



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2014

Bereich Klinische Chemie

BEREICH KLINISCHE CHEMIE

Leipziger Str.44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13900, Fax +49 (0)391 67 13 902
berend.isermann@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. Berend Isermann

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Berend Isermann

3. Forschungsprofil

In der Forschung befassen wir uns prinzipiell mit den Schwerpunkten:

- Die Bedeutung der Protease abhängigen Signaltransduktion für die zelluläre Funktion
- Mechanismen der plazentaren Vaskularisation und Trophoblastendifferenzierung
- Adipositas und Proinflammation

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Berend Isermann

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.04.2014 - 31.03.2016

Die Bedeutung der Protease abhängigen Signaltransduktion für die zelluläre Funktion

Die Bedeutung der Gerinnungsproteasen für die Hämostase im engeren Sinne, also die Interaktion von Thrombozyten und Fibrin, ist seit längerem bekannt. Die Gerinnungsaprotease regulieren aber nicht nur die Hämostase, sondern auch durch Zellrezeptor vermittelte Mechanismen die zelluläre Homöostase. Durch letzteres interagiert das plasmatische System mit interzellulären Zielstrukturen. Wir haben es uns zum Ziel gesetzt, die Relevanz dieser Protease abhängigen Regulation der zellulären Funktion für verschiedene Erkrankungen zu erarbeiten und dabei die interzellulären Mechanismen der Signaltransduktion zu charakterisieren. Schwerpunkte sind hierbei die vaskulären Erkrankungen, z.B. die diabetische Nephropathie oder die Atherosklerose. In neueren Arbeiten konzentrieren wir uns verstärkt auf immunologisch ausgerichtete Krankheitsmodelle, z.B. der Graft versus Host Disease oder der Multiplen Sklerose (Mausmodell: experimentelle Autoimmunenkephalitis). Im Rahmen dieser Arbeit konnten wir verschiedene neue Signaltransduktionswege und intrazelluläre Kommunikationen nachweisen. Diese Arbeiten tragen dazu bei, ein neues Verständnis des Gerinnungssystems zu schaffen.

Projektleiter: Prof. Dr. Berend Isermann

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.12.2014 - 30.11.2016

Mechanismen der plazentaren Vaskularisation und Trophoblastendifferenzierung

Eine gestörte Plazentafunktion ist eine häufige Ursache für schwangerschaftsassozierte Erkrankungen der Mutter bzw. Wachstumsverzögerung des Kindes. Insbesondere letztere sind nicht nur mit einer erhöhten peripartalen Mortalität und Morbidität assoziiert, sondern auch mit Erkrankungen im späteren Leben (z.B. erhöhter Blutdruck, Diabetes mellitus). Wir haben es uns zum Ziel gesetzt, Mechanismen, die zu einer Dysfunktion der Plazenta beitragen, zu charakterisieren. Hierbei konnten wir eine neue Funktion der Gerinnungsproteasen für die Trophoblastendifferenzierung nachweisen.

Des Weiteren untersuchen wir in neueren Arbeiten die Bedeutung von Transkriptionsfaktoren für die Trophoblastendifferenzierung. Dabei gehen wir insbesondere auch auf die posttranslationale Regulation jeder Transkriptionsfaktoren ein. Ziel ist es, mit diesen Arbeiten neue therapeutische Ansätze für diese leider häufigen Erkrankungen zu schaffen.

