

Pette-Aktuell



HPI

Nachrichten aus dem
Heinrich-Pette-Institut
Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie



Editorial



Sehr geehrte
Freunde und
Förderer, liebe
Kolleginnen und
Kollegen,

wir freuen uns, Ihnen auch in dieser Ausgabe von Pette-Aktuell wieder Beispiele für erfolgreiche Vernetzungen und Kooperationen des HPI mit universitären und außeruniversitären Partnern präsentieren zu können. Seit vielen Jahren baut die Forschungsgruppe Molekulare Pathologie unter Leitung von Carol Stocking eine weltweit anerkannte Expertise für die retrovirale Insertionsmutagenese und entsprechende Tiermodelle auf. Dieses Fachkenntnis ist Basis für ein Koprojekt mit dem Fritz Lipmann Institut in Jena, das die Deutsche Krebshilfe mit über 500 T€ in den nächsten drei Jahren fördert.

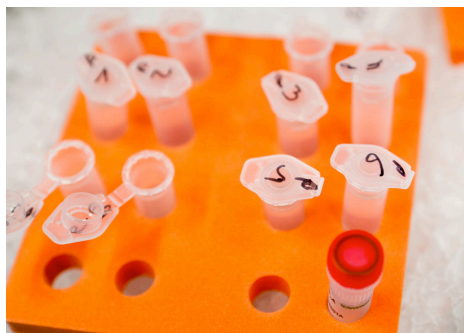
Eine weitere erfolgreiche Kooperation verbindet uns mit zwei benachbarten

Einrichtungen: dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie der Fördergemeinschaft Kinderkrebszentrum in Hamburg. Beiden Partnern danke ich an dieser Stelle ausdrücklich für Ihr Engagement. Gemeinsam wird am HPI eine neue Genomics-Plattform geschaffen, die in Hamburg einzigartig ist und zukünftig Virologen des HPI und Wissenschaftlern unserer Partnerinstitute eine schnelle Genom-Analyse, das Deep-Sequencing, ermöglichen wird. Eine zentrale hochmoderne Technologieeinheit, die auch für den Hamburger Standort im Deutschen Zentrum für Infektionsforschung wichtig werden kann.

Mit besten Wünschen

Ihr

Thomas Dobner
Wissenschaftlicher Direktor des HPI



2/2011

Pette-Aktuell ist das Informationsblatt des Heinrich-Pette-Instituts, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI). Pette-Aktuell erscheint vierteljährlich.

Redaktion:
Dr. Angela Homfeld
(ViSdP)
Prof. Dr. Thomas Dobner

Kontakt:
Heinrich-Pette-Institut
Martinistr. 52
20251 Hamburg
Tel. 040 48051-100
oder 48051-108

www.hpi-hamburg.de

HPI Heinrich-Pette-Institut
Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie

Mitglied der

**Leibniz
Gemeinschaft**



Aktuelle Forschung am HPI

Vom Gen zur Leukämie

Zwei Leibniz-Institute aus Hamburg und Jena starten ein kliniknahes Projekt zur Leukämieforschung, das durch die Deutsche Krebshilfe mit 550 T€ für die nächsten drei Jahre gefördert wird. Die Kooperationspartner wollen untersuchen, welche Funktion das Wilms-Tumor-Gen (WT1) bei der Entstehung der akuten myeloischen Leukämie (AML) hat und wie sich das Gen auf den Verlauf und Erfolg von Therapien auswirkt. Carol Stocking vom HPI und Christoph Englert vom Leibniz-Institut für Altersforschung – Fritz-Lipmann Institut in Jena leiten die Studien.

Wirkt WT1 im blutbildenden System als Krebsgen oder als schützendes Tumorsuppressorgen? Welche Funktionen üben die natürlich vorkommenden Varianten des WT1 Gens in Blutzellen aus? Welche Auswirkung hat der Funktionsverlust von WT1 auf die Entstehung oder den Verlauf einer akuten myeloischen Leukämie? Mit welchen anderen Proteinen interagiert das WT1-Protein in einer Blutzelle und welche anderen Gene werden im blutbildenden System durch WT1 reguliert? Auf diese Fragen möchten die Forscher zukünftig Antworten finden. Dafür werden geeignete Mausmodelle entwickelt.

