



MEDIZINISCHE
FAKULTÄT

Forschungsbericht 2015

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-3

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 Z-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

Bock, Fabian; Shahzad, Khurram; Isermann, Berend

The authors reply [to: Improved renal function in diabetic patients with acute gout treated with anakinra]. Letter to the editor

In: Kidney international: official journal of the International Society of Nephrology. - Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 88.2015, 1, S. 196-197;

[Imp.fact.: 8,563]

Dong, Wei; Wang, Hongjie; Shahzad, Khurram; Bock, Fabian; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Ranjan, Satish; Wolter, Juliane; Kohli, Shrey; Hoffmann, Juliane; Dhople, Vishnu Mukund; Zhu, Cheng; Lindquist, Jonathan A.; Esmon, Charles T.; Gröne, Elisabeth; Gröne, Herman-Josef; Madhusudhan, Thati; Mertens, Peter R.; Schlüter, Dirk; Isermann, Berend
Activated protein C ameliorates renal ischemia-reperfusion injury by restricting Y-box binding protein-1 ubiquitination
In: Journal of the American Society of Nephrology: JASN. - Washington, DC: American Society of Nephrology, Bd. 26.2015, 11, S. 2789-2799;

[Imp.fact.: 9,343]

Jain, Aditi; Atale, Neha; Kohli, Shrey; Bhattacharya, Susinjan; Sharma, Manish; Rani, Vibha

An assessment of norepinephrine mediated hypertrophy to apoptosis transition in cardiac cells - A signal for cell death
In: Chemico-biological interactions: a journal of molecular and biochemical toxicology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 225.2015, S. 54-62;

[Imp.fact.: 2,577]

Klötting, Nora; Hesselbarth, Nico; Gericke, Martin; Kunath, Anne; Biemann, Ronald; Chakaroun, Rima; Kosacka, Joanna; Kovacs, Peter; Kern, Matthias; Stumvoll, Michael; Fischer, Bernd; Rolle-Kampczyk, Ulrike; Feltens, Ralph; Otto, Wolfgang; Wissenbach, Dirk K.; Bergen, Martin von; Blüher, Matthias

Di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) causes impaired adipocyte function and alters serum metabolites

In: PLoS one. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 10.2015, 12, Art.-Nr. e0143190, insges. 19 S.;

[Imp.fact.: 3,234]

Luley, Claus

Telemedizinische Therapie. Diskussion

In: Deutsches Ärzteblatt international: a weekly online journal of clinical medicine and public health. - Köln: Dt. Ärzte-Verl, Bd. 112.2015, 14, S. 250;

[Imp.fact.: 3,518]

Madhusudhan, Thati; Kerlin, Bryce A.; Isermann, Berend

The emerging role of coagulation proteases in kidney disease

In: Nature reviews / Nephrology. - Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 11.2015;

[Imp.fact.: 8,542]

Madhusudhan, Thati; Wang, Hongjie; Dong, Wei; Ghosh, Sanchita; Bock, Fabian; Thangapandi, Veera Raghavan; Ranjan, Satish; Wolter, Juliane; Kohli, Shrey; Shahzad, Khurram; Heidel, Florian; Krueger, Martin; Schwenger, Vedat; Moeller, Marcus J.; Kalinski, Thomas; Reiser, Jochen; Chavakis, Triantafyllos; Isermann, Berend

Defective podocyte insulin signalling through p85-XBP1 promotes ATF6-dependent maladaptive ER-stress response in diabetic nephropathy

In: Nature Communications. - London: Nature Publishing Group; Bd. 6.2015, Art.-Nr. 6496, insges. 15 S.;

[Imp.fact.: 11,470]

Perner, Florian; Schnöder, Tina M.; Ranjan, Satish; Wolleschak, Denise; Ebert, Carolin; Pils, Marina C.; Frey, Stephanie; Polanetzki, Anja; Fahldieck, Corinna; Schönborn, Uta; Schraven, Burkhardt; Isermann, Berend; Fischer, Thomas; Heidel, Florian H.

Specificity of JAK-kinase inhibition determines impact on human and murine T-cell function

In: Leukemia: normal and malignant hemopoiesis; a peer-reviewed journal. - Basingstoke: Nature Publ. Group, Bd. 29.2015, insges. 4 S.;

[Imp.fact.: 10,431]

Sapandowski, Anja; Stope, Matthias; Evert, Katja; Evert, Matthias; Zimmermann, Uwe; Peter, Daniela; Päge, Ilona; Burchardt, Martin; Schild, Lorenz

Cardiolipin composition correlates with prostate cancer cell proliferation

In: Molecular and cellular biochemistry: an international journal for chemical biology in health and disease. - Dordrecht [u.a.]: Springer Science + Business Media B.V, Bd. 410.2015, 1/2, S. 175-185;

[Imp.fact.: 2,393]

Seidel, Maria; King, Joseph A.; Ritschel, Franziska; Döpman, Johanna; Bühren, Katharina; Seitz, Jochen; Rössner, Veit; Westphal, Sabine; Egberts, Karin; Burghardt, Roland; Wewetzer, Christoph; Fleischhaker, Christian; Hebebrand, Johannes; Herpertz-Dahlmann, Beate; Ehrlich, Stefan

Serum visfatin concentration in acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa

In: Psychoneuroendocrinology: an international journal; the official journal of the International Society of Psychoneuroendocrinology. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier Science, Bd. 53.2015, S. 127-135;

[Imp.fact.: 4,944]