Projektleiter: Prof. Dr. Berend Isermann

Förderer: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG); 01.12.2014 - 30.11.2017

Regulation der T-Zell Aktivierung durch die Serin-Protease aPC und den Protease-aktivierbaren Rezeptor PAR-

Die Serin-Protease aktiviertes Protein C (aPC) ist ein wichtiges Antikoagulum. Während die Bedeutung von aPC für die Regulation innatere Immunreaktion gut etabliert ist, ist die Relevanz von aPC für die Modulation adaptiver Immunprozesse weniger charakterisiert. Wesentliche Rezeptoren für aPC sind die Protease-aktivierbaren Rezeptoren, PARs, welche Homo- und Heterodimere bilden und somit zell-spezifische Signaltransduktionssysteme aktivieren. In vorläufigen Arbeiten konnten wir zeigen, dass aPC die Proliferation von allogenen stimulierten T-Zellen *in vitro* inhibiert. Ebenso verbessert aPC die Morbidität und Mortalität in einem *in vivo* Model der Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD). In weiteren Arbeiten konnten wir zeigen, dass aPC die Phosphorylierung von FAK und Ezrin in T-Zellen, die ICAM1 abhängige Adhäsion von T-Zellen, sowie die SDF-1 induzierte Mobilität von T-Zellen vermindert. Die Rezeptorkomplexe, die intrazellulären Signalsysteme, und die relevanten Zelltypen, die im Rahmen der allogenen T-Zellstimulation durch aPC reguliert werden, sind bisher nicht bekannt. Ziel des Projektes ist es daher, die Mechanismen, durch die aPC die allogene T-Zellaktivierung reguliert, *in vitro* und *in vivo* zu identifizieren. Diese Untersuchungen werden neue Einsichten in die Interaktion des Gerinnungssystems und des adaptiven Immunsystems geben.

Projektleiter: Prof. Dr. Berend Isermann

Förderer: Industrie; 24.09.2012 - 30.06.2016

Veränderungen des mRNA- und microRNA-Expressionsprofils bei Studienteilnehmern mit metabolischem Syndrom nach Lifestyle-induzierter Gewichtsreduktion.

Einfluss einer Lifestyle-induzierten Gewichtsreduktion auf das mRNA- und microRNA-Profil von peripheren Monozyten des Blutes und subkutanem Fettgewebe von männlichen Studienteilnehmern mit metabolischem Syndrom aber ohne Diabetes mellitus Typ 2.

5. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Aleksandrova, Krasimira; Boeing, Heiner; Nöthlings, Ute; Jenab, Mazda; Fedirko, Veronika; Kaaks, Rudolf; Lukanova, Annetrin; Trichopoulos, Antonia; Trichopoulos, Dimitrios; Boffetta, Paolo; Trepo, Elisabeth; Westphal, Sabine; Duarte-Salles, Talita; Stepien, Magdalena; Overvad, Kim; Tjønneland, Anne; Halkjær, Jytte; Boutron-Ruault, Marie-Christine; Dossus, Laure; Racine, Antoine; Lagiou, Pagona; Bamia, Christina; Benetou, Vassiliki; Agnoli, Claudia; Palli, Domenico; Panico, Salvatore; Tumino, Rosario; Vineis, Paolo; Bueno-de-Mesquita, Bas; Peeters, Petra H.; Gram, Inger Torhild; Lund, Eiliv; Weiderpass, Elisabete; Quirós, J. Ramón; Agudo, Antonio; Sánchez, María-José; Gavrila, Diana; Barricarte, Aurelio; Dorronsoro, Miren; Ohlsson, Bodil; Lindkvist, Björn; Johansson, Anders; Sund, Malin; Khaw, Kay-Tee; Wareham, Nicholas; Travis, Ruth C.; Riboli, Elio; Pischon, Tobias

Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer

In: Hepatology. - New York [u.a.]: Wiley Interscience, Bd. 60.2014, 3, S. 858-871;

[Imp.fact.: 11,190]