„Mit den Ergebnissen aus dem von der Deutschen Krebshilfe geförderten Projekt sollen zukünftig verbesserte klinische Prognosen einer akuten myeloischen Leukämie anhand des WT1 Genotyps möglich sein. Außerdem hoffen wir, neue Therapieansätze zur effektiven Behandlung von Leukämiepatienten zu finden, die auf der Funktion von WT1 oder seiner Partnerproteine beruhen. Das ist dringend notwendig, denn nach wie vor liegt die Überlebenschance erwachsener AML-Patienten nur bei 25 Prozent“, so Stocking und Englert.

Modellsystem erleichtert Diagnose

Verschiedene Influenzastämme verursachen sehr unterschiedlich ausgeprägte Krankheitsverläufe. Deren Schwere hängt sowohl von der genetischen Ausstattung des Virusstammes als auch von verschiedenen Wirtsdeterminanten ab, das heißt von der genetischen Ausstattung des infizierten Individuums und seines Immunsystems. Um die Aggressivität und den Krankheitsverlauf unter-

schiedlicher Influenzastämme besser vorhersehen und vergleichen zu können, sind gut charakterisierte Mausmodelle hilfreich. Anna Otte und Gülsah Gabriel vom Heinrich-Pette-Institut beschreiben in ihrer aktuellen Publikation ein Testsystem, mit dem sie die Pathogenität verschiedener Influenzastämme zuverlässig einschätzen und vergleichen können. „Bei verschiedenen Influenza-Stämmen tragen offensichtlich auch unterschiedliche Faktoren zur Pathogenität bei. So konnten wir durch unsere vergleichenden Analysen zeigen, dass genetische Determinanten, die zur Aggressivität von hochpathogen aviären H5N1-Viren beitragen, andere sind, als jene, die zur Pathogenität der im Jahr 2009 pandemischen H1N1 beitragen“, erläutert Gülsah Gabriel. (Otte et al., Am J Pathol Vol. 179 in press)

No entry

Eine neue Gruppe synthetischer Peptide hindert verschiedene Virusfamilien daran, in eine Zelle einzudringen und sie zu infizieren. Wie und warum diese SALP (synthetische anti-LPS-Peptide) wirken, ist Ergebnis der Promotionsarbeit von Marcel Krepstakies vom HPI.

„Das war ein erfolgreiches Kooperationsprojekt des Leibniz Center Infection (LCI), denn ich erhielt die Peptide von Klaus Brandenburg aus dem Forschungszentrum Borstel. Er designte die SALP ursprünglich als Schutzwirkstoffe gegen die bakterielle Sepsis“, erläutert Marcel Krepstakies. Der HPI-Forscher stellte fest, dass SALP Ähnlichkeiten mit körpereigenen antimikrobiellen Peptiden aufweisen, die in Schleimhäuten vorkommen. Wie war jedoch die antivirale Wirkung der SALP zu erklären? Krepstakies entdeckte, dass SALP an Heparansulfat binden, einem Bestandteil der extrazellulären Matrix. Heparansulfat wird wiederum von verschiedenen Virusfamilien als erste Andockstation auf der Zelloberfläche verwendet. „Die Viren nutzen Heparansulfat, um im Gewirr der extrazellulären Matrix den Erstkontakt zur Zielzelle herzustellen und einmal angekommen, die für den Viruseintritt notwendigen Rezeptoren zu suchen. SALP verhindern deswegen äußerst effektiv die Virusanheftung an die Zelloberfläche und wirken als antiviraler Breitbandwirkstoff. Das konnten wir unter anderem für HIV, Herpesviren, Hepatitis B- und C-Viren nachweisen“, fasst Krepstakies zusammen.

Aktuelle Förderzusagen

Abt. Dobner: DAAD „PROCOPE 2010/2011“ Kooperation mit der Université Bordeaux, Frankreich

Abt. Brune: DFG BR 1730/4-1: 2 Doktoranden für 3 Jahre, Fördersumme: 137 T€ „Molecular Mechanisms of the Cytomegalovirus Species Specificity“

Abt. Will: Deutsche Krebshilfe (Nachfolgeantrag) bewilligt bis Juli 2012. Fördersumme: 171 T€

„Analyse des onkogenen Potenzials fehlregulierter SPOC1-Expression“

FG Stocking: Kröner Fresenius Stiftung: bewilligt bis 01/2013, Fördersumme: 258 T€ „Analyse der CRLF2/JAK2 Signalkaskade in akuten lymphoblastischen Leukämien mit schlechter klinischer Prognose“

FG Stocking: Deutsche Krebshilfe bewilligt bis 2013, 385 T€ Anteil am HPI (Projekt siehe Seite 2)

Personalien

Neue Mitarbeiter, Verabschiedungen

Wir begrüßen Patricia Resa Infante (NG Gabriel), Dennis Eggert (FG Hohenberg), Sönke Inhülsen (Abt. Hauber), Stephan Hofmann (NG Schindler), Neele Kriebitzsch (FG Stocking), Jimmy-Li Von (Technik), Sonia Singh und Franziska Muscate (Abt. Dobner), Melanie Lampe (Abt. Brune). Wir verabschieden Nicole Nolting (Vorstandsreferentin), Carl-Heinz Lohm (Technik) und Timo Sieber (Abt. Dobner) und wünschen alles Gute!

