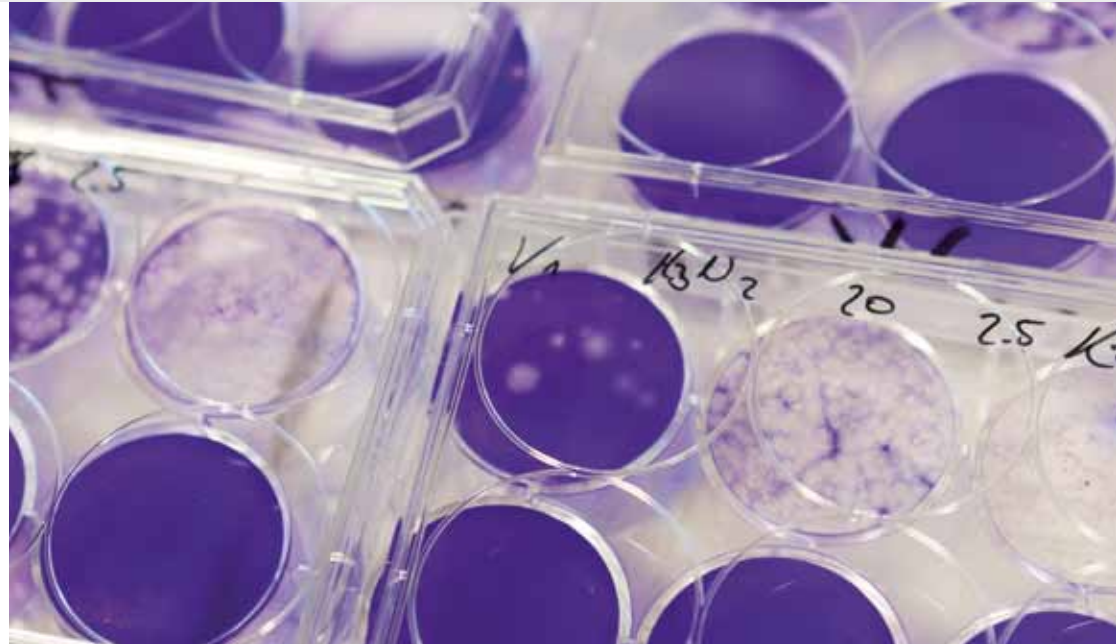




HPI

Heinrich-Pette-Institut
Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie



Tätigkeitsbericht 2010



Leibniz
Gemeinschaft



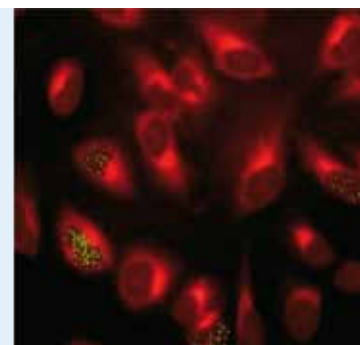
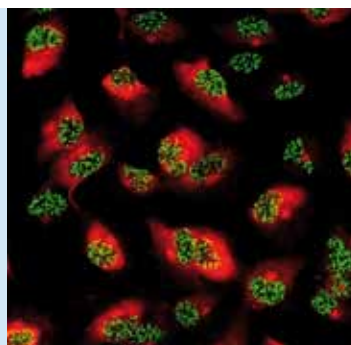
TÄTIGKEITSBERICHT 2010





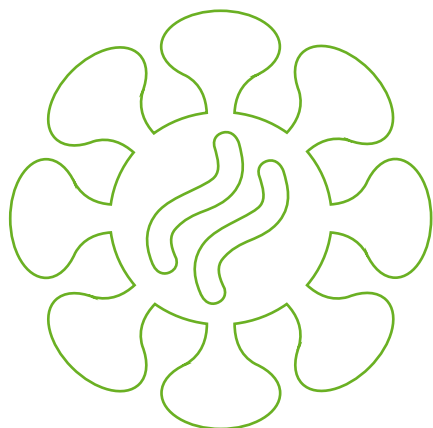
Inhaltsverzeichnis

- 4** Vorwort
- 5** Struktur und Leitbild des Heinrich-Pette-Instituts
- 6** Umsetzung wissenschaftlich-strategischer Ziele
- 7** Personelle Veränderungen
- 8–11** Highlights des Jahres
- 12–36** Scientific reports
 - 12** *Programmbereich Virus-Wirts-Wechselwirkung
Research Area "Virus-Host Interaction"*
 - 14** *Programmbereich Zelluläre Dysregulation
Research Area "Cellular Dysregulation"*
 - 16** *Abteilung Molekulare Virologie
Department Molecular Virology*
 - 18** *Abteilung Allgemeine Virologie
Department General Virology*
 - 20** *Abteilung Tumorvirologie/Seniorprofessur Tumorvirologie
Department Tumor Virology*
 - 22** *Abteilung Zellbiologie und Virologie
Department Cell Biology and Virology*
 - 24** *Abteilung Virologie und Immunologie
Department Virology and Immunology*
 - 26** *Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie und
Mikrotechnologie
Research Group Electron Microscopy and Micro Technology*
 - 28** *Forschungsgruppe Molekulare Pathologie
Research Group Molecular Pathology*
 - 30** *Nachwuchsgruppe Zelluläre Virusabwehr
Junior Group Mechanisms of Antiviral Defense*
 - 32** *Nachwuchsgruppe Virus Pathogenese
Junior Group Virus Pathogenesis*
 - 34** *Nachwuchsgruppe Influenza Pathogenese
Junior Group Influenza Pathogenesis*
 - 36** *HIV-Gastgruppe/HIV-Guest Group*
- 37** Technologische Plattformen
- 38** Kaufmännische Servicefunktionen
- 39** Organigramm des HPI
- 40** Die Organe des HPI
- 42** Publikationen
- 45** Regionale und überregionale Verbünde
- 46** Wissenschaftliche Kooperationspartner
- 48** Drittmittelinwerbung
- 51** Preise und Ehrungen
- 52** Vorträge im In- und Ausland
- 55** Wissenschaftliche Veranstaltungen
- 56** Seminarreihe am HPI
- 58** Lehrtätigkeit
- 59** Ausbildung und Lehre
- 60** Gutachtertätigkeiten
- 61** Finanzielle Förderung und Budget
- 62** Personalentwicklung und Gleichstellung
- 63** Impressum und Kontaktdaten





Vorwort



Dieser Tätigkeitsbericht des Heinrich-Pette-Instituts stellt die aktuellen Entwicklungen der wissenschaftlichen Arbeit und der Aktivitäten der Institutsmitarbeiter im Jahr 2010 dar. Zugleich informiert der Tätigkeitsbericht über wichtige wissenschaftliche Highlights am Institut, zentrale Forschungsziele sowie aktuelle und zukünftige Prozesse zur Fokussierung des Leitbildes und der wissenschaftlichen Ausrichtung.

