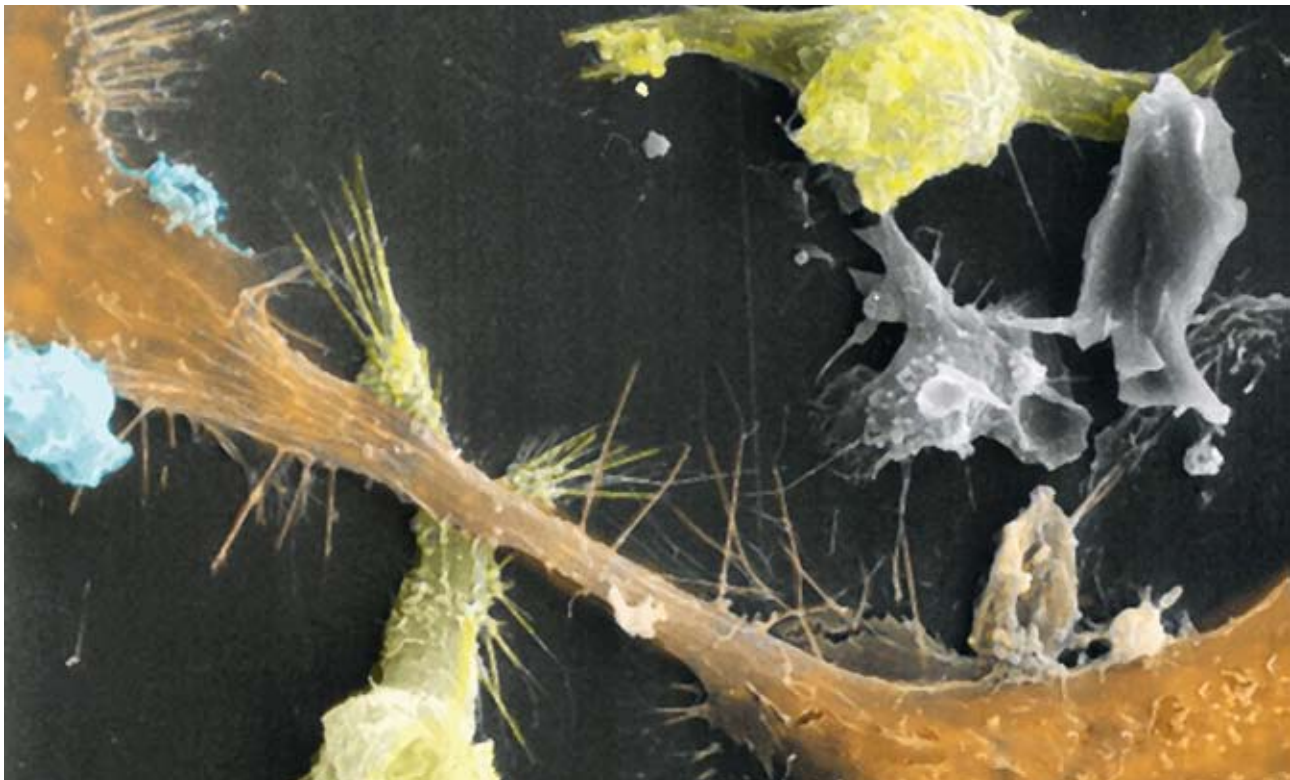


Zentrum Innere Medizin
Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
Centre Internal Medicine
Department of Nephrology and Rheumatology



Elektronenmikroskopische Aufnahme der Migration humaner CD133 positiver Stammzellen der Nabelschnur auf 3D Oberflächen (C)opyright by J.Wessels
Electrone microscopical picture showing the migration of human CD 133 positive stem cells of the umbilical cord on 3 D surfaces

Forschungsschwerpunkte Research Foci

- ▷ Pathogenese und Therapie der Nieren- und Hochdruckkrankheiten
 - ▷ Autoimmunerkrankungen – Rheumatoide Arthritis (RA)
 - ▷ Nierenzellkarzinom
 - ▷ Proteomanalytik
 - ▷ Molekulare Bildgebung und Stammzellen
 - ▷ Pathogenesis and Therapy of Kidney Diseases and Arterial Hypertension
 - ▷ Autoimmune Disorders – Rheumatoid Arthritis (RA)
 - ▷ Renal Cell Carcinoma
 - ▷ Biological fluid proteomics, Biomarker discovery and validation
 - ▷ Molecular and Optical Imaging and Stem cells
-



Abteilungsdirektor **Head of Department**

Professor Dr. med. Gerhard A. Müller

Kontaktdaten **Contact**

Abteilung Abteilung Nephrologie und Rheumatologie
 UNIVERSITÄTSMEDIZIN GÖTTINGEN
 Robert-Koch Straße 40, D-37075 Göttingen
 Telefon +49-551 / 39-6331, Fax +49-551 / 39-8906
 gmueller@med.uni-goettingen.de
 www.gwdg.de/nephro/

Hochschullehrer/innen **Professors and Lecturers**

+49-551 /

Mueller, Gerhard Anton	Prof. Dr. med.	gmueller@med.uni-goettingen.de	39-6331
Blaschke, Sabine	PD Dr. med.	sblasch@gwdg.de	39-8910
Dihazi, Hassan	PD Dr. rer. nat.	dihazi@med.uni-goettingen.de	39-91221
Gross, Oliver	PD Dr. med.	gross.oliver@med.uni-goettingen.de	39-8912
Scheel, Alexander	PD Dr. med.	ascheel@gwdg.de	39-8508
Strutz, Frank (Itd. Oberarzt)	Prof. Dr. med.	fstrutz@gwdg.de	39-6981

Arbeitsgruppenleiter/innen **Group Leaders**

Bramlage, Carsten	Dr. med.	c.bramlage@med.uni-goettingen.de	39-6377
Koziolatek, Michael	Dr. med.	mkoziolatek@med.uni-goettingen.de	39-8508
Patschan, Daniel	Dr. med.	d.patschan@gmail.com	39-14910
Patschan, Susann	Dr. med.	spatschan@gmail.com	39-8911
Wessels, Johannes	Dr. rer. nat.	johannes.wessels@med.uni-goettingen.de	39-6388

EINLEITUNG

Die Abteilung Nephrologie und Rheumatologie führte in ihren wissenschaftlichen Schwerpunkten die grundlagen- und klinisch-orientierten Forschungsarbeiten zur Pathogenese und Therapie von Nieren- und Hochdruckkrankheiten sowie von Autoimmunerkrankungen erfolgreich fort.

Die grundlagen-orientierten Projekte analysieren immunologische, molekulare und zelluläre Prozesse der renalen Fibrogenese (Epithelial mesenchymale Transition EMT), Regulationen renaler Transportfunktionen, genetische, hormonell / medikamentös bedingte Grundlagen von Hochdruckerkrankungen, die Bedeutung endothelialer Vorläuferzellen sowie T-Zell-abhängige Zytokin- und Chemokinveränderungen bei der Rheumatoiden Arthritis und anderen Nierenerkrankungen. Genetisch modifizierte Tierstämme (z.B. Alport-Syndrom) wurden etabliert und – im Rahmen experimenteller Therapieansätze - Verfahren zur Gewinnung adulter hämatopoetischer und mesenchymaler Stammzellen entwickelt. Der Einsatz und die Weiterentwicklung von Verfahren des „optical and molecular imaging“ ermöglichen nicht-invasive Untersuchungen an lebenden Tieren. Die Aktivitäten unserer Abteilung in Kooperation mit anderen Forschern der UMG und der Max Planck Institute führten zur Gründung des Theodor Förster Institutes, das erfreulicherweise großzügig vom Land Niedersachsen unterstützt wird.

In Kooperation mit der Abteilung Klinische Chemie wurde die „Proteomics-Plattform“ in der UMG weiterentwickelt und die Ressourcen gebündelt. In Kooperation mit dem Max Planck Institut stehen uns heute alle technischen Verfahren zur Detektion und Evaluation von Biomarkern zur Verfügung. In der internationalen Organisation *HUPO* (Human Proteome Organisation), sowie im europäischen Verbund (European Kidney and Urine Proteomics Association, EuroKup) spielt die Abteilung im Bereich der „Nieren- und Urinproteomics“ eine führende Rolle.

Für individuelle zelluläre Therapieansätze zur Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms wurden in Kooperation mit Prof. Dr. E. Neumann (Universität Bielefeld) die physikalisch-chemischen Bedingungen zur elektroporativen Zell-Zellfusion standardisiert.

In den klinisch-orientierten wissenschaftlichen Programmen werden neue Ansätze zur Prävention bzw. Reversion von progressiven Nierenerkrankungen entwickelt. In Kooperation mit der Firma Fresenius Medical Care® wurde das Applikations- und Servicezentrum (ASZ) zur Durchführung von Apherese- und Immunadsorptionsverfahren weiterentwickelt. Die Prozesse sind zertifiziert. Darüber hinaus ist es im Bereich der klinischen Forschung gelungen, im Rahmen einer neuen Strukturierung der interdisziplinären Notaufnahme und neu eröffneten *Intermediate Care Station* ein Qualitätsmanagementsystem zu implementieren und die Prozessabläufe nach DIN EN ISO 9001:2008 zu zertifizieren.

In die Diagnostik von Nierenerkrankungen und rheumatischen Erkrankungen wurden die neu eingeführten Verfahren der Proteomanalytik weiter entwickelt. Ferner wurden die zur zellulären und Gewebeanalytik lasergestützten mikroskopischen Untersuchungstechniken mit dem Laserscanning Zytometer (iCys®, Compucyte®)

weiter ausgebaut und mit Hilfe des Mikroskopes OV 100 (Olympus®) an lebenden Mäusen die Prozesse zellulärer Infiltrationen in den Nieren der Mäuse sowie die Metastasierungsprozesse analysiert. Ferner wurden die Untersuchungen mittels Volumen Flat panel CT an lebenden Tieren weiter fortgeführt.

Im Bereich der klinischen Applikation neuer bildgebender Verfahren wurden innovative Techniken der Arthrosonographie, Niederfeld-Kernspintomographie („Rheuma-MRT“) und der sagittalen laseroptischen Tomographie zur Diagnostik rheumatisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen, insbes. der Rheumatoiden Arthritis, evaluiert.