Publikationen

Forrester NA, Sedgwick GG, Thomas A, Blackford AN, Speiseder T, Dobner T,..., Grand A. Serotype-specific inactivation of the cellular DNA damage response during adenovirus infection. *J. Virol* 2011 Mar;85(5):2201-11

Gerstel D, Wegwitz F, Jannasch K,..., Deppert W, Wagener C, Horst AK. CEACAM1 creates a pro-angiogenic tumor microenvironment that supports tumor vessel maturation. *Oncogene*. 2011 May 2. [Epub ahead of print]

Grundhoff A, Sullivan S. Virus-encoded microRNAs. *Virology*. 2011 Mar 15;411(2):325-43.

Helmbold H, Galderisi U, Bohn W. The switch from Rb1/p105 to Rb2/p130 in DNA damage and cellular senescence. *J Cell Physiol*. 2011 Apr 4. doi: 10.1002/jcp.22786. [Epub ahead of print]

Schmid M, Kindsmüller K, Wimmer P, Groitl P, Gonzalez R, Dobner T. (2011). The E3 ubiquitin ligase activity associated with the adenoviral E1B-55K/E4orf6 complex does not require CRM1-dependent export. *J. Virol*. 2011 In press

Yakushko Y, Hackmann C, Günther T,..., Grundhoff A, Schulz TF, Henke-Gendo C(2011). Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Bacterial Artificial Chromosome Contains a Duplication of a Long Unique Region Fragment Within the

Terminal Repeat Region. *J Virol*. 2011 May;85(9):4612-7

Dissertationen

Benen, T. (05/2011): Novel HIV-1 GP41 Immunogens and Display Systems for their Affinity Maturation. Dissertation. MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Krepstakies, M. (03/2011): Funktionelle Charakterisierung neuer Leitstrukturen für die Antivirale Therapie. Dissertation, MIN-Fakultät, Dept. Chemie, Universität Hamburg

Mund, A. (04/2011): Das „plant homeodomain“-Protein 13 (SPOC1): Ein epigenetischer Modulator der Chromatinstruktur, Radiosensitivität und DNA-Schadensantwort in Primatenzellen. Dissertation. MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Schilling, K. (05/2011): Etablierung eines lentiviralen Display-Systems mit Hilfe eines auf einer HI-viralen Verpackungszelllinie basierenden Vektorsystems: Proof of concept anhand des HIV-1 Hüllproteins. Dissertation. MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Veranstaltungen

Mensch Mikrobe "Infektionskrankheiten heute" Vortragsreihe des HPI in Kooperation mit LCI für Jedermann:

Juni 2011, jeweils mittwochs 18:15 Uhr, Audimax 2, Universität Hamburg, Von-Melle-Park 4



Heinrich-Pette-Lecture 2011

30.06.2011, 15 Uhr, Ferdinand-Bergien-Auditorium, HPI
Ari Helenius (Leiter des Instituts für Biochemie, ETH Zürich): "A systems approach to virus entry"

Japanese-German Cancer Workshop

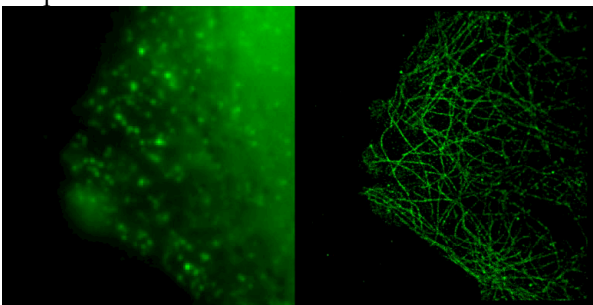
(Hiroshima, Japan), 18.-20.09.2011, W. Deppert Koorganisator



Aktuelles aus dem Institut

Mit STORM in neue Dimensionen

Wie bei einem Nachtflug über eine belebte Metropole blinken bunte Lichtsignale und fügen sich zusammen zu gestochenen scharfen Strukturen. Es sind feinste Zellstrukturen, die im Mikrokosmos weniger Nanometer sichtbar werden. Wissenschaftler des HPI testen und optimieren derzeit exklusiv in Deutschland eine Innovation der Firma Nikon, die diese spektakulären Bilder ermöglicht, das N-STORM. Vom 8. bis 9. Juni fand hierzu ein wissenschaftliches Symposium mit Workshop am HPI statt.



