinnen des Ellen-Schmidt-Programms durchgeführt. Die wichtigsten Ergebnisse werden bei der Tagung vorgestellt. Eine Publikation ist geplant.



## Die Mentees aller Durchgänge in alphabetischer Reihenfolge

1. Dr. med. vet. Birte **Ahlfeld**
2. Dr. phil. nat. Melanie **Albrecht**
3. Dr. med. Aysun **Ay**
4. PhD Christine **Bächlein**
5. Dr. rer. nat. Bianca **Backofen-Wehrhahn**
6. Dr. rer. nat. Christelle **Bahlawane**
7. Dr. med. Anna **Bajor**
8. Prof'in Dr. med. vet. Marion **Bankstahl**
9. PD Dr. rer. biol. hum. Dorothee **Bartels**
10. Dr. med. Rita **Beier**
11. Dr. med. Corinna **Bergmann**
12. Dr.-Ing. Silke **Besdo**
13. PD Dr. med. vet. **Daniela Betz (geb. Simon)**
14. PD Dr. med. Cornelia **Blume**
15. PD Dr. med. MPH Anke **Bramesfeld**
16. Dr. PH Iris **Brandes**
17. PhD Claudia **Brandt**
18. Dr. med. Folke **Brinkmann**
19. Dr. med. Eva **Bültmann**
20. Dr. rer. nat. Manuela **Büttner**
21. Prof'in Dr. med. Iris **Chaberny**
22. Dr. med. Sina **Coldewey**
23. Dr. med. Sabine **Dettmer**
24. Prof'in Dr. rer. nat. Dr. med. Xiaoqi **Ding**
25. Dr. med. MPH Maren **Dreier**
26. Dr. med. Stephanie **Ehlers**
27. Prof'in Dr. rer. nat. Britta **Eiz-Vesper**
28. Dr. rer. nat. Jessica **Endig**
29. Dr. med. Ilka **Engelmann**
30. Dr. med. Barbara **Enke**
31. Dr. med. Uta **Erdbrügger**
32. PhD Mareike **Finke**
33. Dr. med. Nilufar **Foadi**
34. Dr. med. Doris **Franke**
35. Dr. rer. hort. Cornelia **Frömke**
36. Dr. med. Tina **Ganzenmüller**
37. PD Dr. med. Tanja **Germerott**
38. Dr. rer. nat. Gisa **Gerold**
39. PD Dr. med. Gudrun **Göhring**
40. Dr. med. Imeke **Goldschmidt**
41. PD Dr. med. Iris Tatjana **Graef-Calliess**
42. Dr. rer. nat. Jasmin **Grischke**
43. Prof'in Dr. med. Kirsten **de Groot**
44. PD Dr. phil. Mechthild **Groß**
45. Dr. med. Anika **Großhennig**
46. PD Dr. rer. nat. Ina **Gruh**
47. Prof'in Dr. med. Susanne **Grübner**

48. PhD (Biol.) Viktoria **Gudi**
49. Prof'in Dr. med. Faikah **Güler**
50. PD Dr. med. Antje **Habicht**
51. Prof'in Dr. med. Gertrud **Haeseler**
52. Dr. med. Jasmin **Hanke**
53. Dr. med. Christine **Happle**
54. PD Dr. med. Dagmar **Hartung**
55. Dr. med. Cornelia **Henke-Gendo**
56. Dr. med. Helga **Henseler**
57. Prof'in Dr. rer. nat. Andrea **Hoffmann**
58. Dr. med. Katja **Hüper**
59. PD Dr. med. Sabine **Illsinger**
60. Prof'in Dr. rer. pol. Katharina **Janus**
61. Dr. rer. nat. Andrea **Jochheim-Richter**
62. Prof'in Dr. rer. nat. Christine **Josenhans**
63. Dr. rer. nat. Julia **Jungnickel**
64. PD Dr. med. Ulrike **Junius-Walker**
65. Dr. med. Natalie **Kanaan**
66. Dr. med. vet. Ana **Kassens**
67. PhD Penelope **Kay-Fedorov**
68. Prof'in Dr. med. vet. Corinna **Kehrenberg**
69. Dr. PH Karen **Klotmann**
70. Dr. rer. nat. Sarah **Knippenberg**
71. Prof'in Dr. med. Martina **Koch**
72. PD Dr. med. Katja Maureen **Kollewe**
73. Dr. rer. nat. Verena **Kopfnagel**
74. Dr. rer. nat. Elena **Korenbaum**
75. PD Dr. med. Sonja **Körner**
76. Dr. rer. nat. Anke **Kraft**
77. Prof'in Dr. rer. nat. Theresia **Kraft**
78. Prof'in Dr. rer. biol. hum. Christiane **Kugler**
79. Dr. med. Stefanie **Lampen-Imkamp**
80. Dr. med. Daniela **Langner**
81. Dr. med. Anne **Limbourg**
82. Dr. med. Heidrun **Lingner**
83. Dr. med. Silvia **Linnenweber-Held**
84. PD Dr. rer. nat. Maren **Luchtefeld**
85. PD Dr. med. dent. Anne-Katrin **Lührs**
86. PD Dr. med. Britta **Maecker-Kolhoff**
87. Prof'in Dr. med. Frauke **Mattner**
88. Dr. med. Barbara **Meissner**
89. PD Dr. med. Almut **Meyer-Bahlburg**
90. Dr. rer. nat. Stefanie **Michael**
91. Dr. sc. hum. Kirsten **Mielke**
92. Dr.med. Dr. phil. Ursula **Mirastschijski**
93. Prof'in Dr. med. Dr. vet., PhD Ute **Modlich**
94. Dr. rer. nat. Judith **Montag**
95. PD Dr. med. Sinikka **Münste**
96. Prof'in Dr. med. Kirsten **Müller-Vahl**