Das Regionale Kooperative Rheumazentrum Göttingen e.V. ist in der Abteilung Nephrologie & Rheumatologie angesiedelt. Es fördert die klinische und wissenschaftliche Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Abteilungen der UMG und den niedergelassenen Ärzten sowie Rheuma- und Rehabilitationskliniken und verbessert die Versorgung der Patienten. In diesem Rahmen ist es uns auch gelungen, die Balzerborner Klinik in Bad Sooden-Allendorf als Rehabilitationsklinik mit einem Indikationsspektrum für Erkrankungen der Fachdisziplinen Nephrologie, Rheumatologie und Orthopädie aufzubauen. Sie wird vom ärztlichen Direktor der Abteilung Nephrologie und Rheumatologie in Göttingen geleitet.

Die Abteilung hat zur wissenschaftlichen Ausbildung in den Bereichen Nephrologie und Rheumatologie durch Betreuung von Doktoranden und Postdoktoranden beigetragen und engagierte sich im Studiengang „Molekulare Medizin“, wobei der Abteilungsleiter über viele Jahre die Studienkommission erfolgreich leitete.

PREFACE

The Department of Nephrology and Rheumatology has successfully expanded the activities of basic and clinical research in the pathogenesis and therapy of renal diseases, hypertension, joint and other autoimmune diseases.

Basic research projects focused on immunology, the molecular and cellular processes of renal fibrogenesis (epithelial mesenchymal transition EMT), the regulation of renal transport function, genetic, endocrine or pharmacological causes of hypertension, the role of endothelial progenitor cells as well as T-cell dependent cytokine and chemokine alterations in rheumatoid arthritis and renal diseases. Different animal models (e.g. Alport syndrome) have been established and techniques were built up to generate human adult hematopoietic and mesenchymal stem cells. We were also able to build up a murine xenotransplantation-model in order to better understand the regenerative potential of human derived stem cells in kidney diseases. Furthermore, optical and molecular imaging techniques were introduced (e.g. Laser scanning cytometer iCys®, Compucyte®).

In cooperation with the Department of Radiology and other departments new strategies for in vivo imaging procedures in living animals were established (e.g. fp-VCT, eXplore Optix). Our efforts to build up a central service Core-Facility for molecular & optical live cell imaging finally lead to the formation of the Core-Facility

MOLCI in the end of 2008. Furthermore, the establishment of an intense cooperation between researchers of the Department for Nephrology and Rheumatology and other departments at the UMG and Max-Planck Institute lead to the foundation of the Theodor-Förster Institute which will be funded by the national government of Niedersachsen.

In cooperation with the Department of Clinical Chemistry an interdisciplinary platform for proteome analysis was created. All relevant techniques are performed (2-D gel electrophoresis, DIGE, all mass spectrometric techniques). In the renal section of the Human Proteome Organisation (HUPO) as well as in the European Consortium (European Kidney and Urine Proteomics Association (EuroKup)) our Department plays a major role for the analysis of the renal and urinary proteome.

In the clinical research programmes new therapeutic approaches were evaluated for the treatment of chronic renal and autoimmune diseases. In cooperation with Fresenius Medical Care® the established Application and Service Center (ASZ) for Apheresis and Immunoabsorption was consolidated and further developed. Techniques for dialysis and apheresis procedures were improved with respect to biocompatibility and efficiency and could be certified successfully.

In addition, clinical research projects concentrated on the introduction of quality management systems within the interdisciplinary emergency unit and the newly established intermediate care ward. Clinical pathways of diagnostic and therapeutic procedures within these units could be successfully certified according to DIN EN ISO 9001:2008.

Diagnostic strategies based on proteome analysis were introduced. In order to treat metastatic renal cell carcinoma by individualized cell therapies the protocol for electroporative cell-cell fusion was standardized in cooperation with Prof. Dr. E. Neumann (University of Bielefeld). Based on these results, extensive studies have been started to optimize the efficiency of cell-cell fusion. In 2008 we could also demonstrate fusion of B-cells with tumor cells through the use of high resolution 3D reconstruction after confocal microscopy.

Clinical application of innovative imaging techniques including arthrosonography, low field MRI and sagittal laser-optical tomography were evaluated as novel diagnostic procedures for inflammatory joint diseases mainly rheumatoid arthritis.

The Department leads the "Regional Cooperative Center of Rheumatic Diseases Göttingen e.V.". In cooperation with the local physicians and hospitals for rehabilitation this centre shall improve the medical care of rheumatic patients. The most important achievement of the centre so far was the establishment and development of the Balzerborn Clinic in Bad Sooden-Allendorf which is guided by the director of the department of nephrology and rheumatology and serves as an associated clinic for rehabilitation of patients with renal, rheumatic or orthopaedic diseases.

In the Department several medical students performed their thesis in nephrology and rheumatology. Furthermore, the department is engaged in the education of students studying "molecular

medicine" and the director of the department was Dean for this international education project.

1. Pathogenese und Therapie der Nieren- und Hochdruckkrankheiten

Pathophysiologie und Therapie der chronisch progredienten Niereninsuffizienz

Diese Arbeitsgruppe analysiert die Pathophysiologie der tubulointerstitiellen Fibrose und versucht so neue therapeutische Alternativen zu entwickeln. Ein Hauptschwerpunkt der Arbeit dieses Labors sind Untersuchungen zu der von dieser Arbeitsgruppe erstmalig beschriebenen epithelial-mesenchymalen Transition. Darunter versteht man die phänotypische Umwandlung einer tubulären Epithelzelle in eine mesenchymale interstitielle Zelle, die aktiv an der Synthese von extrazellulärer Matrix beteiligt ist. BMP („bone morphogenetic protein“)-7 kann die epithelial-mesenchymale Transition verhindern und hat damit einen ausgeprägten antifibrotischen Effekt. In aktuellen Untersuchungen wird die Bedeutung von BMP-7, aber auch von anderen BMPs, für die renale Fibrogenese untersucht. Dabei geht es um Interaktionen von BMPs mit Bestandteilen der extrazellulären Matrix sowie mit Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems. Ein weiterer Schwerpunkt des Labors liegt in der Analyse der Bedeutung von verschiedenen Zytokinen, insbesondere des Fibroblastenwachstumsfaktors (FGF-2) für die renale Fibrogenese.

ER- und oxidative Stresskaskaden in der Pathogenese der renalen interstitiellen Fibrose (RIF)

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Charakterisierung der Schlüsselproteine (welche in Vorarbeiten mittels funktioneller Proteomics-Analyse identifiziert wurden), die den ER-Stress und oxidativen Stress mit der Progression der RIF in Verbindung bringen. Die Arbeitsgruppe ist daran interessiert, die Rolle der Stress-Signalkaskaden bei der Synthese der extrazellulären Matrix (ECM) und Akkumulation wie auch bei der RIF Progression zu studieren. Des Weiteren soll der Einfluss der Anti-Stress basierten Therapie auf die ECM Synthese und Akkumulation wie auch auf die RIF Progression in Tiermodellen untersucht werden.

Einfluss der Regulierung von Calciumkaskaden auf die Progression der renalen Fibrose: ER-Calcium-Bindende Proteine als wichtige Regulatoren

Im Rahmen dieses Projektes beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Rolle der Calciumkaskaden und der Calcium-bindenden Proteine bei der Etablierung des Calciumgleichgewichtes in den epithelialen Zellen der Niere. Des Weiteren wird der Effekt der Störung des Calciumgleichgewichtes durch osmotischen Stress auf die Entwicklung der renalen Fibrose in zellulären – und Tiermodellen untersucht.

Erbliche Nierenerkrankungen, Prävention der Nierenfibrose am Alport-Tiermodell, Rolle der Kollagenrezeptoren bei der Entstehung der Nierenfibrose

Die erblichen Typ IV Kollagenerkrankungen Alport Syndrom (AS) und familiäre benigne Hämaturie (FBH) werden beim Menschen und Tiermodell untersucht. So konnte erstmals eine Therapie für das AS gefunden werden: Der ACE-Hemmer Ramipril verzögerte die Niereninsuffizienz deutlich. Weiterführende Versuche wurden mit AT1-Antagonisten, Vasopeptidaseinhibitoren, Statinen, Chemokinrezeptorantagonisten und Stammzellen durchgeführt. Dabei steht die Interaktion der extrazellulären Matrix mit umliegenden Zellen über Kollagenrezeptoren im Mittelpunkt. Die Forschung soll helfen, neue Therapieansätze für chronische Nierenerkrankungen mit erworbenen Matrixveränderungen (Diabetes mellitus, glomeruläre Entzündung) zu entwickeln.

Die Bedeutung von Fractalkine auf die Progression der tubulointerstitiellen Fibrose

Fractalkine (CX₃C-L) ist das einzige Chemokin, dessen Rezeptorexpression auf intrinsischen Zellen nachgewiesen wurde. Wir fanden eine *de-novo* Expression von CX₃C-R auf humanen renalen Fibroblasten unter dem Einfluss von oxidativem Stress. Über das Paar CX₃C-L/CX₃C-R werden Aspekte der Fibrose (Migration, Proliferation, Auto-induktion) reguliert. Im Tiermodell der Folatnephropathie zeigte sich eine gute Korrelation der CX₃C-L-Expression und Markern der tubulointerstitiellen Fibrose.

Therapeutische Apherese und extrakorporale „Nierenersatzverfahren“

In der Abteilung werden extrakorporale Aphereseverfahren zur Behandlung verschiedener Erkrankungen eingesetzt. Durch Proteomicsanalysen wurden die verschiedenen LDL-Aphereseverfahren hinsichtlich der Elimination funktioneller Proteine analysiert. Darüber hinaus wurden die Effekte der LDL-Apherese auf molekulare Mechanismen pro-atherosklerotischer Vorgänge untersucht. In einer prospektiven Studie wird derzeit der Einsatz der Immunadsorption auf den Verlauf des steroid-refraktären Schubes der multiplen Sklerose untersucht. In einer Interimsanalyse zeigte sich ein sehr gutes Ansprechen bei guter Verträglichkeit. Proteomanalysen der adsorbierten Proteine geben Hinweise auf die therapeutischen Mechanismen des Verfahrens.

Pränatale Programmierung der Hypertonie

Synthetische Glukokortikoide werden pränatal zur Lungenreifung bei Frühgeborenen eingesetzt. Im Tierexperiment bewirkt diese pränatale Gabe jedoch eine Hypertonieinduktion im späteren Leben der Nachkommen. Unklar ist, ob diese Versuche auch auf den Primaten übertragbar sind. 52 Weißbüschelaffen wurden untersucht, deren Mütter entweder am Ende des 1. Trimenons, am Ende des 2. Trimenons oder gar kein Dexamethason erhielten. Im Gegensatz zu den Ergebnissen bei Ratten und Schafen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Blutdrucks oder der Glomerulanzahl. Einzelne Tiere sowie deren Geschwistertiere entwickelten jedoch

ein metabolisches Syndrom, so dass eher von einer genetischen Prädisposition ausgegangen werden kann (EU Projekt EUPEAH).