Aleksandrova, Krasimira; Drogan, Dagmar; Boeing, Heiner; Jenab, Mazda; Bueno-de-Mesquita, Bas; Jansen, Eugene; Duijnhoven, Fränzel J.B.; Rinaldi, Sabina; Fedirko, Veronika; Romieu, Isabelle; Kaaks, Rudolf; Riboli, Elio; Gunter, Marc J.; Romaguera, Dora; Westphal, Sabine; Overvad, Kim; Tjønneland, Anne; Halkjær, Jytte; Boutron-Ruault, Marie-Christine; Clavel-Chapelon, Françoise; Lukanova, Annetrin; Trichopoulos, Antonia; Trichopoulos, Dimitrios; Vidalis, Pavlos; Panico, Salvatore; Agnoli, Claudia; Palli, Domenico; Tumino, Rosario; Vineis, Paolo; Buckland, Genevieve; Sánchez-Cruz, José-Juan; Dorronsoro, Miren; Tormo Díaz, María José; Barricarte, Aurelio; Quiros, J. Ramon; Peeters, Petra H.; May, Anne M.; Hallmanns, Göran; Palmqvist, Richard; Crowe, Francesca L.; Khaw, Kay-Tee; Wareham,

Nicholas; Pischon, Tobias

Adiposity, mediating biomarkers and risk of colon cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study

In: International journal of cancer. - Bognor Regis: Wiley-Liss, Bd. 134.2014, 3, S. 612-621;

[Imp.fact.: 5,007]

Arregui, Maria; Buijsse, Brian; Fritsche, Andreas; Giuseppe, Romina di; Schulze, Matthias B.; Westphal, Sabine; Isermann, Berend; Boeing, Heiner; Weikert, Cornelia

Adiponectin and risk of stroke - Prospective study and meta-analysis

In: Stroke. - New York, NY: Association, Bd. 45.2014, 1, S. 10-17;

[Imp.fact.: 6,018]

Biemann, Ronald; Fischer, Bernd; Navarrete Santos, Anne

Adipogenic effects of a combination of the endocrine-disrupting compounds bisphenol A, diethylhexylphthalate, and tributyltin

In: Obesity facts. - Basel: Karger, Bd. 7.2014, 1, S. 48-56;

[Imp.fact.: 1,705]

Bock, Fabian; Shahzad, Khurram; Vergnolle, Nathalie; Isermann, Berend

Activated protein C based therapeutic strategies in chronic diseases

In: Thrombosis and haemostasis. - Stuttgart: Schattauer, Bd. 111.2014, 4, S. 610-617;

[Imp.fact.: 5,760]

Boer, Johannes Daan de; Kager, Liesbeth M.; Roelofs, Joris J.T.H.; Meijers, Joost C.M.; Boer, Onno J. de; Weiler, Hartmut; Isermann, Berend; Veer, Cornelis van't; Poll, Tom van der

Overexpression of activated protein C hampers bacterial dissemination during pneumococcal pneumonia

In: BMC infectious diseases. - London: BioMed Central; Bd. 14.2014, Art.-Nr. 559, insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 2,561]

Braach, Natascha; Frommhold, David; Buschmann, Kirsten; Pflaum, Johanna; Koch, Lutz; Hudalla, Hannes; Staudacher, Kathrin; Wang, Hongjie; Isermann, Berend; Nawroth, Peter; Poeschl, Johannes

RAGE controls activation and anti-inflammatory signalling of protein

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 9.2014, 2, Art.-Nr. e89422, insges. 14 S.;

[Imp.fact.: 3,534]

Ernst, Jana; Jann, Johann-Christoph; Biemann, Ronald; Koch, Holger M.; Fischer, Bernd

Effects of the environmental contaminants DEHP and TCDD on estradiol synthesis and aryl hydrocarbon receptor and peroxisome proliferator-activated receptor signalling in the human granulosa cell line KGN

In: Molecular human reproduction. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 20.2014, 9, S. 919-928;

[Imp.fact.: 3,483]

Giuseppe, Romina di; Buijsse, Brian; Hirche, Frank; Wirth, Janine; Arregui, Maria; Westphal, Sabine; Isermann, Berend; Hense, Hans W.; Dierkes, Jutta; Boeing, Heiner; Stangl, Gabriele I.; Weikert, Cornelia

Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, and risk of heart failure - A prospective, case-cohort study

In: The journal of clinical endocrinology & metabolism. - Bethesda, Md: Endocrine Soc, Bd. 99.2014, 3, S. 947-955;

[Imp.fact.: 6,310]

Hartung, Klaus-Jürgen; Meyer, Frank; Bock, Fabian; Isermann, Berend

Vom Heparin zum Apixaban: Was bringen die "neuen Antikoagulanzen"?