Das Jahr 2010 war geprägt durch intensive Veränderungs- und Erneuerungsprozesse, mit denen zentrale Empfehlungen der unabhängigen Evaluierungskommission der Leibniz-Gemeinschaft äußerst produktiv im Konsens umgesetzt wurden. Dies spiegelt sich auch im neuen Namen des Instituts wider, der die Anbindung des Heinrich-Pette-Instituts an die Leibniz-Gemeinschaft sowie das wissenschaftliche Leitbild klar kommuniziert:

Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie.

Wir sind zuversichtlich, dass die in diesem Bericht dokumentierte Leistungsbilanz des vergangenen Jahres unsere Zuwendungsgeber, Aufsichtsgremien, Freunde und Förderer sowie die interessierte Öffentlichkeit von der wissenschaftlichen und gesellschaftlichen Bedeutung des Heinrich-Pette-Instituts überzeugen wird.

Hamburg, im Mai 2011

Prof. Dr. Joachim Hauber
Vorsitzender des Kollegiums

Prof. Dr. Thomas Dobner
Wissenschaftlicher Direktor



Prof. Dr. Joachim Hauber



Prof. Dr. Thomas Dobner



Struktur und Leitbild des Heinrich-Pette-Instituts

Das Institut ist eine im Jahr 1948 gegründete Stiftung bürgerlichen Rechts. Seit 1995 ist die gemeinnützige und selbstständige Forschungseinrichtung ein Mitglied der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V. (kurz: Leibniz-Gemeinschaft oder WGL), einem Verbund von derzeit 87 außeruniversitären Forschungsinstituten, die sich durch ihre überregionale und gesellschaftsrelevante gesamtstaatliche Bedeutung auszeichnen.

Das Institut wird anteilig finanziert durch den Bund, vertreten durch das Bundesministerium für Gesundheit (BMG), sowie durch die gemeinsame Forschungsförderung der Länder, vertreten durch die Behörde für Wissenschaft und Forschung (BWF) der Freien und Hansestadt Hamburg. Ein erheblicher Anteil des Forschungsetats wird zudem im wettbewerblichen Verfahren eingeworben. Die Gelder stammen aus staatlichen Forschungsprogrammen, aus Stiftungen zur Förderung der Gesundheitsforschung sowie aus Geldern der Forschungsrahmenprogramme der Europäischen Union und der Industrie.

Die Aufsichtsgremien des HPI sind zum einen das Kuratorium, das Aufsicht über den Vorstand des HPI ausübt und die Geschäfte der Stiftung in Hinblick auf Rechtmäßigkeit, Zweckmäßigkeit und Wirtschaftlichkeit prüft. Zum anderen berät der Wissenschaftliche Beirat in Fragen der wissenschaftlichen Ausrichtung sowie des Programmbudgets und führt regelmäßige externe wissenschaftliche Evaluierungen der wissenschaftlichen Organisationseinheiten durch.

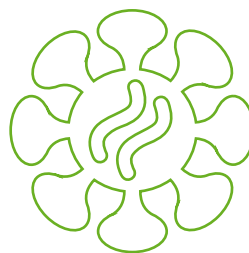
Das Heinrich-Pette-Institut hat vier permanente Abteilungen (Molekulare Virologie, Allgemeine Virologie, Tumorstudiologie (bis 03/2010) bzw. Virologie und Immunologie (ab 07/2010), Zellbiologie und Virologie), zwei unabhängige Forschungsgruppen (Molekulare Pathologie, Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie) sowie drei unabhängige Nachwuchsgruppen (Zelluläre Virusabwehr, Virus-Pathogenese, Influenza-Pathogenese). Die Abteilungen, deren Leiter gemeinsam mit der Universität Ham-

burg berufen werden, sind die strukturell-thematischen Basis-einheiten des Instituts. Ihre Forschungsthemen sowie ihr Methodenspektrum setzen jeweils unterschiedliche Schwerpunkte und haben damit eine wissenschaftsthematische und technologische Kernfunktion inne.

Das Leitbild des Heinrich-Pette-Instituts und die damit verbundene wissenschaftliche Ausrichtung aller Organisationseinheiten beinhaltet die Erforschung humanpathogener Viren (z.B. Adeno-, Hepatitis-, Herpes-, Influenza-Viren, HIV), um virusbedingt Erkrankungen besser verstehen zu können und basierend auf dieser Grundlagenforschung neue Strategien gegen virale Erkrankungen entwickeln zu können.

Die im HPI erforschten Virusarten sind weltweit verbreitet und verursachen jährlich Millionen tödlich verlaufender Erkrankungen – mit steigender Tendenz. Daher ist die Forschungsarbeit des HPI von großer medizinischer und gesundheitspolitischer Relevanz.

Alle Abteilungen und Forschungsgruppen sind formal zwei institutsübergreifenden Programmbereichen zugeordnet (Virus-Wirts-Wechselwirkung, Zelluläre Dysfunktion), die eine flexible Matrix bilden und abteilungsübergreifende Kooperationen sowie einen interdisziplinären Austausch im Hause maßgeblich fördern. Prof. Joachim Hauber (Abt. Zellbiologie und Virologie) ist für den Programmbereich Virus-Wirts-Wechselwirkung verantwortlich und Dr. Carol Stocking (FG Molekulare Pathologie) für den Programmbereich Zelluläre Dysfunktion.