Die Bedeutung von Bone Morphogenetic Proteinen (BMPs) in der humanen hypertensiven Nephrosklerose

BMP-7 wirkt im Tierexperiment protektiv und regenerativ auf das akute und chronische Nierenversagen. Bisher gibt es keine Arbeiten, welche die Bedeutung von BMP-7 in der humanen hypertensiven Nephrosklerose untersuchen. In unseren Arbeiten an humanem Gewebe und Zellen zeigt sich, dass beide Wachstumsfaktoren in der hypertensiven Nephropathie sowie in der Zellkultur durch Angiotensin-II vermindert exprimiert werden. Zudem zeigten beide Proteine in der Zellkultur eine Reduktion der TGF- β induzierten epital-mesenchymale Transition sowie der TNF- α induzierten Apoptose und Migration von mononukleären Zellen. Möglicherweise spiegelt die verminderte BMP Expression bei der hypertensiven Nephropathie einen Verlust an protektiven und regenerativen Eigenschaften im Kontext der Niereninsuffizienz wieder.

1. Pathogenesis and Therapy of Kidney Diseases and Arterial Hypertension

Pathophysiology and Therapy of Chronic Progressive Renal Disease

This research group analyses the pathophysiology of tubulointerstitial fibrosis in order to develop potential novel therapeutic strategies. Main focus of our research is the process of epithelial-mesenchymal transition. This process is characterized by the phenotypic differentiation of a tubular epithelial cell into a mesenchymal interstitial cell which was first described by our group. The process is induced by certain cytokines such as FGF-2 and TGF- β 1, as well as by disruption of the tubular basement membrane. Bone morphogenetic protein (BMP)-7 is able to inhibit epithelial-mesenchymal transition and is thus able to halt renal fibrogenesis. Current studies examine the role of the various BMPs in progressive kidney failure, particularly their interaction with components of the extracellular matrix and the renin-angiotensin-aldosterone-system. Studying the significance of various cytokines, particularly of basic fibroblast growth factor (FGF-2) in renal fibrogenesis has been an additional focus of our work.

ER- and oxidative stress pathways in the pathogenesis of renal interstitial fibrosis (RIF)

This group investigates the impact of modulation of key proteins from ER-stress and oxidative stress pathways on progression of renal interstitial fibrosis (RIF). We are interested in identification and characterisation of the key proteins connecting ER-stress and oxidative stress to renal interstitial fibrosis (RIF). Furthermore, we are using animal models to investigate the effect of the activity regulation of these proteins on the synthesis of extracellular matrix (ECM) accumulation and RIF progression. The impact of anti-stress based therapy on ECM synthesis and accumulation as well as its role in RIF progression remains one of our main foci.

Role of ER-calcium binding proteins in establishment of calcium homeostasis in renal epithelial cells under osmotic stress: Impact of calcium signalling regulation on renal fibrosis progression

Renal diseases often lead to end-stage renal failure via a common pathway of renal interstitial fibrosis (RIF). Among the mechanisms involved in RIF, osmotic stress was reported to play an important role in modulating the degradation of extra cellular matrix (ECM) and RIF progression. This project aims to understand the molecular mechanisms underlying the establishment of calcium homeostasis under osmotic stress, and to characterize the role of ER calcium binding proteins in this regulation.

Hereditary Renal Diseases, Prevention of Renal Fibrosis in an Alport-Animal Model and the Role of Collagen Receptors in the Development of Renal Fibrosis

The hereditary type IV collagen diseases Alport syndrome (AS) and familial benign hematuria (FBH) were investigated in humans and in animal models. This resulted in the first potential therapy of AS: the ACE-inhibitor ramipril markedly delayed renal fibrosis. Further studies involved AT1-blockers, vasopeptidase-inhibitors, chemokine-receptor-antagonists, statins and stem cells. Further research in animal models might serve to develop new therapeutic options like blockage of type IV collagen receptors in renal diseases with acquired changes of the glomerular matrix such as diabetes mellitus and glomerular inflammation.

The Role of Fractalkine on Progression of Tubulointerstitial Fibrosis

Fractalkine (CX₃C-L) is the only chemokine of which the expression of its receptor (CX₃C-R) on intrinsic cells could be shown. We found a *de novo* expression of CX₃C-R in human renal fibroblasts under oxidative stress. Aspects of fibrosis (cell migration, proliferation, auto-induction) are regulated by the chemokine/chemokine-receptor pair. In an experimental animal model of folic acid nephropathy we found a good correlation of CX₃C-L expression and markers of tubulointerstitial fibrosis.

Therapeutic Apheresis and Renal Replacement Therapy

In our department several methods of extracorporeal apheresis are used for the therapy of a broad spectrum of diseases. In a retrospective study we analysed the efficacy of the different therapeutic methods in LDL-cholesterol and end organ damage reduction. We found a good tolerability of the several methods and a drastic reduction of end organ damages. The elimination of functional relevant proteins was investigated using the techniques of proteome analysis. Furthermore, effects of LDL-apheresis on molecular mechanisms of atherosclerosis (expression of inflammatory cytokines, cell migration, proliferation, apoptosis, necrosis) are currently under investigation. In a prospective study we currently analyse the effects of immunoadsorption on the course of steroid-unresponsive multiple sclerosis. In an interim-analysis we found an excellent effect on clinical course along with a good tolerability. Moreover, proteomic-analyses of membrane-bound proteins provide insights into therapeutic principles.

Prenatal Programming of Hypertension

Synthetic glucocorticoids such as dexamethasone (DEX) are often given to pregnant women with expected preterm birth to prevent respiratory distress syndrome. However, prenatal DEX administration may induce hypertension in combination with a lower number of glomeruli in the later life of the offspring. So far, the impact in humans is unclear. In this project, the effect of prenatal DEX exposure on the development of arterial hypertension and glomeruli number was tested in the common marmoset monkey. 52 female marmosets were treated either with DEX over a period of seven days during the first or second trimester of gestation or with vehicle only. In contrast to the result in rodents and sheep, results did not show differences of the blood pressure or glomeruli number. However, single treated animals and their siblings showed typical signs of a metabolic syndrome. Thus, prenatal programming may only result in hypertension in predisposed animals (EU-project EUPEAH).

The role of Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) in human hypertensive nephrosclerosis

Bone Morphogenetic Protein-7 (BMP-7) is able to influence different forms of acute and chronic renal diseases in several adult animal models. However, the expression and regulative function of BMP-7 in human kidneys are unclear yet. Expression and regulation of BMP-7 and BMP-5, closely related to BMP-7, were analyzed in nephrosclerotic kidneys and in human proximal tubule cells (HK-2). Results revealed decreased expression of both proteins in human hypertensive nephrosclerosis and downregulation through angiotensin-II. Moreover, both growth factors are able to counteract TGF- β induced epithelial-to-mesenchymal transition as well as TNF- α induced apoptosis and migration of mononuclear cells. Therewith decreased BMP-5 and -7 expression may indicate the loss of protective and regenerative capacity in human hypertensive nephrosclerosis

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Prof. Dr. Frank Strutz

PD Dr. Oliver Gross

PD Dr. Hassan Dihazi

Dr. med. Michael Koziolok

Dr. med. Carsten Bramlage

Kooperationen Cooperations

M. Weber, Med. Klinik I, Krankenhaus Merheim, Köln; MC Gubler, INSERM U423, Paris; K. Tryggvason, Karolinska Institute, Stockholm; H. Peters und D. Dragun, Nephrologie, Charité, Berlin; HJ Anders, Nephrologie, Medizinische Poliklinik - Innenstadt, Universität München, München; W. Vogel, Department of Laboratory Medicine and Pathobiology, University of Toronto, Toronto; C. Licht, Universitäts-Kinderklinik Köln/ Hospital of Sick Kids, Toronto, Canada; M. Odenthal, Pathologie, Universitätsklinik Köln; H. Schmid/C. Cohen, Medizinische Poliklinik, Nephrologisches Zentrum, LMU München; R. Klingel, Apherese-Forschungsinstitut Köln, Köln; P. Gutwein, Pharmazentrum Frankfurt, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt; M. Zeisberg, R. Kalluri, Center of Matrix Biology, Harvard Medical School, Boston, USA; K. Sharma, Jefferson University, Philadelphia, USA; E.G. Neilson, Vanderbilt University, Nashville, USA; R. Goldschmeding, UMC Utrecht, Netherlands; H. Okada, Saitama Medical College, Saitama, Japan; A. Rees, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom; D. Reinhardt, McGill University, Montreal, Kanada; T. Häupl, Klinik für Rheumatologie, Charité; Prof. Dr. E. Fuchs und Frau Dr. Schlumbohm DPZ Göttingen; Prof. Kretzler, Michigan, USA; Prof. Cohen, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Zürich, Schweiz; Prof. Chr. Pryce, Zürich, Schweiz; P. Gutwein, Pharmazentrum Frankfurt/ZAFES, J.W. Goethe-Universität/ Frankfurt am Main

Drittmittelförderung Funding

DAAD "Role of ER-calcium binding proteins in establishment of calcium homeostasis in renal cells under osmotic stress: Impact of calcium signalling regulation on renal fibrosis progression 01.10.2008-30.09.2011"

DFG Postgraduate Program: Cellular, Molecular and Clinical Biology of Internal Organs: DFG Graduierten Kolleg GK 335 April 2003 - April 2007

Fa. Boehringer-Ingelheim, „Das BMP-System bei der hypertensiven Nephrosklerose“ 2005-2007

B Braun Melsungen, „Einfluss der LDL-Apherese auf die Mikrozirkulation.“, 2006-2007

DAAD, „Die Rolle von FGF-2 bei der diabetischen Nephropathie“; 2004-2006

DAAD, Prävalenz der Leptospirose bei chronischen Dialysepatienten im Sudan, seit 2005-2006

DFG Einzelförderung, GR 1852/4-1, 11/2005 -12/2009

Fa. Diamed, „Analyse von krankheitsspezifischen Proteinen und deren Elimination durch extrakorporale

Therapieverfahren bei Lipid-Apheresepatienten mittels MALDI-TOF und SELDI.“ 2004/2005/2006

Fa. Diamed, „Immunadsorption bei multipler Sklerose.“, 2006-2007

EU, „Steroid hormone programming in early life and its impact on adult health“ (00L-2001-14.4) Professor Dr. G. A. Müller (Hauptantragsteller), 2003 - 2006

Fa. Fresenius-Medical Care, „Prävention des Kontrastmittel-induzierten Nierenversagens durch Genius-Dialyse“, 2005-2007