In: Zentralblatt für Chirurgie. - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 139.2014, 1, S. 89-97;

[Imp.fact.: 1,188]

Jacobs, Simone; Kröger, Janine; Floegel, Anna; Boeing, Heiner; Drogan, Dagmar; Pischon, Tobias; Fritsche, Andreas;

Prehn, Cornelia; Adamski, Jerzy; Isermann, Berend; Weikert, Cornelia; Schulze, Matthias B.

Evaluation of various biomarkers as potential mediators of the association between coffee consumption and incident type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam Study

In: The American journal of clinical nutrition. - Bethesda, Md: Soc, Bd. 100.2014, 3, S. 891-900;

[Imp.fact.: 6,918]

Lison, Holger; Happel, Max F.K.; Schneider, Franziska; Baldauf, Kathrin; Kerbstat, Silvia; Seelbinder, Benjamin; Schneeberg, Jenny; Zappe, Marc; Goldschmidt, Jürgen; Budinger, Eike; Schröder, Ulrich H.; Ohl, Frank W.; Schilling, Stephan; Demuth, Hans-Ulrich; Scheich, Henning; Reymann, Klaus G.; Rönicke, Raik

Disrupted cross-laminar cortical processing in [beta] amyloid pathology precedes cell death

In: Neurobiology of disease. - Orlando, Fla: Academic Press, Bd. 63.2014, S. 62-73;

[Imp.fact.: 5,202]

Luley, Claus; Blaik, Alexandra; Götz, Alexander; Kicherer, Florian; Kropf, Siegfried; Isermann, Berend; Stumm, Gabriele; Westphal, Sabine

Weight loss by telemonitoring of nutrition and physical activity in patients with metabolic syndrome for 1 year

In: Journal of the American College of Nutrition. - Abingdon [u.a.]: Routledge, Taylor & Francis Group, Bd. 33.2014, 5, S. 363-374;

[Imp.fact.: 1,676]

Mobashir, Mohammad; Madhusudhan, Thati; Isermann, Berend; Beyer, Tilo; Schraven, Burkhard

Negative interactions and feedback regulations are required for transient cellular response

In: Scientific reports. - London: Nature Publishing Group; Bd. 4.2014, Art.-Nr. 3718, insges. 8 S.;

[Imp.fact.: 5,078]

Paslakis, Georgios; Buchmann, Arlette F.; Westphal, Sabine; Banaschewski, Tobias; Hohm, Erika; Zimmermann, Ulrich S.; Laucht, Manfred; Deuschle, Michael

Intrauterine exposure to cigarette smoke is associated with increased ghrelin concentrations in adulthood

In: Neuroendocrinology. - Basel: Karger, Bd. 99.2014, 2, S. 123-129;

[Imp.fact.: 4,934]

Paslakis, Georgios; Westphal, Sabine; Hamann, Bettina; Gilles, Maria; Lederbogen, Florian; Deuschle, Michael

Unstimulated and glucose-stimulated ghrelin in depressed patients and controls

In: Journal of psychopharmacology. - London [u.a.]: Sage, Bd. 28.2014, 6, S. 582-586;

[Imp.fact.: 3,396]

Peter, Andreas; Fritsche, Andreas; Machicao, Fausto; Nawroth, Peter P.; Häring, Hans-Ulrich; Isermann, Berend

Lower plasma creatinine and urine albumin in individuals at increased risk of type 2 diabetes with factor V Leiden mutation

In: ISRN endocrinology. - New York, NY [u.a.]: Hindawi; 2014, Art.-ID 5308330, insges. 3 S.;