Umsetzung wissenschaftlich-strategischer Ziele

Im Jahr 2010 hat das HPI substanzielle wissenschaftlich-inhaltliche und strukturelle Veränderungen durchgeführt, die auf den Empfehlungen der unabhängigen Evaluierungskommission des WGL-Senats aus dem Jahr 2009 basieren. Sie wurden im Konsens mit Entscheidungsgremien und Task Forces innerhalb des Instituts sowie im intensiven Dialog mit den Kontrollorganen des HPI entwickelt. Hierzu fand im September 2010 ein zweitägiger Strategie-Workshop vor den Toren Hamburgs statt, an dem neben dem Vorstand und Wissenschaftlern in leitender Funktion auch Mitglieder des Kollegiums, Doktorandenvertreter sowie Vertreter des Kuratoriums und des Wissenschaftlichen Beirats teilnahmen. Zentrale Punkte dieses Erneuerungsprozesses sind die Namensänderung des Instituts im Zuge umfangreicher Satzungsänderungen, die Einführung eines neuen Leitbildes und neuer Programmbereiche, erstmalige Konzepte für eine strukturierte Doktoranden- und Postdoktorandenausbildung, Evaluationskonzepte für Nachwuchsgruppen und die Begutachtung der Organisationseinheiten durch den wissenschaftlichen Beirat sowie, auf der administrativen Ebene, die Einführung der leistungsorientierten Mittelvergabe. Das HPI orientiert sich damit an aktuellen Anforderungen des wissenschaftlichen Umfelds und der Entwicklung der außeruniversitären Forschungslandschaft im internationalen Vergleich, um langfristig virologische Grundlagenforschung und Nachwuchsförderung auf höchstem Niveau zu gewährleisten.

Den Empfehlungen folgend hat das HPI ein deutlich fokussierteres Forschungsleitbild entwickelt. Es orientiert sich eng an dem Satzungsauftrag und bildet die Grundlage für den Forschungsentwicklungsplan, der derzeit in Abstimmung mit dem Kollegium und dem Wissenschaftlichen Beirat erarbeitet wird.

Das neue Forschungsleitbild des HPI lautet:

Das HPI erforscht humanpathogene Viren. Ziel unserer Forschung ist es, virusbedingte Erkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu entwickeln.

Auf dessen Grundlage wurden auch die beiden Programmbereiche umbenannt. Sie zeigen gleichzeitig die Forschungsschwerpunkte des Instituts auf. (Umsetzung ab dem Jahr 2011):

Programmbereich I:

„Molekulare Mechanismen der Viruspathogenese“

Programmbereich II:

„Innovative Therapieansätze“





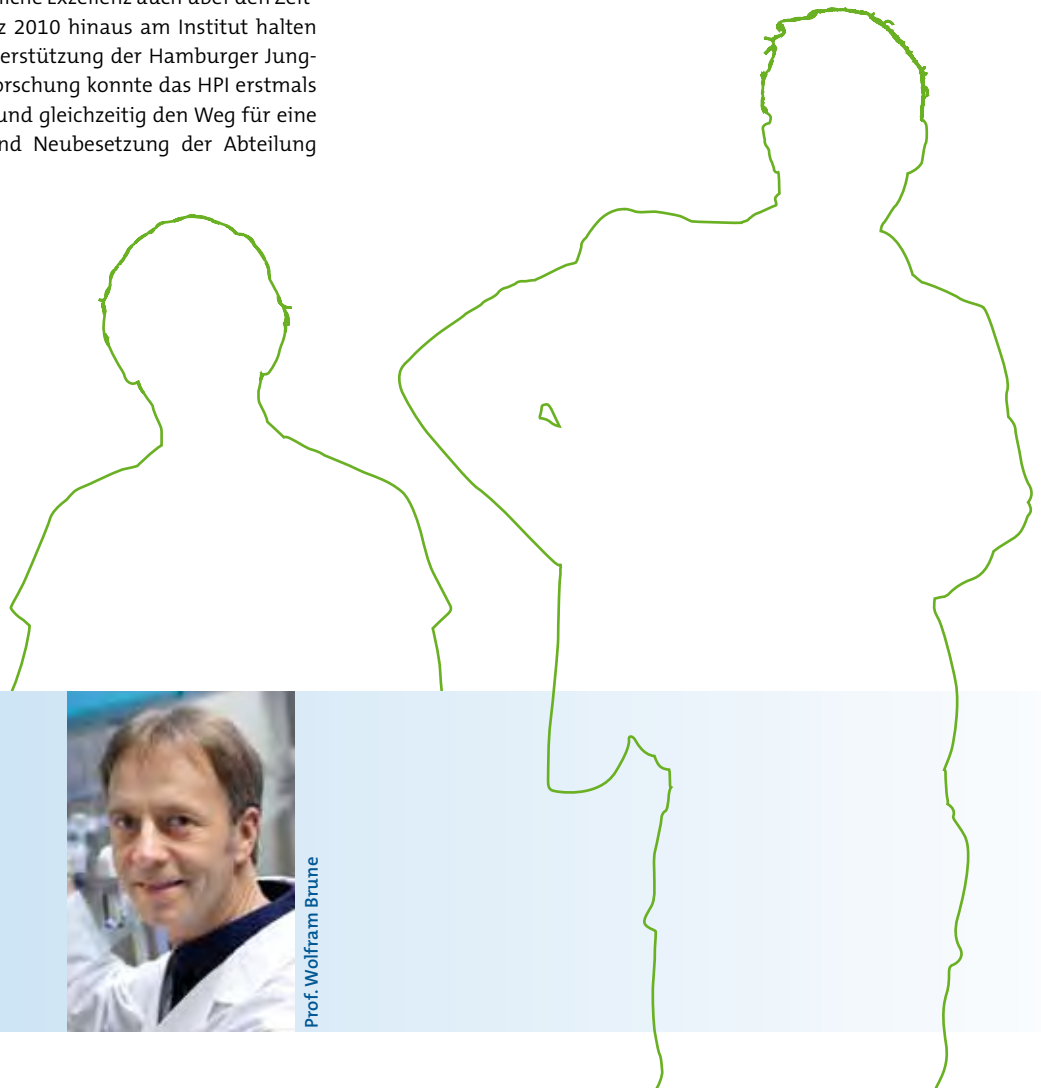
Personelle Veränderungen

Prof. Thomas Dobner ist seit Dezember 2009 neuer geschäftsführender wissenschaftlicher Direktor des Heinrich-Pette-Instituts. Er löste **Dr. Heinrich Hohenberg** in seinem Amt ab. Damit konnte ein seit zwei Jahren eingeleiteter Generationswechsel im Vorstand des HPI vollzogen werden, der Teil einer umfassenden strategischen Weiterentwicklung ist. Ziel des neu ernannten Wissenschaftlichen Direktors ist es, den bereits eingeschlagenen Weg in der wissenschaftlichen und strukturellen Neuausrichtung des HPI zielstrebig fortzusetzen, damit die wissenschaftliche Leistungsfähigkeit des Instituts und sein Alleinstellungsmerkmal als einzige außeruniversitäre Einrichtung auf dem Gebiet der Erforschung humaner Viren in Deutschland weiter ausgebaut werden können. Mit dem Wechsel im wissenschaftlichen Direktorat wurde auch die Leitung des Kollegiums vakant. Diese Aufgabe übernahm **Prof. Joachim Hauber** ab Dezember 2009. Zugleich übernahm er die Position des stellvertretenden wissenschaftlichen Direktors. Stellvertreter des Verwaltungsleiters im HPI-Vorstand wurde Herr **Ingo Jackstien**.