- 97. Dr. med. vet. Antje **Munder**
- 98. Dr. rer. nat. Sandra **Nell**
- 99. Dr. med. Christine **Neuhoff, von**
- 100. Dr. rer. nat. Claudia **Neunaber**
- 101. Dr. rer. nat. Sandra **Noack (geb. Lächelt)**
- 102. Dr. med. Margret **Patecki**
- 103. Prof'in Dr. med. Susanne **Petri**
- 104. Dr. med. Susanne **Philippsohn**
- 105. Dr. med. Eva-Doreen **Pfister**
- 106. Dr. med. Edith **Podewski**
- 107. Dr. med. Christina **Quandt**
- 108. Prof'in Dr. med. Ulrike **Raap**
- 109. Prof'in Dr. med. Christine **Radtke**
- 110. Dr. med. Kerstin **Radtke**
- 111. Dr. med. vet. Janin **Reifenrath**
- 112. Dr. rer. nat. Astrid **Rohrbeck**
- 113. Dr. med. Mandy **Roy**
- 114. Dr. rer. nat. Cornelia **Rudolph**
- 115. Dr. med. Annette **Sander**
- 116. Junior-Prof in Dr. sc. nat. Pascale Beatrice **Sandmann**
- 117. PD Dr. med. Vivien **Schacht-Stahlbock**
- 118. Dipl.-Psych. Sabine **Schallmayer**
- 119. Dr. med. dent. Felicia **Schankath (geb. Bremer)**
- 120. Dr. med. Lena **Schiffer**
- 121. Dr. med. Cordula **Schippert**
- 122. PD Dr. med. vet. Anke Marita **Schnapper**
- 123. Dr. med. dent. Petra **Schneemann**
- 124. Dr. med. Anke **Schröder**
- 125. Dr. rer. nat. Jutta **Schütt (geb. Lamlé)**
- 126. Dr. med. dent. Lena **Schwabe**
- 127. Dr. PH Dipl. Psych. Monika **Schwarze**
- 128. Dr. med. vet. Christel **Schwegmann-Weßels**
- 129. Dr. rer. hum. biol. Gabriele **Seidel**
- 130. Dr. rer. nat. Britta **Skawran**
- 131. Prof'in Dr. rer. nat. Beate **Sodeik**
- 132. Dr. med. Kristina **Sonnenschein**
- 133. Dr. med. vet. Jessica **Stahl**
- 134. PD Dr. med. Dr. rer.nat. Diana **Steinmann**
- 135. PD Dr. rer. nat. Doris **Steinemann**
- 136. PhD Anna **Stepczynska-Bachmann**
- 137. Prof'in Dr. med. dent. Meike **Stiesch**
- 138. Dr. phil. Sigrid **Stöckel**
- 139. Prof'in Dr. rer. nat. Renata **Stripecke**
- 140. PD Dr. med. Corinna **Trebst**
- 141. Dr. med. Anita Blanc **Tryc**
- 142. PD Dr. rer. nat. Marielle **Vennemann**
- 143. Dr. med. dent. Nadine **von Maltzahn**
- 144. PD Dr. med. Frauke **von Versen-Höynck**
- 145. Prof'in Dr. med. Annette **Wagner**

- 146. PD Dr. med. Christiane **Waller**
- 147. Prof'in Dr. rer. nat. Heike **Wallis (geb. Mertsching)**
- 148. PhD Magdalena **Weidner-Glunde**
- 149. Dr. med. Dr. med. dent. Uta **Wenzel-Zeibig**
- 150. Dr. med. Birgit **Weyand**
- 151. Prof'in Dr. med. Anja **Windhagen**
- 152. Dr. med. Sabine **Winterle**
- 153. Dr. rer. nat. Antonia **Zapf**
- 154. PhD Katarzyna **Zinken**
- 155. Dr. med. Carolin **Zwadlo**