Fa. Novartis AG Nürnberg, „Die Bedeutung von Bone Morphogenetic Protein-5 und -7 für die diabetische Nephropathie und deren Regulation durch den Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker Valsartan“ 2005-2007

Novartis AG Nürnberg, „Analyse krankheitsrelevanter Proteine in mononukleären Zellen mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie bei chronischer Allograftnephropathie bei nierentransplantierten Patienten.“, 2006-2007

Fa. Sanofi-Synthelabo, „Die Bedeutung von BMP-5 und BMP-7 für die diabetische Nephropathie“, 2005-2007

Fa. Sanofi-Synthelabo, „Die Bedeutung des lokalen Renin-Angiotensinsystems für die renale Fibrose“ 2005-2008

Universität Köln, Medizinische Fakultät, Köln Fortune Programm, 2003-2006

Fritz Scheler-Stipendium 2006 der Gesellschaft für Nephrologie und Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Nephrologie, „European initiative towards delaying renal failure in Alport syndrome“

Französische Gesellschaft für erbliche Nierenerkrankungen „European initiative towards delaying renal failure in Alport syndrome: current and novel therapies-from bench to bedside“ (Leitung des Europäischen Alport-Registers und Förderung)

Fa. Novartis AG Nürnberg, „Nephroprotective antifibrotic and anti-inflammatory potential of Aliskiren in a mouse model for progressive renal fibrosis“

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Beirowski B, Weber M, Gross O (2006): Increased incidence of chronic renal failure and shortened lifespan in COL4A3 +/- mice, an animal model for familial benign hematuria. *J Am Soc Nephrol* 17(7): 1986-94, 2006

Ninichuk V, Gross O, Segerer S, Hoffmann R, Radomska E, Buchstaller A, Huss R, Akis N, Schliendorff D, Anders HJ: Multipotent mesenchymal stem cells reduce interstitial fibrosis but do not delay progression of chronic kidney disease in collagen4A3-deficient mice. *Kidney Int* 70(1): 121-9, 2006

Koepke M-L, Weber M, Schulze-Lohoff E, Beirowski B, Segerer S, Gross O: Nephroprotective effect of the HMG-CoA-reductase inhibitor cerivastatin in a mouse model of progressive renal fibrosis in Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 22(4):1062-9, 2007

Meyer zum Gottesberge AM, Gross O, Becker-Lendzian U, Massing T, Vogel WF: Inner ear defects and hearing loss in mice lacking the collagen receptor DDR1. *Lab Invest* 88, 27-37, 2008

Linker RA, Chan A, Sommer M, Koziolok M, Müller GA, Paulus W, Gold R (2007): Plasma exchange therapy for steroid-refractory superimposed relapses in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol*, 254:1288-9

Koziolok MJ, Schmid H, Cohen C, Blaschke S, Hemmerlein B, Zapf A, Müller GA, Strutz F (2007): Potential role of fractalkine receptor (CX3CR) expression in human renal fibrogenesis. *Kidney Int*, 72: 599-607

M. Koziolok, H. Dihazi, T. Söllner, R. Neuhoﬀ, E. Kahler, R. Klingel, R. Neuhoﬀ, F. Strutz, G.A. Mueller (2008): Proteomic adsorption during LDL-apheresis: Proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 23(9):2925-35

Koziolok MJ, Zipfel P, Skerka C, Vasko R, Gröne E, Müller GA, Strutz F (2008): Chronic course of

a hemolytic uremic syndrome caused by a deficiency of factor H related proteins (CFHR1 and CFHR3). *Kidney Int*, 74(3): 384-388

Bramlage CP, Häupl T, Kaps C, Ungethüm U, Krenn V, Pruss A, Müller GA, Strutz F, Burmester GR: Decrease of Bone Morphogenetic Protein-4 and -5 expression in synovial tissue of patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2006 Mar 15;8(3):R58

Bramlage CP, Kaps C, Ungethüm U, Bramlage P, Koziolok M, Wessels J, Krenn V, Pruss A, Müller GA, Strutz F, Burmester GR, Häupl T: Modulatory effects of inflammation and therapy on GDF-5 expression in rheumatoid arthritis synovium, *Sand J Rheumatol*. 2008 Nov-Dec; 37(6):401-9

2. Autoimmunerkrankungen - Rheumatoide Arthritis (RA)

Immunologie und Molekulare Diagnostik der RA

Die Rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Gelenkerkrankung bisher unklarer Ätiologie, die zu einer progredienten Knorpel- und Knochendestruktion betroffener Gelenke führt. Aktuelle Forschungsergebnisse zur Pathogenese der RA belegen, dass spezielle Subpopulationen aktivierter T-Lymphozyten den inflammatorischen Prozeß wesentlich unterhalten. Ziel des Forschungsschwerpunktes ist es, die pathogenetische Rolle dieser T-Lymphozyten auf der Ebene T-Zell-assoziiierter Zyt- und Chemokine (u.a. Fractalkine, XCL1, I-309, RANTES, MDC) zu charakterisieren und auf der Basis dieser Untersuchungen T-Zell-gerichtete therapeutische Strategien zu entwickeln. Biologische Therapieverfahren wie die Blockade des proinflammatorischen Zytokins TNF- α haben die Prognose von RA-Patienten deutlich verbessert. Jedoch zeigen aktuelle Studien, dass nur 60-70% der RA-Patienten auf eine TNF- α Antagonisten-Therapie ansprechen. Im Rahmen eines Drittmittelprojekts werden zur Detektion potentieller prognostischer Marker Serum-Proteomanalysen durch Einsatz massenspektrometrischer Verfahren (s. BMBF Verbundprojekt Forschungsschwerpunkt 4) bei Patienten vor Beginn und im Verlauf der TNF- α Inhibitor Therapie durchgeführt.

Experimentelle und konventionelle Bildgebung in der Rheumatologie

Forschungsschwerpunkt der AG ist der Vergleich bildgebender Verfahren in der Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von entzündlichen Veränderungen an Fingergelenken bei Patienten mit RA. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Validierung und Standardisierung der „Arthrosonographie“ und der experimentellen „Laser optischen Methoden“ im Vergleich zur MRT. Die Arthrosonographie wurde als Methode zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung von entzündlichen Veränderungen an kleinen Fingergelenken bei RA-Patienten unter Berücksichtigung der „Reliabilität“ unter den Untersuchern evaluiert. In diesem Rahmen wurde ein standardisierter Synovitis Score zur Vereinfachung der Diagnostik entwickelt. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt in der Evaluierung neuer Laser-optischer Methoden sowie der Klassifizierung der Laserbilder entsprechend dem Grad der Entzündung des Fingergelenks. Im Rahmen eines vom NIH geförderten Drittmittelprojekts wurde in Kooperation mit der LMTB GmbH (Berlin) und der Columbia University (New York) nachfolgend ein neues Verfahren der frequenzmodulierten sagittalen laser-optischen Tomographie evaluiert.

Endotheliale Dysfunktion bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Sepsis

Im Rahmen dieses Projektes sollen endotheliale Dysfunktionen und Reparationsvorgänge bei Patienten mit systemischen Vasculitiden, systemischem Lupus erythematosus und schließlich manifester Sepsis weiter charakterisiert werden. Bei all diesen Patienten besteht eine Alteration der Endothelzellen kleiner Blutgefäße (Mikrozirkulation). Ziel ist es, mögliche Veränderungen der Anzahl zirkulierender reifer Endothelzellen und endothelialer Vorläuferzellen mit der Krankheitsaktivität zu korrelieren. Darüber hinaus sollen die Zellen funktionell charakterisiert werden. In einem 2. Ansatz soll analysiert werden, ob der Anteil der sich in Autophagie befindlichen Zellen im Vergleich zu Normalpersonen verändert ist.

2. Autoimmune Disorders – Rheumatoid Arthritis (RA)

Immunology and Molecular Diagnosis of RA

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory joint disease of still unknown aetiology leading to progressive cartilage and bone destruction in affected joints. Recent advances in basic research reveal that specific subpopulations of activated T-lymphocytes perpetuate the inflammatory process in RA pathogenesis. Our research project is focused on characterisation of the pathogenetic role of T-lymphocytes with respect to T-cell-associated cytokines and chemokines. Results will promote the development of T-cell targeted therapeutic strategies. Biological therapies such as blockade of the proinflammatory cytokine TNF- α have substantially improved patients' outcome in RA. However, recent studies revealed that only 60-70% of RA patients respond to TNF- α antagonist therapy. To detect potential prognostic biomarkers, serum proteome analyses by mass spectrometrical methods (see BMBF cooperation project, research focus 4) were performed during the course of TNF- α antagonist therapy.

Experimental and Conventional Imaging in Rheumatoid Arthritis

Focus of our research group is the comparison of new imaging techniques in the diagnosis and follow-up of RA finger joint inflammation. Validation and standardization of MSUS (musculoskeletal ultrasound) as well as experimental new "laser optical methods" were performed and compared to MRI. We evaluated MSUS as a method for diagnosis and follow-up analysis of inflammatory changes in small finger RA joints in a reliability study. In this study, we developed a standardised synovitis score to simplify the diagnosis of synovitis in small RA finger joints. Evaluation of laser-based imaging techniques and image classification according to the degree of inflammation represent the second focus of our research work. In cooperation with the LMTB (Berlin) and the Columbia University (New York) a novel, frequency domain modulating sagittal laser optical tomography technique was evaluated in a clinical pilot study funded by the NIH to discriminate between affected and unaffected joints as well as between different features of affected joints.