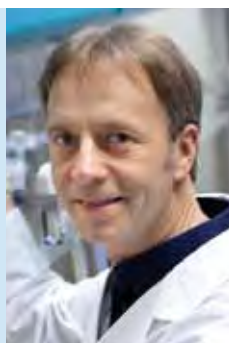
23 Jahren leitete **Prof. Wolfgang Deppert** die Abteilung für Tumorigenese am HPI – eine sehr produktive und erfolgreiche Zeit, in der die Funktion des Tumorsuppressors p53 in der virus-vermittelten Tumorgenese thematisch im Mittelpunkt stand. Das HPI freut sich, seine Expertise und wissenschaftliche Exzellenz auch über den Zeitpunkt der Emeritierung im März 2010 hinaus am Institut halten zu können. Mit freundlicher Unterstützung der Hamburger Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung konnte das HPI erstmals eine Seniorprofessur einrichten und gleichzeitig den Weg für eine unverzügliche Nachberufung und Neubesetzung der Abteilung freimachen.

Das HPI stärkte und erweiterte seine Forschung auf dem Gebiet der humanen Viren um ein wichtiges Spektrum: ab Juli 2010 folgte **Prof. Wolfram Brune** dem Ruf ans HPI und leitet in Nachfolge von Prof. Deppert nun die neu ausgerichtete Abteilung für „Virologie und Immunologie“. Prof. Brune ist Spezialist für die Wechselwirkung zwischen Herpesviren und der Immunabwehr, im Besonderen erforschen er und seine wissenschaftlichen Mitarbeiter die Cytomegalieviren. An der Universität Hamburg ist er zudem in die Lehre der MIN-Fakultät eingebunden, da seine Professur am HPI in Kooperation mit dem Department für Chemie eingerichtet wurde. Der Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie habilitierte an der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg. Dort leitete er zudem im Rahmen des Emmy-Noether-Förderprogramms der DFG eine unabhängige Nachwuchsgruppe. Zuletzt war er als Leiter des Fachgebiets „Virale Infektionen“ am Robert-Koch-Institut in Berlin tätig.

Mit der Berufung von Prof. Brune ist es dem HPI gelungen, einen international hoch renommierten Virologen für das Institut zu gewinnen. Seine Forschungsfelder ergänzen den Forschungsschwerpunkt auf dem Gebiet der Pathogenese chronisch-latenter Virusinfektionen hervorragend.



Prof. Wolfgang Deppert



Prof. Wolfram Brune

TÄTIGKEITSBERICHT 2010

Proteininteraktionen und HIV

Die Nachwuchsgruppe Virus-Pathogenese entwickelte eine neue Methode, die Proteininteraktionen in lebenden Säugerzellen schnell, quantitativ und hoch reproduzierbar erkennt.

Die HPI-Forscher beschrieben ihre Methode im online-Fachmagazin PLoS One (Banning et al, doi:10.1371/journal.pone.0009344). Dem Team um Dr. Michael Schindler und Carina Banning gelang es, die bereits etablierte FRET-Analyse mit einer Methode zu kombinieren, die es erlaubt, tausende lebender Zellen innerhalb weniger Minuten am FACS-Gerät zu analysieren. Mit dieser FACS/FRET-Methode sind erstmals verlässliche, gut reproduzierbare statistische Aussagen über die Interaktion zweier Proteine in lebenden Zellen möglich.

In einer weiteren Studie charakterisierte die Nachwuchsgruppe Virus-Pathogenese gemeinsam mit Kollegen der Universität Ulm Schutzmechanismen auf Immunzellen, die den HIV-Zelltropismus beeinflussen könnten (Schindler M. et al. Retrovirology

2010 7:1 doi:10.1186/1742-4690-7-1). Im Jahr 2009 identifizierte das Team bereits einen Faktor, der für die optimale Anpassung von HIV-1 an den Menschen wichtig ist und so zur AIDS-Pandemie beitragen konnte. Es ist das virale Eiweiß Vpu, das verschiedene Schutzmechanismen des menschlichen Immunsystems überwinden kann. Seit langem wird jedoch kontrovers diskutiert, in welche Immunzellen sich HIV-Erreger im Krankheitsverlauf zurückziehen können und wie sie z.B. im Körper die Blut-Hirn-Schranke überwinden können. Für die aktuelle Studie untersuchten Schindler und seine Kollegen primäre Immunzellen. Das Team zeigte erstmals, dass die Unterdrückung der so genannten Tetherin-Barriere durch das virale Vpu in primären Immunzellen eine zentrale Rolle spielt und somit den Zelltropismus von HIV-1 beeinflusst. Diese Tetherin-Barriere befindet sich unterschiedlich stark ausgeprägt in der Zellmembran verschiedener Immunzellen, wo sie ein Verkleben der HIV-1 Partikel verursacht.

Δ p53 und DNA-Schadensantwort

Wie manipulieren Viren die infizierte Zelle, so dass ihr virales Erbgut ungehemmt vermehrt werden kann?

Im Fall des SV40-Tumorstoffvirus haben Wissenschaftler der Abt. „Allgemeine Virologie“ nun entdeckt, dass das Virus in der Zelle eine Signalkaskade induziert, die normalerweise nach einem DNA-Schaden angeschaltet wird.

Konkret beschreiben sie in ihrer Publikation im Journal of Virology (Rohaly et al. 2010 J Virol. 84(20):10727-10747), dass durch die virale Infektion die zelluläre PIK-Kinase ATR aktiviert wird, die wiederum die p53-Isoform Δ p53 phosphoryliert und dadurch ebenfalls aktiviert. Dies setzt eine komplexe Signalkaskade frei, in deren Folge die Zellen in der replikativen S-Phase arretiert werden. Das virale T-Ag rekrutiert nun die zelluläre DNA-Polymerase- α und vermittelt so die ungehemmte Replikation des viralen Erbguts.