Rachakonda, Sivaramakrishna P.; Penack, Olaf; Dietrich, Sascha; Blau, Olga; Blau, Igor Wolfgang; Radujkovic, Aleksandar; Isermann, Berend; Ho, Anthony D.; Uharek, Lutz; Dreger, Peter; Kumar, Rajiv; Luft, Thomas

Single-nucleotide polymorphisms within the thrombomodulin gene (THBD) predict mortality in patients with graft-versus-host disease

In: Journal of clinical oncology. - Alexandria, Va: American Society of Clinical Oncology, Bd. 32.2014, 30, S. 3421-3427;

[Imp.fact.: 17,960]

Scharnholtz, Barbara; Gilles, Maria; Marzina, Annika; Kommer, Marcel; Lederbogen, Florian; Wudy, Stefan A.; Hartmann, Michaela F.; Westphal, Sabine; Roth, Heinz Jürgen; Kahl, Kai G.; Meyer-Lindenberg, Andreas; Michaely, Henrik J.; Deuschle, Michael

Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances?

In: Psychoneuroendocrinology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 39.2014, S. 104-110;

[Imp.fact.: 5,591]

Schneider, Jochen G.; Isermann, Berend; Kleber, Marcus E.; Wang, Hongjie; Boehm, Bernhard O.; Grammer, Tanja B.; Pruessner, Florian; Nawroth, Peter P.; März, Winfried

Inverse association of the endogenous thrombin potential (ETP) with cardiovascular death - The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study

In: International journal of cardiology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 176.2014, 1, S. 139-144;

[Imp.fact.: 6,175]

Shahzad, Khurram; Bock, Fabian; Dong, Wei; Wang, Hongjie; Kopf, Stefan; Kohli, Shrey; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Ranjan, Satish; Wolter, Juliane; Wacker, Christian; Biemann, Ronald; Stoyanov, Stoyan; Reymann, Klaus; Söderkvist, Peter; Groß, Olaf; Schwenger, Vedat; Pahernik, Sascha; Nawroth, Peter P.; Gröne, Herman-Josef; Madhusudhan, Thati; Isermann, Berend

Nlrp3-inflammasome activation in non-myeloid-derived cells aggravates diabetic nephropathy

In: Kidney international. - Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 86.2014, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 8,520]

Steiner, Johann; Bernstein, Hans-Gert; Schiltz, Kolja; Haase, Thekla; Meyer-Lotz, Gabriela; Dobrowolny, Henrik; Müller, Ulf J.; Martins-de-Souza, Daniel; Borucki, Katrin; Schroeter, Matthias L.; Isermann, Berend; Bogerts, Bernhard; Westphal, Sabine

Decrease of serum S100B during an oral glucose tolerance test correlates inversely with the insulin response

In: Psychoneuroendocrinology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 39.2014, S. 33-38;

[Imp.fact.: 5,591]

Steiner, Johann; Bernstein, Hans-Gert; Schiltz, Kolja; Müller, Ulf J.; Westphal, Sabine; Drexhage, Hemmo A.; Bogerts, Bernhard

Immune system and glucose metabolism interaction in schizophrenia - A chicken-egg dilemma

In: Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 48.2014, S. 287-294;

[Imp.fact.: 4,025]

Steiner, Johann; Martins-de-Souza, Daniel; Schiltz, Kolja; Sarnyai, Zoltan; Westphal, Sabine; Isermann, Berend; Dobrowolny, Henrik; Turck, Christoph; Bogerts, Bernhard; Bernstein, Hans-Gert; Horvath, Tamas L.; Schild, Lorenz; Keilhoff, Gerburg

Clozapine promotes glycolysis and myelin lipid synthesis in cultured oligodendrocytes

In: Frontiers in cellular neuroscience. - Lausanne: Frontiers Research Foundation; Bd. 8.2014, Art.-Nr.384, insges. 11 S.;

[Imp.fact.: 4,175]