Endothelial dysfunction in inflammatory rheumatic diseases and sepsis

Endothelial dysfunction is a common and characteristic feature in patients with systemic vasculitis and sepsis. Aim of the project is to analyse endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus, microscopic vasculitis and in severe sepsis. Besides quantifying circulating endothelial progenitor cells and mature endothelial cells, special interest lies in the characterisation of autophagy in these cells. Finally the results will be related to disease stages and activities.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. med. Sabine Blaschke

PD Dr. med. Alexander Scheel (bis 10/2006)

Dr. med. Susann Patschan

Kooperationen Cooperations

PD Dr. med. Hans-Michael Klinger, Prof. Dr. W. Schulz, Abt. Orthopädie, UMG; PD Dr. rer. nat. H. Dihazi, Abt. Nephrologie und Rheumatologie, UMG; Dr. T. Flad, PANATECS GmbH, Tübingen; Prof. Dr. C. A. Müller, Sektion für Transplantationsimmunologie und Immunhämatologie, Universität Tübingen; Prof. Dr. I. Kötter, Medizinische Klinik, Universität Tübingen; Dr. I. Melchers, Medizinische Rheumatologie, Universitätsklinik Freiburg; Prof. Dr. Burmester, Charité Berlin; Prof. Dr. Beuthan, Charité Berlin; Dr. U. Netz, LMTB, Berlin; Prof. Dr. Hielscher, Columbia University, New York, USA; Prof. Dr. Michael S. Goligorsky, Renal Research Institute, New York Medical College, Valhalla, New York, USA; Dr. med. Jan Ullrich Becker, Abteilung Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Dr. med. Sascha David, Abteilung Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Drittmittelförderung Funding

Pfizer, „Antiinflammatorische Effekte von Atorvastatin bei Rheumatoider Arthritis“, 2003-2006

National Institute of Health (National Institute of Arthritis and Muskuloskeletal and Skin Diseases, USA), "Optical Tomography for the Diagnosis of Joint Diseases" Grant Nr.2 R01 AR046255-04, Förderungsdauer: 2004-2008

Forschungsförderungspreis Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2007

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Melchers I, Blaschke S, Hecker M, Cattaruzza M. -786 C/T single nucleotide polymorphism in the promoter of the endothelial nitric oxide synthase gene: insensitivity to physiological stimuli as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (10): 3144-3151

Baechle D; Sparbier K; Dihazi H; Blaschke S; Mueller GA; Kostrzewa M; Flad T. Towards stable diagnostic setups in clinical proteomics: Absolute quantitation of peptide biomarkers using MALDI-TOF-MS. *Proteomics Clinical Applications* 2007; 1 (10): 1280-84

Blaschke S; Müller GA. Fractalkine - Proinflammatorisches Chemokin bei Rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2008; 67 (5): 424-8

Schirmer C, Scheel AK, Althoff CE, Schink T, Eshed I, Lembcke A, Burmester GR, Backhaus M, Hamm B, Hermann KG. Diagnostic quality and scoring of synovitis, tenosynovitis and erosions in low-field MRI of patients with rheumatoid arthritis: a comparison with conventional MRI. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):522-9.

Scheel AK, Hermann KG, Ohrndorf S, Werner C, Schirmer C, Detert J, Bollow M, Hamm B, Müller GA, Burmester GR, Backhaus M. Prospective 7 year follow up imaging study comparing radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging in rheumatoid arthritis finger joints. *Ann Rheum Dis*. 2006 May;65(5):595-600.

Patschan, S., Dolf, S., Kribben, A., Durig, J., Patschan, D., Wilde, B. et al. CD134 expression on CD4+ T cells is associated with nephritis and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2006;145(2), 235-242.

Patschan, S., Chen, J., Gealekman, O., Krupinca, K., Wang, M., Shu, L. et al. Mapping mechanisms and charting the time course of premature cell senescence and apoptosis: lysosomal dysfunction and ganglioside accumulation in endothelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(1), F100-9.

Patschan, S., Chen, J., Polotskaia, A., Mendelev, N., Cheng, J., Patschan, D. et al. Lipid mediators of autophagy in stress-induced premature senescence of endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(3), H1119-29.

3. Nierenzellkarzinom

Diese Forschungsgruppe arbeitet an der Optimierung der elektroporativen Zell-Zellfusion (EpZZF) zur Erzeugung von spezifischen Vakzinen. Bis 2004 konnten in intensiver Zusammenarbeit mit der Universität Bielefeld, Abteilung physikalische Chemie III (Prof. Neumann), die grundlegenden Membranvorgänge bei der elektroporativen Zell-Zellfusion von zwei verschiedenen Zelltypen studiert werden. Diese Arbeiten ermöglichen in naher Zukunft eine optimierte Ausbeute bei der Herstellung patientenspezifischer Vakzine mittels EpZZF. Derzeit wird von der Arbeitsgruppe ein technischer Prototyp zur EpZZF aufgebaut, der alle bisherigen – in der Forschung ermittelten – Vorteile vereint.

Parallel dazu beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit Untersuchungen zur Antiangiogenesefaktor-Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms im Mausmodell und zum spontanen Fusionsverhalten humaner Stammzellen mit Nierenepithelzellen.

3. Renal Cell Carcinoma

Our main interest is to optimize basic parameters in electroporative cell to cell fusion to produce more efficient vaccines. Up to 2004 we have studied the basic membrane processes during electroporative cell to cell fusion (eCCF). This project has been carried out as intensive teamwork together with the Department of Physical Chemistry III (Prof. Neumann) at the University of Bielefeld. This work will lead to an optimized yield of patient specific vaccines assembled via eCCF. Right now we are building up a technical prototype for eCCF with exceptional advantages. Furthermore, our group is interested in anti-angiogenesis therapy of renal cell carcinoma (RCC) in mice and in spontaneous fusion of human stem cells with renal fibroblasts.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. Johannes Wessels

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. G. Klein, Prof. Dr. C.A. Müller, Sektion für Immunhämatologie und Transplantationsimmunologie; Prof. Dr. E. Neumann, Fakultät für Chemie, Physikalische Chemie III, Universität Bielefeld; PD Dr. Uwe Pliquett, Institut für Bioprozess- und Analysenmesstechnik (IBA), Heiligenstadt; Dr. Marco Schmeer, Plasmid Factory, Bielefeld

4. Proteomanalytik

Proteom-Analytik von Nieren-, Hochdruck-, Autoimmun-, und Malignen Erkrankungen

Viele Nieren- und Autoimmunerkrankungen werden in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Mit Hilfe der Proteomanalytik sind eine frühzeitige Diagnosestellung und ein besseres Therapiemonitoring zu erwarten. Gemeinsam mit der Abt. Klinische Chemie wurde eine sog. „Proteomics-Plattform“ (Leiter: Prof. Dr. GA Müller,

Prof. Dr. Dr. hc M Oellerich) aufgebaut, der alle derzeit gängigen Techniken (2D-Gelelektrophorese, DIGE, MALDI-TOF, Electrospray-TOF, Q-TOF, SELDI-TOF etc.) zur Verfügung stehen. Analysiert werden in unserer Abteilung insbesondere Blut-, Gewebs- und Urinproben, sowie das Dialysat von Patienten, die sich einer chronischen Hämodialysebehandlung unterziehen müssen. Analysiert werden primäre und sekundäre Nieren- und Hochdruckerkrankungen (z.B. diabetische Nephropathie). In Kooperation mit nationalen und internationalen Gruppen wurden im Rahmen von HUPO Standardisierungsprotokolle zur Urinanalytik entwickelt.

Proteomanalytik beim Nierenzellkarzinom (RCC)

Zur Charakterisierung des RCC wurde ein Verfahren zur direkten Analyse der Zelloberflächen Proteine von Tumorzellen des RCCs etabliert, wobei die intakten Zellen als Proteinträger dienten. Mit Hilfe von 2D Gelelektrophoresen und MALDI-TOF-MS konnten drei Galectin-1 Isoformen als RCC-Marker identifiziert und mittels Western-Blot sowie indirekter Immunfluoreszenz Analysen bestätigt werden. Weiterführende Untersuchungen erfolgen derzeit zur Entschlüsselung der Galectin-1 Überexpression und deren Relevanz für die Entwicklung von RCCs, sowie zur Aufdeckung weiterer Biomarker. Unser Interesse gilt zur Zeit der Rolle des Galectin-1 im Hinblick auf die Tumorresistenz und das Immunsystem.

Entwicklung neuer Tests zur molekularen Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA) basierend auf Massenspektrometrie (MS) und Citrullin-spezifischen Antikörpern

Die Früherkennung der rheumatoiden Arthritis (RA) ist von zentraler Bedeutung für die Prognose der betroffenen Patienten. Im Rahmen eines Verbundprojektes soll durch die Kombination von massenspektrometrischen, immunologischen und proteinchemischen Methoden eine Basis für die Etablierung neuer Testverfahren zur molekularen Früh- und Verlaufsdiagnose der RA erarbeitet werden. Im Vordergrund steht dabei die Analytik citrullinierter Peptid/Proteinantigene, die Zielstrukturen von diagnostisch relevanten Autoantikörpern der RA darstellen.

Identifizierung und Charakterisierung von Urin Biomarkern für diabetische Nephropathie: Entwicklung eines Diagnostestest basierend auf Antikörper und Massenspektrometrie

Eine Früherkennung von Diabetikern mit hohem Risiko für die Entwicklung einer Nephropathie ist von großer Bedeutung für eine bessere Prognose der betroffenen Patienten. Unsere Arbeitsgruppe hat im Rahmen einer Studie drei Proteine identifizieren können, die als frühe Diagnose Marker für die Diabetische Nephropathie gelten können. Unsere jetzige Arbeit fokussiert auf die Entwicklung eines auf Massenspektrometrie und Antikörper basierenden Diagnostestest. Des Weiteren wird die Rolle dieser Proteine in der Pathogenese der diabetischen Nephropathie untersucht.

4. Analysis of Proteomics

Proteom-Analytic of Kidney, Autoimmune Diseases, Hypertension and Cancer

A high number of renal and autoimmune diseases are often diagnosed at already advanced stages. Early diagnosis through the help of proteome analytics thus could be greatly helpful in the near future. Furthermore we expect benefits regarding drug monitoring and identification of risk patients. An interdisciplinary proteomics platform (Leaders: Prof. Dr. GA Müller, Prof. Dr. Dr. h.c. M Oellerich) was jointly built up providing all relevant techniques (e.g. 2D gelelectrophoresis, DIGE, MALDI-TOF, Electrospray-TOF, Q-TOF, SELDI-TOF etc.). In our department we analyse blood, tissue, synovial fluid and urine samples as well as the dialysate of patients undergoing hemodialysis. Proteomic technologies shall be established to determine biomarkers in order to diagnose renal and vascular diseases - such as diabetes mellitus and diabetic nephropathy – at the earliest possible stage and to optimize therapeutic strategies. Protocols for urinary proteomic analysis have been standardized mainly in cooperation with other investigators within HUPO.

Proteom-Analytic in Renal Cell Cancer (RCC)

To evaluate the potential diagnostic value of proteomics technologies for the detection of molecular changes, we established for the first time expression difference mapping analysis of whole-cell proteins from renal cell cancer (RCC) lines using ProteinChip technology. Comparative on-chip analysis of isolated malignant cells from native tumour specimens revealed highly similar protein patterns to those from the RCC lines. We could identify galectin-1 as a potential tumour marker for RCC. Galectins are released by tumours and can modulate inflammatory responses. Galectin-1 is extensively studied in the context of regulation of the immune response. The impact of galectin-1 overexpression by RCC on the regulation of the immune response is in the focus of our investigations.