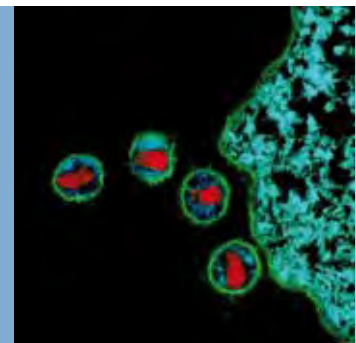
Schlafende Viren

Was veranlasst Viren, sich entweder massiv zu vermehren oder in einem so genannten latenten Zustand ruhend in infizierten Zellen zu verharren?

Forscher der Nachwuchsgruppe „Zelluläre Virusabwehr“ veröffentlichten in ihrer PLoS-Pathogen-Publikation (Günther T. und Grundhoff A. 2010 PLoS Pathog doi:10.1371/journal.ppat.1000935) dazu detaillierte epigenetische Studien. Im schlafenden, la-

zenten Zustand legen Herpesviren, wie z.B. das untersuchte Karposi Sarcom-assoziierte Herpesvirus (KSHV), fast das gesamte Erbgut still und es werden keine neuen Viren gebildet. Dr. Grundhoff und Thomas Günther entdeckten, dass KSHV einen ausgeklügelten, mehrschichtigen und fein ausbalancierten Kontrollmechanismus zur Steuerung ihrer Latenz nutzen, der normalerweise in den Stammzellen des Körpers angestoßen wird, sobald diese in bestimmte

Zelltypen ausreifen. Dieses Gleichgewicht zwischen produktiver Virusvermehrung und Latenz wird durch hochkomplexe epigenetische Muster am Erbgut gesteuert, also durch biochemische Veränderungen am Erbgut oder an dessen Verpackung. Den HPI-Forschern gelang es nun erstmals, diese Muster zu entschlüsseln. Darüber hinaus entdeckten sie neue bisher unbekannte Bereiche im KSHV-Erbgut, die bei der Latenz eine Rolle spielen könnten.





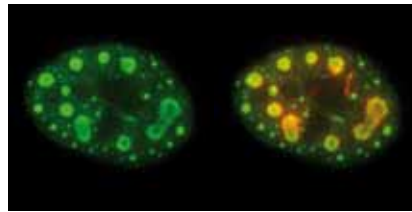
Highlights des Jahres

Stark vernetzt

Die Interaktion adenoviraler Proteine mit zellulären Faktoren der angeborenen (innaten) Immunität, die in so genannten PML-Bodies aggregieren, ist ein Forschungsschwerpunkt der Abt. „Molekulare Virologie“.

Diese PML-Bodies enthalten mehr als 160 Proteine, sind hochkomplex und es sind für sie bisher mehr als 615 Interaktionen beschrieben - Tendenz steigend. Viren wiederum bilden als Gegenspieler Proteine, welche die angeborene Immunantwort unterdrücken können. Dr. Peter Wimmer und seine Kollegen zeigten in ihrer Veröffentlichung im Fachjournal *Oncogene* (Wimmer P. et al. 2010 *Oncogene* 29: 5511-5522), dass auch das adenovirale Protein E1B-55K mit PML-Bodies interagiert und die Funktion dieser Aggregate beeinflusst. Dabei ist die posttranslationale SUMOylierung der beiden Gegenspieler von zentraler Bedeutung. Wenn E1B-55K sumoyliert wird, kann es im Zellkern an PML binden und dies scheint wiederum wichtig zu sein für das transformierende Potenzial der untersuchten Adenoviren.

Das zelluläre Daxx-Protein (Death-associated Protein) ist ebenfalls Teil der angeborenen Immunität sowie ein Repressor der adenoviralen Infektion. Als Stressantwort auf die Virusinfektion leitet es den programmierten Zelltod ein. Dr. Sabrina Schreiner und Kollegen konnten zeigen, dass ein frühes Genprodukt der Adenoviren, das E1B-55K-Protein, dabei ein wichtiger Gegenspieler von Daxx ist. E1B-55K induziert den proteasomalen, Ubiquitin-abhängigen Abbau von Daxx im Verlauf der Virusinfektion und unterdrückt dadurch die antivirale Zellantwort (Schreiner S. et al. 2010 *J. Virol.* 84: 7029-7038).



Immunfluoreszenzanalyse von PML-Bodies in adenoviral infizierten Zellen

Gut ausbalanciert

Mit Hilfe eines transgenen Maustumormodells, aus dem ein neues Zellkulturmodell für Tumorstammzellen etabliert wurde, gelang es Wissenschaftlern der Abteilung/Seniorprofessur Tumorstammzellen, neue Einblicke in die Organisation, Dynamik und Selbsterhaltung eines Tumors zu geben.

Dr. Genrich Tolstogon und sein Team veröffentlichten die Ergebnisse in *PLoS One* (Wegwitz F. et al. 2010 *PLoS ONE* Aug 11;5(8).

pii:e1210). Sie beobachteten, dass Tumorstammzellen in Karzinomen keine eindeutig definierte Population sind. Im Gegenteil, sie bilden mit ihren differenzierten Nachkommen ein sich selbst reproduzierendes Tumorzellsystem. Erstmals konnten die HPI-Wissenschaftler nachweisen, dass selbst stärker differenzierte Tumorzellen wieder zu Tumorstammzellen reprogrammiert werden. Dieser Zellverbund ist hoch komplex, ausbalanciert und selbsterhaltend.



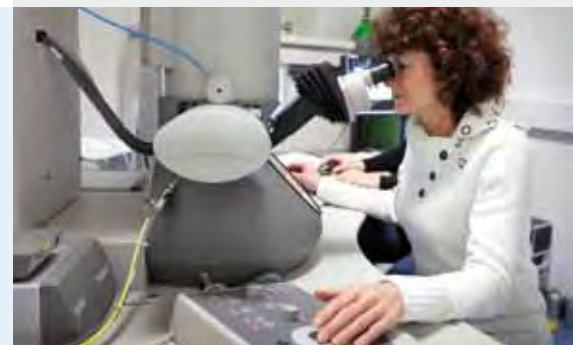
Imaging am HPI

Im Jahr 2010 konnte die Imaging-Forschungsgruppe des HPI (Forschungsgruppe für Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie) nicht nur deutlich ausgebaut werden, sondern sie brachte sich auch erfolgreich in neue strategische Initiativen, wie die Landesexzellenzinitiative LEXI sowie in Kooperationen mit dem UKE und DESY (Petra III), ein.