Stilling, Roman M.; Röncke, Raik; Benito, Eva; Urbanke, Hendrik; Capece, Vincenzo; Burkhardt, Susanne; Bahari-Javan, Sanaz; Barth, Jonas; Sananbenesi, Farahnaz; Schütz, Anna L.; Dyczkowski, Jerzy; Martinez-Hernandez, Ana; Kerimoglu, Cemil; Dent, Sharon Y.R.; Bonn, Stefan; Reymann, Klaus G.; Fischer, Andre

K-Lysine acetyltransferase 2a regulates a hippocampal gene expression network linked to memory formation

In: The EMBO journal. - Heidelberg: EMBO Press, Bd. 33.2014, 17, S. 1912-1927;

[Imp.fact.: 10,748]

Wacker, Jessica; Röncke, Raik; Westermann, Martin; Wulff, Melanie; Reymann, Klaus G.; Dobson, Christopher M.; Horn, Uwe; Crowther, Damian C.; Luheshi, Leila M.; Fändrich, Marcus

Oligomer-targeting with a conformational antibody fragment promotes toxicity in A[beta]-expressing flies

In: Acta Neuropathologica Communications. - London: Biomed Central; Bd. 2.2014, Art.-Nr. 43, insges. 15 S.;

Wirth, Janine; Buijsse, Brian; Giuseppe, Romina di; Fritsche, Andreas; Hense, Hans W.; Westphal, Sabine; Isermann, Berend; Boeing, Heiner; Weikert, Cornelia

Relationship between N-terminal pro-brain natriuretic peptide, obesity and the risk of heart failure in middle-aged German adults

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 9.2014, 11, Art.-Nr. e113710, insges. 16 S.;

[Imp.fact.: 3,534]

Wolleschak, Denise; Mack, Thomas S.; Perner, Florian; Frey, Stephanie; Schnoeder, Tina M.; Wagner, Marie-Christine; Höding, Christine; Pils, Marina C.; Parkner, Andreas; Kliche, Stefanie; Schraven, Burkhard; Hebel, Katrin; Brunner-Weinzierl, Monika; Ranjan, Satish; Isermann, Berend; Lipka, Daniel B.; Fischer, Thomas; Heidel, Florian H.

Clinically relevant doses of FLT3-kinase inhibitors Quizartinib and Midostaurin do not impair T-cell reactivity and function

In: Haematologica, the hematology journal. - Pavia: Ferrata Storti Foundation; Bd. 99.2014, 6, S. e90-e93;

[Imp.fact.: 5,868]

Xuan, Nguyen Thi; Wang, Xu; Nishanth, Gopala; Waisman, Ari; Borucki, Katrin; Isermann, Berend; Naumann, Michael; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk

A20 expression in dendritic cells protects mice from LPS-induced mortality

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley-VCH, Bd. 44.2014;

[Imp.fact.: 4,518]

Nicht begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Luley, Claus; Isermann, Berend

Telecoaching und Telemonitoring - Abnehmen mit Telemedizin auf Rezept

In: Deutsches Ärzteblatt. - Köln: Dt. Ärzte-VerlDeutsches Ärzteblatt <Köln> / A; Bd. 111.2014, 4, S. A136;

Wissenschaftliche Monografien

Dormann, Arno J.; Bock, Fabian; Heer, Christian; Isermann, Berend

Laborwerte

München: Elsevier, Urban & Fischer, 2014, 6. Aufl.; XIII, 232 S.: III., graph. Darst., ISBN 3437220241;

Dissertationen

Dong, Wei; Naumann, Michael [Gutachter]

The serine protease activated protein C protects against renal ischemia reperfusion injury. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2014; 87 Bl.: III., graph. Darst.;

Wang, Hongjie; Isermann, Berend [Gutachter]

The lectin-like domain of thrombomodulin ameliorates diabetic glomerulopathy via complement inhibition.

- Magdeburg, Univ., Fak. für Naturwiss., Diss., 2014; 99 Bl.: graph. Darst.;