Zytoskelett im traditionellen Fluoreszenzmikroskop (li) und im N-STORM (re), Bild: R. Reimer, HPI

Mit N-STORM können erstmals Details in zellulären Strukturen dargestellt werden, die nur 20 Nanometer auseinander liegen. Damit dringt die Lichtmikroskopie in neue Dimensionen vor und es lassen sich jetzt auch Moleküle abbilden, die bisher ausschließlich im Elektronenmikroskop sichtbar waren. Jetzt können mit N-STORM ganze Zellverbände untersucht und innerhalb der Zellverbände unterschiedlichste Moleküle und Strukturen bis auf 20 nm genau sichtbar gemacht werden. Rudolph Reimer erklärt, warum das Gerät exklusiv am HPI getestet wird: „Während die Optik enorme Fortschritte gemacht hat, sind die Verfahren, mit denen im Labor Zell- und Gewebepreparate für die Lichtmikroskopie vorbereitet werden, noch nicht an die neue Detailschärfe angepasst. Dafür brauchen wir auch neue schonende Mikro-Präparationsmethoden. Das sind Methoden, die wir am HPI in den letzten Jahren für die Elektronenmikroskopie entwickelt haben und nun in die STORM-Technologie einbringen können. Damit lassen sich die feinen Strukturen mit STORM überhaupt erst lebensnah abbilden.“

Junior Group Leader Symposium

Am 13. Mai fand ein Symposium anlässlich der Neubesetzung für eine HPI-Nachwuchsgruppe

statt. Fünf exzellente KandidatInnen stellten ihre Forschung in Übersichtsvorträgen vor. Die Themen umfassen humanpathogene Erreger wie HIV-1, CMV, das Hepatitis C- und das Influenza-Virus. „Die Findungskommission konnte aus den eingegangenen Bewerbungen hervorragende Kandidaten wählen, deren Arbeit sehr gut in das Forschungsleitbild des HPI passt“, freut sich Thomas Dobner, wissenschaftlicher Direktor des HPI. Bemerkenswert sei auch, dass 75 Prozent der Bewerbungen aus internationalen Laboren eingingen. „Das zeigt die internationale Sichtbarkeit und Attraktivität des HPI für Nachwuchswissenschaftler und bestätigt unsere strategische Ausrichtung“, so Dobner.

Technologieplattform am HPI

In einer Kooperation mit der Fördergemeinschaft Kinderkrebszentrum Hamburg und dem UKE entsteht am Heinrich-Pette-Institut eine Genomics-Technologieplattform. Im Sommer wird der erste „Illumina-Solexa-Deep Sequencer“ aus Geldern der Fördergemeinschaft gekauft und im Institut installiert. Das HPI wiederum wird die Infrastruktur, Logistik und die Betreuung der Technologie übernehmen. Die Ergänzung mit weiteren Geräten ist für das Jahr 2012 geplant. Adam Grundhoff leitet die Einheit am HPI: „Unser Schwerpunkt ist im Großraum Hamburg einmalig und er wird dringend benötigt – von Infektiologen ebenso wie von Klinikern und Krebsforschern. Jetzt können wir erstmals innerhalb weniger Tage untersuchen, ob sich bestimmte Viren in Patientenproben befinden. Wir können auf neue Erreger unverzüglich reagieren, sie sequenzieren oder mögliche Resistenzen im Genom erkennen.“ Die Forscher interessiert auch die Frage, ob bekannte Viren mit bestimmten Krankheiten assoziiert sind. Onkologen des UKE möchten mit dem Gerät Krebs-assoziierte Mutationen schnell und genomweit erkennen. „Für diese verschiedenen Anwendungen und Fragestellungen müssen wir standardisierte Protokolle entwickeln, die aufwändige bioinformatische Auswertung anpassen und Methoden für die Aufbereitung der Proben optimieren“, beschreibt Grundhoff nur einige der anstehenden Aufgaben, die ihn und sein Team erwarten. So könnte auch im Rahmen des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung eine Datenbank zu infektiologischen Fragestellungen entstehen, die für Grundlagenforscher und Kliniker gleichermaßen wichtig ist.