



OTTO VON GUERICKE  
UNIVERSITÄT  
MAGDEBURG

MED

MEDIZINISCHE  
FAKULTÄT

# Forschungsbericht 2017

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. HochschullehrerInnen

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

- Dr. Georg Kensah
- Prof. Dr. Christiane Bruns
- Prof. Dr. Elmar Kirches
- Prof. Dr. Gerburg Keilhoff
- Prof. Dr. Rüdiger Braun-Dullaes
- Prof. Dr. Uwe Lendeckel
- Prof. Dr. Walter Halangk

## 5. Forschungsprojekte

**Projektleitung:** Prof. Dr. Dr. Andreas Gardemann

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

**Förderer:** Haushalt; 01.01.2013 - 31.12.2017

### **Welchen Einfluss haben die entzündungsauf lösenden 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 entzündungsauf lösenden 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 entzündungsauf lösend, indem sie die pro-inflammatorischen Cytokine hemmen, die Gewebeinwanderung 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 entzündungsauf lösenden 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.

---

**Projektleitung:** apl. Prof. Dr. Lorenz Schild

**Förderer:** Haushalt; 01.01.2014 - 31.12.2018

#### **Untersuchung des Zusammenhangs 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. Im Rahmen des Projektes wird die molekulare Zusammensetzung von Cardiolipin durch Variation des zellulären Fettsäureangebots und durch Modifikation von Enzymaktivitäten in der Cardiolipinsynthese gezielt geändert. Dabei wird der Erfolg mittels Massenspektrometrie verifiziert. 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. Unsere Untersuchungen an humanen T-Zellen von gesunden Probanden und Leukämie-Patienten haben gezeigt, dass Änderungen in der molekularen Zusammensetzung von Cardiolipin sowohl die mitochondriale Atmung als auch die Proliferation von Zellen beeinflussen. Derzeit wird in verschiedenen Zellsystemen (Prostatakarzinom-Zellen, Pankreaskarzinomzellen, Glioma-Zellen, Meningeom-Zellen, Progenitor-Zellen der Kardiomyozyten) die Proliferation bei unterschiedlicher Cardiolipinzusammensetzung untersucht.

## **6. Veröffentlichungen**

### **Begutachtete Zeitschriftenaufsätze**

**Bukowska, Alicja; Spiller, Laura; Wolke, Carmen; Lendeckel, Uwe; Weinert, Sönke; Hoffmann, Juliane; Bornfleth, Philipp; Kutschka, Ingo; Gardemann, Andreas; Isermann, Berend; Goette, Andreas**

Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial tissue from elderly men  
In: Experimental biology and medicine: EBM: official journal of the Society for Experimental Biology and Medicine - London: Sage, Bd. 242.2017, 14, S. 1412-1423  
[Imp.fact.: 2,688]

**Keilhoff, Gerburg; Esser, Torben; Titze, Maximilian; Ebmeyer, Uwe; Schild, Lorenz**

Gynostemma pentaphyllum is neuroprotective in a rat model of cardiopulmonary resuscitation  
In: Experimental and Therapeutic Medicine - Athens: Spandidos Publ, Bd. 14.2017, 6, S. 6034-6046  
[Imp.fact.: 1,261]

**Keilhoff, Gerburg; Esser, Torben; Titze, Maximilian; Ebmeyer, Uwe; Schild, Lorenz**

High-potential defense mechanisms of neocortex in a rat model of transient asphyxia induced cardiac arrest  
In: Brain research: an international multidisciplinary journal devoted to fundamental research in the brain sciences

- Amsterdam: Elsevier, Bd. 1674.2017, S. 42-54  
[Imp.fact.: 2,746]

**Vázquez López, José Luis; Schild, Lorenz; Günther, Thomas; Schulz, Stefan; Neurath, Hartmud; Becker, Axel**  
The effects of kratom on restraint-stress-induced analgesia and its mechanisms of action  
In: Journal of ethnopharmacology: an interdisciplinary journal devoted to bioscientific research on indigenous drugs: the official journal of the International Society of Ethnopharmacology - New York, NY [u.a.]: Elsevier, Bd. 205.2017, S. 178-185  
[Imp.fact.: 2,981]