



Forschungsbericht 2014

Bereich Pathologische Biochemie

BEREICH PATHOLOGISCHE BIOCHEMIE

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie
Bereich Pathobiochemie
Leipziger Str.44
39120 Magdeburg

1. Leitung

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Gardemann

2. Hochschullehrer

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Andreas Gardemann

3. Forschungsprofil

- Lipide als Marker für den oxidativen Stress
- Rolle der Mitochondrien bei der Gewebsschädigung durch Ischämie und Reperfusion
- Anti-inflammatorische Lipide als Marker chronisch entzündlicher Erkrankungen
- Rolle des Cardiolipins im Tumorstoffwechsel

4. Kooperationen

- Prof. Dr. Walter Halangk
- Prof. Dr. Gerburg Keilhoff
- Prof. Dr. Uwe Lendeckel
- Prof. Dr.med. Rüdiger C. Braun-Dullaeus, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

5. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. Dr. Andreas Gardemann

Kooperationen: Prof. Dr.med. Rüdiger C. Braun-Dullaeus, Universitätsklinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie

Förderer: Haushalt; 01.01.2013 - 31.12.2017

Welchen Einfluss haben die entzündungsauflösenden Lipidmediatoren auf die Atherosklerose?

Die akute Entzündung als physiologische Antwort auf schädigende Reize ist u.a. durch komplex regulierte Wirkungen pro- und anti-inflammatorischer Mediatoren charakterisiert. Die Forschung der letzten Jahrzehnte hat die Wechselwirkungen dieser Mediatoren weitgehend aufgeklärt und zur Entwicklung anti-inflammatorisch wirksamer Medikamente geführt. Allerdings wurde die endgültige Abheilung der akuten Entzündung bis vor wenigen Jahren als passiver Prozess angesehen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Mechanismen weitgehend unbekannt waren, die entweder zur vollständigen Abheilung mit Wiederherstellung der normalen Funktion oder zur chronischen Entzündung mit Gewebeschädigung und eingeschränkter Funktion führen. Vor allem im letzten Jahrzehnt wurden die so genannten

entzündungsauflösenden Lipidmediatoren (ELM) identifiziert, die in verschiedenen Zellen aus essenziellen Fettsäuren gebildet werden. Diese Mediatoren - Lipoxine, Resolvine, Protectine und Maresine - beenden die akute Entzündungsantwort und stimulieren deren vollständige Abheilung. ELM wirken somit sowohl anti-inflammatorisch als auch entzündungsauflösend, indem sie die pro-inflammatorischen Cytokine hemmen, die Gewebseinwanderung der Neutrophilen eindämmen, die Aufnahme der Makrophagen im entzündeten Gewebe fördern, eine non-phlogistische Aktivierung der Makrophagen bewirken und schließlich die Beseitigung apoptotischer Neutrophiler und mikrobieller Partikel stimulieren. Es konnte in verschiedenen Tiermodellen der humanen chronischen Entzündung nachgewiesen werden, dass z.B. die Atherosklerose, der Diabetes und die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen durch erniedrigte Spiegel der entzündungsauflösenden Lipidmediatoren gekennzeichnet waren und dass deren Substitution zu einer Regression der Krankheitserscheinungen führte. Zukünftige Studien sollten untersuchen, ob die bei den Tiermodellen gewonnenen Erkenntnisse auch auf Entzündungsprozesse des Menschen übertragbar sind und ob die SPM und deren stabile Analoga therapeutisch zur Behandlung der Atherosklerose als chronische Entzündung eingesetzt werden können.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. Lorenz Schild

Förderer: Haushalt; 01.01.2014 - 31.12.2016

Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der molekularen Cardiolipinzusammensetzung und der Zellproliferation

Das Phospholipid Cardiolipin ist Bestandteil des mitochondrialen Membransystems. Neben dem Einfluss auf die physikalischen Membraneigenschaften vermittelt Cardiolipin den Elektronentransport in der mitochondrialen Atmungskette. Erste eigene Ergebnisse haben gezeigt, dass Änderungen in der molekularen Zusammensetzung von Cardiolipin sowohl die mitochondriale Atmung als auch die Proliferation von Zellen beeinflussen kann. Im Rahmen des Projektes soll die molekulare Zusammensetzung von Cardiolipin durch Variation des zellulären Fettsäureangebots und durch Modifikation von Enzymaktivitäten in der Cardiolipinsynthese gezielt geändert werden. Dabei wird der Erfolg mittels Massenspektrometrie verifiziert. Im zweiten Schritt der Projektbearbeitung soll in verschiedenen Zellsystemen die Proliferation bei unterschiedlicher Cardiolipinzusammensetzung untersucht werden. Neben der Bestimmung von Parametern der Zellproliferation wie Zellzahl und Thymidin-Einbau wird die Stimulation der Apoptose und die Verteilung der Zellzyklusphasen in der Zellkultur mittels FACS-Analyse untersucht. Die Untersuchungen dienen dem Ziel, neue Targets zur Beeinflussung der Zellproliferation zu finden. Die Ergebnisse könnten eine Rolle bei der Beeinflussung des Immungeschehens und des Wachstums von Tumorzellen spielen.

Projektleiter: apl. Prof. Dr. Lorenz Schild

Förderer: Haushalt; 01.01.2011 - 31.12.2014

Untersuchungen zum Einfluss von freien Fettsäuren auf die Entwicklung der Nichtalkoholischen Fettlebererkrankung bei Diabetikern.

Typisch für Diabetiker sind erhöhte Plasmakonzentrationen von freien Fettsäuren. In Hepatozyten einer Primärkultur wird der Effekt von gesättigten und ungesättigten Fettsäuren auf die Viabilität der Zellen untersucht. In diesem Zusammenhang soll der NO-, Lipid- und Radikalstoffwechsel analysiert werden.

6. Veröffentlichungen

Begutachtete Zeitschriftenaufsätze

Martens, Jan-Christian; Keilhoff, Gerburg; Gardemann, Andreas; Schild, Lorenz

Oxidation of cardiolipin is involved in functional impairment and disintegration of liver mitochondria by hypoxia/reoxygenation in the presence of increased Ca²⁺ concentrations

In: Molecular and cellular biochemistry. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 394.2014, 1/2, S. 119-127;

[Imp.fact.: 2,388]

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]

Dissertationen

Mühlhause, Annika Birgit; Geller, Johann-Christoph [Gutachter]

Einfluss des -588C/T-Polymorphismus des menschlichen Gens der Glutamat-Cystein Ligase Modifizierungsuntereinheit auf das Risiko und den Schweregrad der ischämischen Herzerkrankung. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2014; XIII, 91 Bl: III., graph. Darst.;