## Die Mentorinnen und Mentoren aller Durchgänge in alphabetischer Reihenfolge

1. Prof. Dr. Volker Eric **Amelung**
2. Prof'in Dr. Heike **Bantel**
3. Prof. Dr. Christopher **Baum**
4. Prof. Dr. Georg **Behrens**
5. Prof. Dr. Stefan **Bleich**
6. Prof'in Dr. Bettina **Bohnhorst**
7. Prof. Dr. Jan **Buer**
8. Prof. PhD Toni **Cathomen**
9. Prof'in Dr. Marie-Luise **Dierks**
10. Prof. Dr. Jochen **Ehrich**
11. Prof'in Dr. Christine **Falk**
12. Prof. Dr. Reinhold **Förster**
13. Prof. Dr. Matthias **Gaestel**
14. Prof. Dr. Arnold **Ganser**
15. Prof'in Dr. Petra **Gastmeier**
16. Prof. Dr. Dr. Nils-Claudius **Gellrich**
17. Prof'in Dr. Rita **Gerardy-Schahn**
18. Prof. Dr. Siegfried **Geyer**
19. Prof. Dr. Achim **Gossler**
20. Prof. Dr. Christoph **Gutenbrunner**
21. Prof'in Dr. Claudia **Grothe**
22. Prof. Dr. Hermann **Haller**
23. Prof'in Dr. Gesine **Hansen**
24. Prof'in Dr. Marion **Haubitz**
25. Prof'in Dr. Denise **Hilfiker-Kleiner**
26. Prof. Dr. Peter **Hillemanns**
27. Prof'in Dr. Eva **Hummers-Pradier**
28. Prof. Dr. Jens **Jordan**
29. Prof'in Dr. Christine **Josenhans**
30. Prof. Dr. Andreas **Klos**
31. Prof. Dr. Wolfram **Knapp**
32. Prof'in Dr. Ulrike **Köhl**
33. Prof'in Dr. Theresia **Kraft**
34. Prof. Dr. Heinrich **Lanfermann**
35. Prof'in Dr. Karin **Lange**
36. Prof. Dr. Ulrich **Lehmann-Mühlenhoff**
37. Prof. Dr. Thomas **Lenarz**
38. Prof. Dr. Sigurd **Lenzen**
39. Prof'in Dr. Anke **Lesinski-Schiedat**
40. Prof'in Dr. Brigitte **Lohff**
41. Prof. Dr. Nisar **Malek**
42. Prof. Dr. Michael **Manns**
43. Prof'in Dr. Anette **Melk**
44. Prof'in Dr. Eva **Mischak-Weissinger**
45. Prof. Dr. Matthias **Ochs**
46. PD Dr. Michael **Ott**
47. Prof. Dr. Reinhard **Pabst**

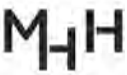
48. Prof. Dr. Tjong-Won **Park-Simon**
49. Prof'in Dr. Susanne **Petri**
50. Prof'in PD Dr. Christine **Radtke**
51. Prof'in Dr. Kerstin **Reimers**
52. Prof'in Dr. Françoise **Routier**
53. Prof. Dr. Martin **Sauer**
54. Prof'in Dr. Michaela **Scherr**
55. Prof'in Dr. Brigitte **Schlegelberger**
56. Prof. Dr. Reinhold Ernst **Schmidt**
57. Prof. Dr. Thomas **Schulz**
58. Prof. Dr. Friedrich W. **Schwartz**
59. Prof'in Dr. Anke **Schwarz**
60. Prof'in Dr. Ursula **Seidler**
61. Prof'in Dr. Beate **Sodeik**
62. Prof. Dr. Dirk **Stichtenoth**
63. Prof'in Dr. Meike **Stiesch**
64. Prof'in Dr. Christina **Stukenborg-Colsman**
65. Prof. Dr. Gregor **Theilmeier**
66. Prof. Dr. Benno **Ure**
67. Prof'in Dr. Dorothee **Viemann**
68. Prof'in Dr. Annette **Wagner**
69. Prof'in Dr. Ulla **Walter**
70. Prof. Dr. Hans-Heinrich **Wedemeyer**
71. Prof'in Dr. Karin **Weissenborn**
72. Prof. Dr. Karl **Welte**
73. Prof. Dr. Tobias **Welte**
74. Prof. Dr. Henning **Windhagen**

## 6 Platz für Ihre Notizen







Gleichstellungsbüro der MH

OE 0013  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover

Tel.: 0511 532-6501  
Fax: 0511 532-3441

E-Mail: [gleichstellung@mh-hannover.de](mailto:gleichstellung@mh-hannover.de)  
[www.mh-hannover.de/gleichstellung.html](http://www.mh-hannover.de/gleichstellung.html)