Development of new mass spectrometry and citrullin specific antibody-based tests to diagnose rheumatoid arthritis

Early diagnosis of rheumatoid arthritis represents a prerequisite for the improvement of patient`s prognosis. In a BMBF cooperation project we try to establish new diagnostic tools based on mass spectrometric analysis of citrullinic peptides/proteins which are probably targets of diagnostic relevant autoantibodies in RA.

Identification and characterization of urine biomarkers for diabetic nephropathy (DM-NP): establishment of new diagnostic tests based on mass spectrometry and antibodies

Novel biomarkers for an earlier diagnosis of DM-NP are crucially needed. In our group we performed a pilot study in order to identify patients with diabetes mellitus at a high risk to develop a diabetic nephropathy. We identified three different proteins as potential markers for diabetic nephropathy. We aim to analyze the pathogenetic role of these identified proteins during progression of diabetic nephropathy. Furthermore, our current studies focus

on new diagnostic tests for diabetic nephropathy based on mass spectrometry and antibodies.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

PD Dr. rer. nat. Hassan Dihazi

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. Claudia A. Müller, Sektion für Immunhämatologie und Transplantationsimmunologie, Eberhard-Karls Universität Tübingen; Prof. Dr. Brunner, Frauenhofer Institut, Stuttgart/Hohenheim; Prof. Dr. B. Spengler, Justus v. Liebig Universität Giessen; Prof. Dr. A. Mansouri Max Planck Institut für Biophysikalische Chemie Göttingen; Prof. Dr. W. Engel, Human Genetik, Göttingen; Dr. O. Jahn, Max-Planck Institut für Experimentelle Medizin, Göttingen; Firma PANATecs, Tübingen; Firma Bruker-Daltonic, Bremen; Firma Biocore, Bad Homburg v.T.; Prof. Dr. P. Ronco, INSERM, Paris, France; Prof. Dr. H. Mischak Mosaïque, Hannover; Prof. Dr. A. Vlahou Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Greece; Prof. Dr. H. Holthöfer, Centre for Bioanalytical Sciences, Dublin, Ireland; Prof. Dr. T. Yamamoto, Nigata University, Nigata, Japan

Drittmittelförderung Funding

BMBF Verbundprojekt in Kooperation mit Bruker Daltonics Leipzig und PANATecs Tübingen, Förderkennzeichen: 0313684C: „Entwicklung neuer Tests zur molekularen Diagnose der rheumatoïden Arthritis (RA) basierend auf Massenspektrometrie (MS) und Citrullin-spezifischen Antikörpern“, 10/2005-10/2008

DFG GK 33, Postgraduate Program: "Cellular, Molecular and Clinical Biology of Internal Organs", 4/2003-3/2007

UNESCO Loreal fellowship for PhD student Impact of Urine Proteomics on Diagnosis and Prognosis of Renal and Urothelial disease 01.04.2009-30.04.2010

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Dihazi H., Müller CA., Mattes H., Müller GA. Proteomics analysis of dialysate from hemodialysis and peritoneal dialysis: the quality test of high and low flux filter and peritoneum *Proteomics-Clinical Applications* 2008 Aug;2(7-8) 1167-82

Dihazi H., Koziolok MJ., Söllner T., Kahler E., Klingel R., Neuhoﬀ R., Strutz F., Mueller GA. Protein adsorption during LDL-apheresis: proteomic analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008 Apr 8 23(9):2925-35.

Dihazi H. *, Gessner C. *, Brettschneider S., Hammerschmidt S., Kuhn H., Eschrich K., Keller T., Engelmann L., Sack U., Wirtz H. Presence of cytokeratins in exhaled breath condensate of mechanical ventilated patients. *Respir. Med.* 2008 Feb;102(2):299-306.

Dihazi H., Mueller GA., Lindner S., Meyer M., Asif AR., Oellerich M., and Strutz F. Characterization of diabetic nephropathy by urinary proteomic analysis: identification of a processed ubiquitin form as differentially excreted protein in diabetic nephropathy patients *Clin. Chem.* 2007 53(9):1636-45.

Baechle D., Sparbier K., **Dihazi H.**, Blaschke S., Mueller GA., Kostrzewa M. and Flad T. Towards stable diagnostic setups for clinical proteomics: Absolute quantitation of peptide biomarkers using MALDI-TOF *PROTEOMICS-Clinical Applications* 2007; 1 (10): 1280-84

Dihazi H., Müller CA., Asif AR., Flad T., Müller GA. Whole cell profiling and identification of galectin-1 as a potential marker of renal cell carcinoma *Proteomics-Clinical Applications* 2007 1 (2): p 200-214.

Dihazi H., Proteomics: Diagnostische Ansätze in der Nephrologie *MedReview* Nr. 12/2007; p 12-13

Dihazi H., Clinical proteomics: new trend in urine proteome analysis and biomarker discovery *European Renal Disease* 2007 - Issue II - december 2007

Dihazi H., Müller GA. The urinary proteome: a tool to discover biomarker of kidney diseases *Expert Rev Proteomics* 2007 4(1):39-50.

Mueller GA., Mueller C., and Dihazi H. Clinical Proteomics: On the long way from bench to bedside? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 May;22(5):1297-300.

Flad T, Mueller L, **Dihazi H.**, Grigorova V, Bogumil R, Beck A, Thedieck C, Mueller GA, Kalbacher H, Mueller CA (2006). T cell epitope definition by differential mass spectrometry: Identification of a novel, immunogenic HLA-B8 ligand directly from renal cancer tissue *Proteomics*;6(1): 364-74 Stanchev D, Flehmig G., Gerevich Z., Norenberg W., **Dihazi H.**, Furst S., Eschrich K., Illes P., Wirkner K (2006). Decrease of current responses at human recombinant P2X3 receptors after substitution by Asp of Ser/Thr residues in protein kinase C phosphorylation sites of their ectodomains. *Neurosci Lett.* 393(1): 78-83.

Tolson JP, Gnaul V, **Dihazi H.**, Hennenlotter J, Alexander Beck A, Mueller GA, Kuczyk M, Flad T, Mueller CA (2006). Differential detection of S100A8 in transitional cell carcinoma of the bladder by pair-wise tissue proteomic and immunohistochemical analysis: *Proteomics*;6(2): 697-708.

Baechle D, Flad T, Cansier A, Steffen H, Schitteck B, Tolson J, Herrmann, T, **Dihazi H.**, Beck A, Mueller G A, Mueller M, Stevanovic S, Garbe C, Mueller C A, and Kalbacher H (2006): Cathepsin D is present in human eccrine sweat and involved in the postsecretory processing of DCD-1L: *J. Biol. Chem.*; 281(9): 5406-15

5. Molekulare Bildgebung und Stammzellen

Molekulare und Optische Bildgebung

In diesem Bereich werden neue hochinnovative diagnostische, nicht-invasive bildgebende Verfahren eingesetzt um z.B. Tumorstadium per Flachpanel-Volumen Computertomograph (fp-VCT) oder per „Near-Infrared Imaging“ (NIR) zu studieren. Es konnte ein Prototyp eines eGFP/DsRED- Kleintier-Imagers aufgebaut werden, mit dem subkutan oder orthotop implantierte eGFP (enhanced-green-fluorescent-protein) oder DsRed (Discosoma red fluorescent protein) positive Tumoren in der Maus lokalisiert und dokumentiert werden können. Seit 2008 leitet der Arbeitsgruppenleiter auch die zentrale Serviceeinheit Molecular & Optical Live Cell Imaging an der UMG und verfügt über ein in Europa einmaliges in-vivo Mikroskop für Kleintiere sowie über ein konfokales Lasermikroskop. In der Tumorummunologie werden diese technischen Methoden zur Visualisierung bei Antiangiogenesefaktor-Therapie und zur Visualisierung gezielter Blockaden bestimmter Rezeptoren beim metastasierten humanen Nierenzellkarzinom im Mausmodell genutzt. Derzeit wird eine Fusion der Bilddatensätze aus Nahinfrarot-Bildgebung und fp-VCT angestrebt. Zur alternativen Behandlungsstrategie des renalen Karzinoms laufen derzeit Erfolg versprechende Studien zur photodynamischen Therapie mittels Hypericin.

Stammzellforschung in der Nephrologie

Der wissenschaftliche Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe liegt auf einer möglichen *ex-vivo* Expansion verschiedener Stammzellpopulationen unter definierten Zellkulturbedingungen im Rahmen regenerativer Ansätze. Besonderes Interesse gilt der Expression von Mitgliedern der Matrixmetalloproteinase-Familie (MMP, ADAM, ADAM-TS) auf humanen hämatopoetischen Stammzellen der Nabelschnur und deren Einfluss auf Differenzierung und Mobilisierung der Stammzellen.

Seit 2004 werden in der Arbeitsgruppe verschiedene humane Stammzellpopulationen auf ein mit definiertem tubulärem Schaden versehenes Mausmodell (Amphotericin-B[®] induzierter Nierenschaden oder Hypoxie-basierter Nierenschaden) xenotransplantiert. Das besondere Augenmerk liegt dabei auf einer möglichen optimierten Integration und Migration dieser Zellen in das Nierengewebe. Seit 2008 analysiert die Arbeitsgruppe zudem in Kooperation mit der Abteilung Humangenetik (Prof. Dr. W. Engel) das Differenzierungsverhalten muriner spermatogonialer Stammzellen zu Nierenvorläuferzellen durch gezielte Zytokin-induzierte Reprogrammierung.

Endothelvorläuferzellen in der Behandlung des akuten ischämischen Nierenversagens und anderer akuter renaler Mikrozirkulationsstörungen

Endothelvorläuferzellen (*endothelial progenitor cells – EPCs*) entwickeln sich aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark und sind sowohl unter physiologischen, als auch unter pathologischen Bedingungen an der Neubildung von kleinen Blutgefäßen beteiligt (Vaskulogenese). Kürzlich konnte erstmals gezeigt werden, dass die Zellen nach einer akuten renalen

Ischämie aus dem Knochenmark mobilisiert werden und im Rahmen des akuten ischämischen Nierenversagens nephroprotektiv wirken können. Ziel des Projekts ist weiterhin die Etablierung der exogenen EPC-Gabe als therapeutische Maßnahme zur Behandlung verschiedener akuter mikrovaskulärer renaler Dysfunktionen, welche im Endeffekt in ein akutes Nierenversagen münden können. Neben dem akuten ischämischen Nierenversagen sollen sowohl definierte medikamenteninduzierte (Calcineurin-Inhibitoren, Kontrastmittelpräparate) Formen des Nierenversagens, als auch eine Form der thrombotischen Mikroangiopathie im Mausmodell analysiert werden. Die Untersuchungen sollen Aufschluss darüber geben, unter welchen Bedingungen EPCs eventuell zukünftig in der Behandlung vergleichbarer Nierenerkrankungen des Menschen zum Einsatz kommen könnten.