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: official journal of the International Society of Nephrology*. - Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 87.2015, 1, S. 74-84;

[Imp.fact.: 8,563]

Wieacker, Isabelle; Peter, Michael; Borucki, Katrin; Empting, Susann; Roehl, Friedrich-Wilhelm; Mohnike, Klaus

Therapy monitoring in congenital adrenal hyperplasia by dried blood samples

In: *The journal of pediatric endocrinology and metabolism: JPEM*. - Berlin [u.a.]: de Gruyter, Bd. 28.2015, 7/8, S. 867-871;

[Imp.fact.: 0,995]

Wittenbecher, Clemens; Giuseppe, Romina di; Biemann, Ronald; Menzel, Juliane; Arregui, Maria; Hoffmann, Juliane; Aleksandrova, Krasimira; Boeing, Heiner; Isermann, Berend; Schulze, Matthias B.; Weikert, Cornelia

Reproducibility of retinol binding protein 4 and omentin-1 measurements over a four months period - A reliability study in a cohort of 207 apparently healthy participants

In: *PLoS one*. - Lawrence, Kan: PLoS; Bd. 10.2015, Art. e0138480, 9, insges. 9 S.;

[Imp.fact.: 3,234]

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. 45.2015, 3, S. 818-828;

[Imp.fact.: 4,034]

Buchbeiträge

Isermann, Berend; Hoffmann, Juliane

Bedeutung der Labordiagnostik für die Früherkennung der akuten Nierenschädigung

In: *Akute Nierenschädigung: Alarmsystem, Patientenausweis, Behandlungspfade*. - Berlin: Springer Berlin, S. 53-67, 2015;

Rani, Vibha; Mishra, Shivangi; Yadav, Tanuja; Yadav, Umesh Chand Singh; Kohli, Shrey

Hydrogen peroxide sensing and signaling

In: *Free radicals in human health and disease*. - New Delhi [u.a.]: Springer, S. 105-116, 2015;

Abstracts

Deffge, Christian; Wagner, Martin; Weinert, Sönke; Lauf, Johannes; Isermann, Berend; Braun-Dullaes, Rüdiger C; Herold, Jörg

Inhibition of collateral formation by activated protein c in murine hindlimb ischemia model

In: *European heart journal: the journal of the European Society of Cardiology*. - Oxford: Oxford. Univ. Press; Bd. 36.2015, Suppl.1, S. 440-441;

[Imp.fact.: 15,203]

Kohli, Shrey; Hoffmann, Juliane; Shahzad, Khurram; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Wolter, Juliane; Ranjan, Satish; Madhusudhan, Thati; Luley, Lydia; Zenclussen, Ana C.; Wartmann, Katharina; Rinnert, Margarita; Löttge, Michael; Brenner, Benjamin; Aharon, Anat; Isermann, Berend

Role of p45-NF-E2 in regulating syncytiotrophoblast formation in human placenta

In: *Thrombosis research: an international journal on vascular obstruction, hemorrhage and hemostasis*. - Amsterdam: Elsevier; Vol. 35.2015, Suppl. 1, OC-3a, S. S66;

[Imp.fact.: 2,447]

Seifert, Bianca; Eckenstaler, Robert; Rönicke, Raik; Leschik, Julia; Lutz, Beat; Reymann, Klaus; Leßmann, Volkmar; Brigadski, Tanja

Amyloid-beta-induced changes in vesicular transport of BDNF in hippocampal neurons

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P221, S. 161;
[Imp.fact.: 4,382]

Shahzad, Khurram; Bock, Fabian; Al-Dabet, Moh'd Mohanad; Wang, Hongjie; Gadi, Ihsan-Ur-Rehman; Kohli, Shrey; Wolter, Juliane; Madhusudhan, Thati; Isermann, Berend

Defining the role of pyroptosis and apoptosis in diabetic nephropathy

In: Diabetologia: organ of the European Association for the Study of Diabetes. - Berlin: Springer; Bd. 58.2015, Suppl. 1, Abs. 1124, S. S540;
[Imp.fact.: 6,671]

Shahzad, Khurram; Bock, Fabian; Dong, Wei; Wang, Hongjie; Thielmann, Ina; Nieswandt, Bernhard; Madhusudhan, Thati; Isermann, Berend

Defining the differential effects of novel anticoagulants - fXa versus fIIa inhibition on coagulation and inflammation

In: Journal of thrombosis and haemostasis: the official journal of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; JTH. - Oxford: Blackwell; Bd. 13.2015, Suppl. 2, P0129-TUE, S. 555;
[Imp.fact.: 5,720]

Wolter, Juliane; Madhusudhan, Thati; Wang, Hongjie; Shazhad, Khurram; Bock, Fabian; Schild, Lorenz; Isermann, Berend

The thrombomodulin protein C system modulates mitochondrial function and cardiolipin synthesis during experimental autoimmune encephalomyelitis

In: Acta physiologica / Supplement. - Oxford [u.a.]: Wiley-Blackwell; Vol. 213.2015, Suppl. 699, P225, S. 162;
[Imp.fact.: 4,382]

Dissertationen

Kattengell, Kati; Kirches, Elmar [Gutachter]

Untersuchung zum Einfluss eines ethanolischen Gynostemma-pentaphyllum-Extraktes auf das Wachstum von Gliazellen am Beispiel von Astrozyten und der C6-Glioma-Tumorzelllinie. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2015; VI, 72 Bl: III., graph. Darst.;