Das im Rahmen des „Pakts für Forschung und Innovation“ eingeworbene tomographische Kryo-Elektronenmikroskop (CTEM), innovative bildgebende 3D-Strukturdarstellungen innerhalb intakter vitaler Systeme sowie die konsequente Erweiterung der bildgebenden Systemanalytik machen die Imaging-Einheit am HPI zu einem wichtigen wissenschaftlichen Partner innerhalb und außerhalb des HPI.

Im Fokus steht die dynamische und lebensnahe Darstellung und Analyse von Infektionsabläufen in gegebenen Strukturen, wobei bestehende Systemgrenzen (Organismus, Organ, Gewebe, Zelle) durch die Kombination verschiedenster bildgebender Verfahren überwunden werden.

Im norddeutschen Nikon-Applikationszentrum, das 2009 am HPI mithilfe der Gruppe etabliert werden konnte, werden zusätzlich modernste High-Tech-Mikroskope zur Verfügung gestellt, deren Leistungsspektrum und Auswahl sich flexibel an aktuelle Forschungsaufgaben und Arbeitsziele im Institut anpassen.



TÄTIGKEITSBERICHT 2010

Vernetzt und engagiert in Verbänden

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Das Heinrich-Pette-Institut ist Partner im regionalen Konsortium „Hamburg-Lübeck-Borstel: Global and Emerging Infections“, das als ein Standort des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZI) zur weiteren Förderung empfohlen wurde.

In einem gemeinsamen Antrag des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, der Universität Hamburg, des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck, sowie der drei Institute des Leibniz Center Infection, dem Forschungszentrum Borstel, dem Heinrich-Pette-Institut sowie dem Bernhard-Nocht-Institut, wurden die Schwerpunkte HIV, Emerging Infections, Tropenkrankheiten (Malaria) und Tuberkulose benannt. Das HPI trug durch seine Kompetenz auf dem Gebiet human-pathogener Viren entscheidend zum Erfolg des Antrags bei.

Ziel des neuen Zentrums ist es, die Kapazität und Qualität der deutschen Forschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten zu bündeln, damit leistungsstarke Grundlagenforschung und translationale Forschung effektiver und schneller Eingang in den klinischen Alltag finden.

Leibniz Center Infection (LCI)

Das Leibniz Center Infection (LCI) ist die erste wissenschaftliche Allianz innerhalb der Leibniz-Gemeinschaft, die Forschungsaktivitäten mehrerer regionaler Leibniz-Institute unter einem Dach ver-

eint. Das Bernhard-Nocht-Institut, das Forschungszentrum Borstel sowie das Heinrich-Pette-Institut nehmen durch die Gründung dieses Forschungsverbundes eine Vorreiterrolle bei der Schaffung neuer wissenschaftlicher und öffentlichkeitswirksamer Konzepte in der Leibniz-Gemeinschaft ein.

Sie festigen dadurch die Infektionsforschung im norddeutschen Raum und reagieren gemeinsam auf aktuelle infektiologische Probleme und Fragestellungen. Eine gemeinsame Technologieplattform stärkt nicht nur die drei LCI-Institute, sondern auch kooperierende universitäre Partner aus der Metropolregion Hamburg.

Im Jahr 2010 installierte das HPI hierfür ein tomographisches Kryo-Elektronenmikroskop (CTEM), weitere Technologien zur Erforschung neu auftretender Erreger sind in Planung. Im Jahr 2010 fanden am HPI regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen für die gemeinsame



Erstes „LCI-scientific speed dating“ am HPI

Graduate-School der LCI-Institute statt, beim ersten scientific speed dating am HPI konnten wissenschaftliche Kooperationen zwischen den Partnerinstituten angeschoben werden und beim Workshop „Travel to new dimensions“ stellte die Imaging-Forschungsgruppe des HPI in Zusam-

menarbeit mit der Nikon GmbH neue Methoden der hochauflösenden Lichtmikroskopie und 3D-Darstellung von Geweben und Zellen vor.

Centre for Structural and Systems Biology (CSSB)

Der Bund, die Freie und Hansestadt Hamburg und Niedersachsen haben im Januar 2011 die Errichtung des Zentrums für strukturelle Systembiologie (CSSB) auf dem Campus des Deutschen Elektronen-Synchrotrons (DESY) in Hamburg durch Unterzeichnung eines Bund-Länder-Abkommens vereinbart. Hier werden zukünftig Biologen, Chemiker, Mediziner, Physiker und Ingenieure zusammenarbeiten, um die Wechselwirkungen zwischen Krankheitserregern und ihren Wirten zu untersuchen und Angriffspunkte für neue Wirkstoffe, Anti-Infektiva und Impfstoffe zu finden. Ziel des CSSB ist es, möglichst umfassend und detailliert molekulare Wechselwirkungen innerhalb lebender Zellen darzustellen und zu verstehen.

Im Berichtszeitraum wurde mit der MIN-Fakultät der Universität Hamburg zudem ein Kooperationsvertrag vereinbart, der eine Vergrößerung der jetzigen Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie zur Abteilung „Virus Imaging“ zur Folge hat sowie die Anbindung einer Nachwuchsgruppe an das CSSB (Centre for Structural and Systems Biology) ermöglicht. Entsprechend dem Forschungsleitbild des HPI wird der Arbeitsschwerpunkt die Kryo-Elektronenmikroskopie an aktuell bearbeiteten Virussystemen sein.



„Shadow-Tag“ am HPI



Highlights des Jahres

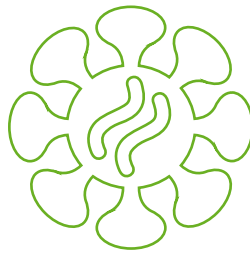
Offen für den Dialog

Das Heinrich-Pette-Institut diskutiert seine Forschungsthemen und Ergebnisse nicht nur innerhalb der wissenschaftlichen Fachwelt, sondern bewußt auch mit einem breiten Publikum.