5. Molecular Imaging and Stem Cells

Molecular and Optical Imaging

We are using highly innovative diagnostic non-invasive imaging techniques such as Flatpanel volume-computer tomography (fp-VCT) and near infrared imaging (NIR) to study RCC tumour growth. We have built up a prototype for eGFP/DsRED animal imaging of subcutaneous or orthotop implanted eGFP/DsRED positive tumours. Since 2008 the central core facility “Molecular & Optical Live Cell Imaging” is led by the group leader. This service unit is now equipped with a unique in-vivo microscope for small animals and a confocal unit. These techniques are also used to study anti-angiogenesis factor therapy and to visualize defined blockage of certain receptors in renal cell carcinoma (RCC) in mice. Currently the precise fusion and overlay of the different picture stacks of NIR and fp-VCT are under investigation. Alternative RCC-treatment strategies for example by using photodynamic therapy with hypericin are very promising.

Stem Cell Research in Nephrology

The scientific focus of this research project is to study *ex-vivo* expansion of different stem cell populations using defined cell culture conditions with the overall aim to find new therapeutic approaches. The group has special interest regarding the expression of members of the matrix-metalloproteinase family on human umbilical cord blood derived hematopoietic stem cells and their influence on stem cell differentiation and mobilisation.

Since 2004 different human stem cell populations were transplanted to murine kidneys. The kidneys were initially predamaged using either Amphotericin-B[®] treatment or hypoxia to induce renal damage. We direct our main attention to integration and mobilization of human stem cells into the murine renal tissues.

Since 2008 the research group is also interested in reprogramming murine spermatogonial stem cells towards kidney precursor cells in a close cooperation with the department of human genetics (Prof. Dr. W. Engel).

Endothelial progenitor cells in the treatment of acute ischemic renal failure and acute microvascular renal diseases

The process of neovascularization does not exclusively occur during embryogenesis but also throughout the whole lifespan of every vertebrate organism. New blood vessels are generated by two principal mechanisms. Firstly, existing vessels can sprout to form new small blood vessels, such as capillaries, arterioles and venules. This process is known as *angiogenesis*. The second mechanism by which new blood vessels are formed involves the proliferation and differentiation of immature vascular progenitor or stem cells (*vasculogenesis*). For a long time it had been assumed that vasculogenesis exclusively occurs during embryogenesis, meanwhile it has clearly been documented that vasculogenesis also permanently happens in adult organisms. Endothelial progenitor cells (EPCs) play a fundamental role in this process during adulthood. In 2006 it has been demonstrated for the first time that allogeneic endothelial progenitor cells are capable to protect murine kidneys from acute ischemic damage. These investigations, together with newer results on ex vivo EPC preactivation justify the hypothesis that the cells are a future promising tool for preventing/treating acute microvascular renal diseases.

Arbeitsgruppenleiter/innen Group Leaders

Dr. rer. nat. J. T. Wessels, PhD

Dr. med. D. Patschan

Kooperationen Cooperations

Prof. Dr. G. Klein, Prof. Dr. C.A. Müller, Sektion für Immunhämatologie und Transplantationsimmunologie, ZMF, Universitätsklinikum Tübingen; Prof. Dr. J. Fuchs, Kinderchirurgie, Universitätsklinikum Tübingen; Prof. Dr. R. Handgretinger, Päd. Hämatologie/Onkologie, Universitätsklinikum Tübingen; PD Dr. F. Alves, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen; Prof. Dr. A. Mansouri Max Planck Institut für Biophysikalische Chemie Göttingen; Prof. Dr. W. Engel, Human Genetik, Göttingen

Dr. Kathrin Tepper-Wessels, Gynäkologie & Geburtshilfe, Krankenhaus Neu-Mariahilf gGmbH, Göttingen; Olympus Optical GmbH, Hamburg; Prof. Dr. Michael S. Goligorsky, Renal Research Institute, New York Medical College, Valhalla, New York, USA; Dr. med. Jan Ullrich Becker, Abteilung Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; Dr. med. Sascha David, Abteilung: Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Drittmittelförderung Funding

Landesstiftung Baden-Württemberg, „Einfluss extrazellulärer Matrix und (Matrix-) Metallproteinasen auf Proliferation und Migration adulter Stammzellen“, (P-LS-AS/HSPA8-13, 2003-2008)

DFG-Sachmittelbeihilfe, PA-1530/3-1, Laufzeit Oktober 2007 - Oktober 2009

Sachmittelbeihilfe der Werner Jackstädt-Stiftung, unbegrenzte Laufzeit (fester Betrag), Genehmigung Januar 2008

Ausgewählte Publikationen Selected Publications

Seitz G, Warmann SW, Fuchs J, Heitmann H, Mahrt J, Busse AC, Ruck P, Hoffman RM, Wessels JT. Imaging of cell trafficking and metastases of paediatric rhabdomyosarcoma. *Cell Prolif.* 2008 Apr;41(2):365-74.

Wessels JT, Hoffman RM, Wouters FS. The use of transgenic fluorescent mouse strains, fluorescent protein coding vectors, and innovative imaging techniques in the life sciences. *Cytometry A.* 2008 Jun;73(6):490-1.

Wessels JT, Busse AC, Rave-Fränk M, Zänker S, Hermann R, Grabbe E, Müller GA. Photosensitizing and radiosensitizing effects of hypericin on human renal carcinoma cells in vitro. *Photochem Photobiol.* 2008 Jan-Feb;84(1):228-35.

Seitz G, Warmann S, Fuchs J, Ruck P, Heitmann H, Hoffman RM, Mahrt J, Mueller GA and Wessels JT (2006): Visualization of xenotransplanted human rhabdomyosarcoma following transfection with Red Fluorescent Protein. *J Paediatr Surgery*, 41(8): 1369-76

Patschan, D., Plotkin, M., and Goligorsky, M.S. Therapeutic use of stem and endothelial progenitor cells in acute renal injury: ca ira. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6:176-183.

Patschan, D., Krupinca, K., Patschan, S., Zhang, Z., Hamby, C., and Goligorsky, M.S. Dynamics of mobilization and homing of endothelial progenitor cells after acute renal ischemia: modulation by ischemic preconditioning. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291:F176-85.

Patschan, D., Michurina, T., Shi, H.K., Dolff, S., Brodsky, S.V., Vasilieva, T., Cohen-Gould, L., Winaver, J., Chander, P.N., Enikolopov, G., and Goligorsky, M.S. Normal distribution and medullary-to-cortical shift of Nestin-expressing cells in acute renal ischemia. *Kidney Int* 2007; 71:744-754.

Patschan, D., Patschan, S., Gobe, G.G., Chintala, S., and Goligorsky, M.S. 2007. Uric acid heralds ischemic tissue injury to mobilize endothelial progenitor cells. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:1516-1524.

Anhang Appendix

Habilitationen

Dihazi H. Signalwandlungskaskaden und deren Rolle bei der Zelladaptation zur Umgebungsänderungen: Osmotische Adaptation bei der Hefe- und der Nieren Epithelzellen Habilitation Universität Göttingen 2007

Benöhr, P. Pathogenese und Prophylaxe der Cisplatin-induzierten Nephrotoxizität. Universität Göttingen, 2007

Medizinische Dissertationen (Dr. med.; Dr. med. dent.)

Doctorate Theses (Dr. med.; Dr. med. dent.)

2006 Popov, Aron-Frederik, Bedeutung des ET-1/C-198G-T.Polymorphismus für die Ausprägung und das Auftreten der Arteriellen Hypertonie

Weihmann, P., Immunhistologische und molekulargenetische Untersuchungen der interzellulären Interaktion von Fibroblasten und Myofibroblasten des Rattennierenmarks in vitro in Abhängigkeit von der Kultivierungsart

Liemert, Maike, Nachweis von BMP-6 im Synovium von Patienten mit rheumatoider Arthritis Knoll A., Untersuchung der funktionellen Relevanz einzelner Aminosäuren des basolateralen Natrium-Dicarboxylat-Cotransporters fNaDC-3 aus der Winterflunderniere mittels gerichteter Mutagenese

2007 Böhne Petra, Elimination des Röntgenkontrastmittels Iopromid bei niereninsuffizienten Patienten -eine klinische Pilotstudie.

Hesse, Ann-Kathrin, Bedeutung des ET-1/T-1370G-Polymorphismus für den Schweregrad der Arteriellen Hypertonie sowie das Auftreten hypertensiver Endorganschäden

Glowacka, Monika, Expressionsanalyse von Mitgliedern der ADAM- und MMP-Familie auf humanen hämatopoetischen Stammzellen aus dem Nabelschnurblut

2008 Sievers, Roland, Additive Effekte des Hildesheimer Gesundheitstrainings (HGT) bei Patienten mit essentieller Hypertonie und Nierenschäden unter Behandlung von ATI-Rezeptorantagonisten (Valsartan)

Barth, Monika, Bedeutung des G894T-Polymorphismus des eNOS-Gens für Schweregrad und Endorganschäden der arteriellen Hypertonie

Zänker, Stefan, Elektroporationsexperimente mit Dendritischen und Nierenkarzinom Zellen zur Charakterisierung und Optimierung einer elektroporativ induzierten Zellfusion

Edle Von Jaschke, Ann-Kristin, Proteomische Analyse der Reaktion von Nierenkarzinomzellen auf Cisplatinbehandlung

Steinbrück, Ingo, Blutdruck, kardiale Morphologie und Funktion bei Hämodialyse und Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse Patienten

Kremp, Franz Johannes Migration humaner hämatopoetischer Stammzellen der Nabelschnur in murine Tubuli - eine Xenotransplantationsstudie

Naturwissenschaftliche und andere Dissertationen (Dr. rer. nat. und andere)

Doctorate Theses (Dr. rer. nat. and others)

Nitin K. Agarwal Dr. rer. nat. "Proteome-wide identification of new molecular targets affected by methotrexate in acute promyelocytic leukaemia cell line" 2006

Wissenschaftliche Tagungen Scientific Meetings

18.2.2006, Rheumazentrum Göttingen : Wissenschaftliche Vortragsveranstaltung und MGW

„Aktuelle Therapiestrategien bei Rheumatoider Arthritis“

02.-03.02.06, Jahrestagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Abt. Nephrologie/ Rheumatologie und Abt. Kardiologie/Pulmonologie, Hamburg