Das HPI sucht aktiv den Dialog, informiert interessierte Besuchergruppen, organisiert für Schüler und Studenten Praktika und Besuchstage am HPI und berichtet im Rahmen der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit regelmäßig über „Aktuelles aus der HPI-Forschung“. Initiiert durch Pressemeldungen des HPI und kontinuierliche Kontakte zu wissenschaftlichen Redaktionen erschienen zu ausgewählten Themen der Virusforschung am HPI im Jahr 2010 etwa 40 Printartikel in deutschen Tageszeitungen, mehr als 400 Online-Beiträge sowie einige Rundfunkbeiträge.

Außerdem war das HPI mit seinen Meldungen mehrfach auf den Webseiten des Hamburger Bürgerservers hamburg.de, der Universität Hamburg, der biotechnologie.de-Seite des BMBF sowie im Informationsportal zu Biotechnologien in Norddeutschland, der Norgenta, vertreten. Unter redaktioneller Leitung der Öffentlichkeitsarbeit am HPI entstand 2010 die erste gemeinsame Broschüre aller norddeutschen Leibniz-Einrichtungen, Leibniz-Nord.

Im Rahmen einer stärkeren Vernetzung und Akzeptanz im städtischen Umfeld, kooperiert das HPI mit benachbarten Gymnasien und bietet für Oberstufenprofilkurse mehrmals im Jahr Seminar- und Labortage an.



Heinrich-Pette-Lecture

Die Heinrich-Pette-Lecture ist seit 2006 der jährliche Höhepunkt der HPI-Seminarreihe mit renommierten nationalen und internationalen Wissenschaftlern.

Im Jahr 2010 würdigte das HPI Herrn Prof. Dr. Arnold Levine vom Institute of Advanced Study der Princeton University in feierlichem Rahmen. Unter dem Titel: „The evolution of the P53 family of genes: structure-function relationship“ gab Prof. Levine Einblicke in die Funktionsvielfalt und Bedeutung des Gens p53, für das er als einer der Entdecker Wissenschaftsgeschichte schrieb.

Sein Team zeigte, dass p53 die Entstehung von Krebs unterdrückt und konnte nachweisen, dass p53 sowie seine nahe verwandten Gene p63 und p73 seit Millionen Jahren hoch konserviert sind. Prof. Levine bezeichnet diese p53-Genfamilie als zentraler Wächter für das Überleben und die erfolgreiche Evolution von Arten – von der frühzeitlichen Seeanemone bis hin zum heutigen Menschen.



Schülerpraktikum am HPI



Heinrich-Pette-Lecture 2010 mit Prof. Arnold Levine (links)





Programmbereich „Virus-Wirts-Wechselwirkungen“ Research Area “Virus-Host Interaction”

Leitung Prof. Dr. Joachim Hauber

Das HPI untersucht hauptsächlich Viren, die aufgrund ihrer allgemeinen Verbreitung und pathogenen Eigenschaften hinsichtlich Diagnose und Therapie von signifikanter Bedeutung sind, bzw. eine permanente Gesundheitsbedrohung für die Bevölkerung darstellen. Neben modellhaften Untersuchungen von onkogenen Adenoviren, Papovaviren und murinen Leukämieviren, bildet besonders die Erforschung der Lebenszyklen von Immundefizienzviren, Herpesviren und Influenzaviren den wesentlichen Forschungsschwerpunkt im Rahmen des Programmbereiches „Virus-Wirts-Wechselwirkungen“.

Viruses are obligatory parasites that can produce progeny only after successful infection of permissive host cells. Thus, virus replication depends on multiple and critical interactions involving viral and cellular components. Due to the fact that viruses exploit cellular pathways, they also serve as valuable tools to understand the molecular basis of fundamental host cell mechanisms such as, for example, the regulation of immune responses or the induction of tumorigenesis. Therefore, the investigation of different viruses and their interaction with their respective host cell will not only improve our understanding of the different strategies that are applied by viruses to secure progeny formation, but will also explicitly expand our knowledge on cellular metabolism. Finally, these studies will reveal novel viral and cellular target structures, that may be subsequently exploited for the development of advanced antiviral therapies.

As in previous years, also in 2010 a major research focus within the program “Virus-Host Interactions” was on the functional analysis of viral regulatory/accessory proteins and their cellular binding partners. Prominent examples for such studies are focussing on the mode-of-action of the adenovirus (Ad) regulatory protein E1B-55K or the accessory protein Vpu of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1). In case of Ad E1B-55K it has been demonstrated that the activity of host cell factors, such as Daxx and PML, which both are involved in cellular DNA repair, tumor suppression and antiviral defense, is modulated by E1B-55K. In particular, it has been shown that this viral regulator targets Daxx for proteasomal degradation and thereby facilitates adenovirus replication. In case of HIV-1, Vpu counteracts tetherin (CD317), a cellular restriction factor, to enhance virion release. By mutating Vpu and analyzing wildtype and mutant HIV-1 in different cell types it became obvious that, by antagonizing tetherin, Vpu directly affects the extent of virus egress in a cell-type dependent manner. Thus, both studies are perfect examples of how viral regulatory/accessory proteins efficiently interfere with different host cell activities.

Another area of research concentrated on various aspects of tropism, virus spread and virus latency. For example, influenza A viruses are known to cross species barriers. A comparative analysis of avian and mammalian influenza viruses in mice revealed that differences in the specificity of the various cellular importin- α proteins, which mediate the nuclear import of the viral polymerase, are determinants of the virus host range. Moreover, these studies revealed that the adaption of the viral polymerase to cellular im-

portin- α family members promotes not only interspecies transmission but apparently also enhances pathogenicity.

Furthermore, another research highlight in 2010 is exemplified by experiments that focussed on the investigation of the molecular mechanisms that govern the establishment of viral latency, which is a prerequisite for long-term infection as well as for tumorigenesis. By using Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) as a model system, a comprehensive spatial and temporal analysis of DNA methylation and histone modifications during latent infection was performed. These analyses demonstrated that the viral genome acquires bivalent chromatin marks during latency, which are able to repress transcription in spite of the simultaneous presence of activating marks. These findings therefore suggest that these modification patterns induce a poised state of repression during viral latency, which can be rapidly reversed once the lytic cycle is induced.