25. 3 2006, Symposium Vorbereitung zur Nierentransplantation, Göttingen

30.03.-01.04.06, Jahrestagung der IGLD e.V., IGLD, Universität Göttingen, Zentrales Hörsaalgebäude

10.05.2006, Göttinger Hypertonieforum 2006, „Moderne Hochdrucktherapie“, Abt. Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

17.6.2006, „Update Nephrologie 2006“, Abt. Nephrologie und Rheumatologie, Universitätsmedizin Göttingen, Universität Göttingen

01.07.2006, Rheumazentrum Göttingen: Symposium „Morbus Bechterew“, Abt. Nephrologie und Rheumatologie, Hotel Freizeit In, Göttingen

Rheumazentrum Göttingen: Cortison-Therapieforum „Cortison- Fluch oder Segen?“

10.2.2007, Rheumazentrum Göttingen: Wissenschaftliche Fortbildung und MGW „Neue Medikamentöse Therapieverfahren in der Rheumatologie“

10.3.2007, Rheumazentrum Göttingen: Kliniktag Rheumatologie (ganztägig)

Fachveranstaltung:

Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie entzündlicher Haut- und Gelenkerkrankungen“ Publikumsveranstaltung

25.4.2007, Symposium Nierentransplantation

15.9.2007, Rheumazentrum Göttingen: Patientenforum „Fibromyalgie“

9.10.2007, Rheumazentrum Göttingen: Welt-Rheumatag

01.03.2008, Workshop Apherese bei multipler Sklerose

8.3.2008, Rheumazentrum Göttingen: Wissenschaftliche Vortragsveranstaltung und MGW „Orthopädische Therapiekonzepte bei rheumatischen Erkrankungen“

26.6.2008, Weiterbildung Immunsuppression nach Nierentransplantation

5.7.2008, Rheumazentrum Göttingen: Wissenschaftliches Symposium „Update 2008: Systemische Vaskulitiden“

14.10.2008, Rheumazentrum Göttingen: Welt-Rheumatag 2008

16.10.2008, Weiterbildung Hautveränderungen unter immunsuppressiver Therapie

„Junge Niere“, Berlin 2006, Göttingen 2007, Berlin 2008

Symposium of the Goettingen Proteomics Forum (GoProFo). 2006, 2007, 2008 Göttingen

Preise und Auszeichnungen Honours and Awards

Dihazi H: ERA-EDTA award for Jung investigator in the XLIII ERA-EDTA congress, Glasgow 2006

Wessels JT., Posterpreis EDTA-ERA Tagung 2006, Glasgow

Wessels JT., Posterpreis, Cytomics and the Human Cytome Project, Leipzig, 04/2006

Vasko R., Posterpreis EDTA-ERA Tagung 2006, Glasgow

Bramlage, C: Posterpreis der Gesellschaft für Nephrologie 2006

Strutz F: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, 2006

Gross O., Fritz-Scheler-Stipendium 2006 der Gesellschaft für Nephrologie und Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Nephrologie

Gross O., Europäischer Transplantationskongreß ESOT Posterpreis, 2007

Wessels JT, Vortragspreis Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Essen 2007

Bramlage, C: „Young Investigator Award“ der Deutschen Hochdruckgesellschaft 2007

Koziolek MJ: Ludolph-Brauer-Posterpreis. 132. Tagung der NW-Dt. Gesellschaft für Innere Medizin, 2007

Blaschke S: Forschungsförderpreis Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2007

Dihazi H. The American Association for Clinical Chemistry (AACC) award in 2008

Patschan D: Posterpreis des 39. Kongresses der Gesellschaft für Nephrologie (GfN), 2008

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. G. A. Müller American Society of Nephrology (ASN), International Society of Nephrology (ISN), European Renal Association (ERA-EDTA), Deutsche Hochdruckliga, Dachverband für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, International Society of Nephrology, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für interistische Intensivmedizin, Nordwestdeutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie, Deutsche Lipid Liga, Society for Free Radical Research, World Apheresis Association, Deutsche Stiftung für Organtransplantation, Deutsche Gesellschaft für Transplantation

Prof. Dr. F. Strutz Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, International Society of Nephrology, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, American Society of Nephrology (ASN), International Society of Nephrology (ISN), European Renal Association (ERA-EDTA)

PD Dr. O. Gross Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Gesellschaft für Nephrologie, International Society of Nephrology, American Society of Nephrology, Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie, Gesellschaft Pädiatrische Nephrologie, Deutsche Transplantations-Gesellschaft, Medizinischer Beirat und Mitglied des erweiterten Vorstandes der Alport Selbst-

hilfegruppe e.V., Wissenschaftlicher Beirat Orphan-Net Europa (Europäisches Informationssystem für seltene Krankheiten und 'Orphan Drugs' (Medikamente für seltene Krankheiten), Member of the Executive Committee of the University of Minnesota's Department of Pediatrics Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry (ASTOR)

PD Dr. S. Blaschke Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Interistische Intensivmedizin und Notfallmedizin, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Deutsche Gesellschaft für Interdisziplinäre Notaufnahme, Vorstandsmitglied Interdisziplinäre Gruppe Labormedizin und Durchflusszytometrie (IGL e.V.)

Dr. M. Koziolek Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

PD. Dr. Dihazi Management Comity member of the European Kidney and Urine Proteomics Association (EuroKup), Human Proteome Organisation (HUPO), Council member of Human Kidney and Urine Proteome (HKUPP), Member and Cofounder of the Goettinger Proteomics Forum GoProFo, Member of European Kidney Research Association (EKRA), Member of Deutsche Gesellschaft für Proteomforschung (DGPF), Member of Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM)

Dr. Johannes Wessels Vorstandsmitglied Interdisziplinäre Gruppe Labormedizin und Durchflusszytometrie (IGL e.V.), Wissenschaftlicher Beirat Deutsche Gesellschaft für Zytometrie (DGfZ), Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGfi), Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Labormedizin (DGKL)

Dr. med. C. Bramlage Bund Deutscher Internisten, Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Herausgebertätigkeit Editorial Work

Prof. Dr. G. A. Müller Kidney International, Clinical Nephrology, Kidney and Blood Pressure Research

Prof. Dr. F. Strutz Kidney International, Clinical Nephrology, Journal of the American Society of Nephrology

PD. Dr. H. Dihazi Editor in chief of Proteomics Insights

Fakultätsinterne Förderung Internal Faculty Funding

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Pathophysiologische Bedeutung von Endothelvorläuferzellen (EPCs) bei akuten Mikrozirkulationsstörungen der Niere“ (Daniel Patschan)

Freistellung, Forschungsförderungsprogramm 2007, „Analyse der Seneszenz und Autophagie zirkulierender reifer Endothelzellen und endothelialer Vorläuferzellen (EPCs) bei systemischen Autoimmunopathien und der diabetischen Nephropathie“ (Susann Patschan)

EU-Projekte European Research Projects

EU-Cost Action BM0702: Urine and Kidney Proteomics (EL proposal) EU Project Managing Committee 01.02.2008-30.01.2012 PD Dr. H. Dihazi

EU "Common Molecular Pathways in Progression of Kidney Disease" (QLRT-2001-01215) Professor Dr. G. A. Müller (Hauptantragsteller), PD Dr. F. Strutz, seit 1.10.2002

EU „Steroid hormone programing in early life and is impact on adult health“ (QOL-2001-14.4) Professor Dr. G. A. Müller (Hauptantragsteller), PD Dr. F. Strutz, ab 1.1.2003

Multizentrische Studien Multicenter Studies

SHARP-Study of Heart and Renal Protection, MSD, Prof. Dr. F. Strutz, 06/09

OPTIMA-Studie- Amgen, Prof. Dr. G. A. Müller, 04/06

PLANET II Astra-Zeneca, Prof. Dr. F. Strutz, 09/07

TREAT-Studie- Amgen, Prof. Dr. G. A. Müller, 03/06

CERL080ADE08 (MyGiant) Novartis, Prof. Dr. F. Strutz, 2006

RHAPSODY Studie - M05-760, Abbott, Prof. Dr. G. A. Müller, 08/06

INCYTOB, BMBF Förderkennzeichen 01KG0706; PD Dr. S. Blaschke

Etanercept autoinjector and the etanercept prefilled syringe in patients with rheumatoid arthritis, Wyeth GmbH

Abetimus sodium in systemic lupus erythematoses (SLE) patients with a history of SLE renal disease. La Jolla Pharmaceutical Company

TAMARA = Tocilizumab and DMARDS: Achievements in Rheumatoid arthritis, ML21469, Roche Pharma AG

Canakinumab (ACZ885) in chronic gout patients initiating allopurinol therapy, CACZ885H2251, Novartis

LY2127399 (anti-BAFF antibody)in rheumatoid arthritis Protocol H9B-MC-BCDG, Eli Lilly and Company

Stipendiaten Scholarship Holders

Dr. Agarwal, Nitin Kumar GRK335, 2002-2006

Asima Bibi, DAAD

Ivana Pestic, UNESCO/L`Oreal,

Marwa Eltoweissy, Ägypten, DAAD

Novianti Layerna, DAAD, Indonesien

Prof. Markovic-Lipkovski, Humboldt-Stipendium

Firmenkooperationen Industrial Cooperations

Amgen, München, Diamed, Köln; Pfizer, Freiburg; Bayer, Köln; Novartis, Basel; Fresenius Medical Care (Biocore), Bad Homburg; Siemens AG, Erlangen, München; Sanofi; PPD Germany; Gambro Hechingen; Bruker-Daltronic Bremen; PANATecs Tübingen; CIPHERgen Göttingen; Abbott Wiesbaden; Shire Köln; Roche Basel; Dade Behring Marburg; Bio-Rad München; LMTB (Berlin)

Schutzrechte, Patente Intellectual Property Rights

„Method and apparatus for arthritis diagnosis“

US2001037811, 8.11.2001, Beuthan J; Mayer P; Metzger G; Reuss-Borst M; Rost H; Scheel AK; Tresp V

The biomarkers identified in the pilot study were sent for patent with : Patent application number, M65814USPROV HJW/HEM/wis in USA H. Dihazi F. Strutz GA. Müller

Vorhandene forschungsrelevante Großgeräte Specialized Research Equipment

Laser Capture Microdissection-Mikroskop, MALDI-TOF, SELDI-TOF, Laserscanning-Cytometer iCyte (Compucyte), FACSCalibur (Becton Dickinson), ABI (Applied Biosystems) Prism 310 Genetic Analyzer, FujiFLA 5100 Laserscanner, Laser-Optische Tomographie (sagittal und transversal), Sonographiegerät Esaote, NMR („Rheuma-NMR“)