Last but not least methodological developments, such as the generation of various fluorescence-labelled viruses in combination with time-lapse microscopy or cryopreparation techniques in combination with 3D electron microscopy allowed the initiation of several projects of critical virus-host cell interactions in realtime or at a “lifelike” ultrastructural level.

The significant scientific progress that was achieved in 2010 within the program area “Virus-Host Interactions” is reflected by numerous studies that were published in internationally recognized peer-reviewed scientific journals. More detailed information on these and other projects can be extracted from the scientific reports following below or by directly accessing the respective publications. In sum, the projects presented here reflect in many ways state-of-the-art research in the field of “Experimental Virology”, a field that represents the major research focus of the Heinrich Pette Institute.





Programmbereich „Zelluläre Dysregulation“ Research Area “Cellular Dysregulation”

Leitung Dr. Carol Stocking

Welche molekularen Mechanismen liegen der viralen Pathogenese zugrunde? Die im Programmbereich „Zelluläre Dysregulation“ untersuchten Phänomene liefern hierfür ein grundlegendes Verständnis. Dazu gehören Regulationsmechanismen der Zellproliferation und Differenzierung sowie zelluläre Schutzmechanismen gegen endogenen oder exogenen Stress. Viren nutzen beispielsweise die Mechanismen der Zellproliferation für ihre eigene Vermehrung. Dafür müssen endogene zelluläre Schutzmechanismen außer Kraft gesetzt werden. Tumorerkrankungen sind auch das Ergebnis verschiedener zellulärer Dysregulationen, die durch die Einwirkung so unterschiedlicher Noxen wie Strahlung, chemische Substanzen und auch Viren ausgelöst werden. In beiden Fällen führen diese Vorgänge zu einer zellulären Fehlsteuerung. Ziel der Arbeiten in dem Programmbereich „Zelluläre Dysregulation“ ist es, neue Strategien viraler Replikation und Onkogenese zu identifizieren und auf molekularer Ebene zu verstehen. Diese Forschungskonzepte sind die Grundlage für neue Ansätze in der Tumorthherapie und in der Entwicklung antiviraler Wirkstoffe.

Organisms have developed an elaborate arsenal to protect themselves from dysregulation precipitated by either exogenous or endogenous stimuli. However, in the course of viral infections or during tumorigenesis, the expression of viral proteins or the occurrence of genetic cellular mutations bypass or inactivate these protective mechanisms, leading to the reprogramming of cellular pathways for the needs of viral replication or for successful tumor evolution. To understand these pathologic conditions, it is necessary to study in detail the basic mechanisms regulating cell growth, proliferation, and differentiation, as well as the safeguard pathways that ensure their proper function. Within the research area "Cellular Dysregulation", much progress has been made in identifying novel genetic pathways that are deregulated during virus infections or oncogenic transformation. These pathways impinge not only on failsafe mechanisms that protect the cell from DNA damage or uncontrolled proliferation, but also on mechanisms that govern differentiation pathways.

Cell cycle checkpoints that are activated after DNA damage are pivotal targets of virus infections and oncogenic transformation and are the research emphasis of several groups in the research area "Cellular Dysregulation", fostering intense interaction, discussion, and technology exchange. Activated checkpoints pause the cell cycle, giving the cell time to repair the damage before continuing to divide. Checkpoint activation is controlled by two master kinases, ATM and ATR, which phosphorylate downstream targets in a signal transduction cascade, eventually leading to cell cycle arrest. P53 is an important downstream target of ATM and ATR, as it is required for inducing apoptosis or cell senescence following severe DNA damage. To efficiently repair DNA lesions within chromatin the cell has also evolved a number of recently elucidated mechanisms for marking chromatin for remodeling and/or post-translational modification to allow access to DNA repair machinery. Recent investigations within the research area "Cellular Dysregulation" have demonstrated the importance of activation of a p53 isoform during the intra-S checkpoint to promote viral replication of SV40, the prototype polyoma virus, while investigations of the SPOC-1 protein, associated with ovarian cancer, has been demonstrated to be an important epigenetic regulator of chromatin remodeling during DNA repair.

Mounting evidence also support the pivotal roll of PML nuclear bodies (NB) as DNA damage sensors. PML NBs are perhaps the most functionally complex of the known subnuclear compartments.

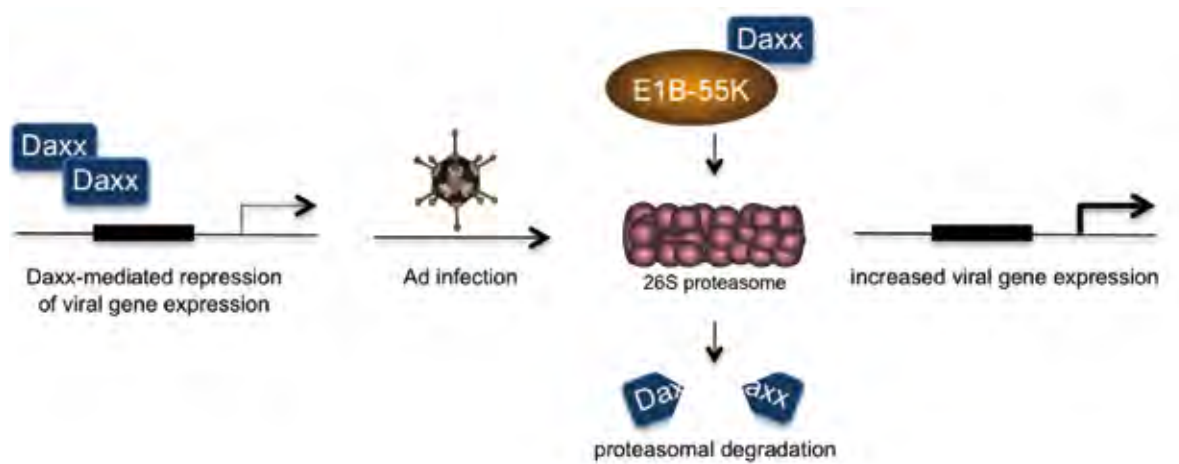
Both viral infections and oncogenic lesions are known to disrupt PML-NBs as a pivotal step in establishing an infection or promoting transformation. Current models envision PML-NBs as recruiting platforms for protein-modifying enzymes and their substrates, thereby enhancing posttranslational modifications and promoting activation of effector proteins such as p53 and Daxx, both key regulators of apoptosis. PML-NBs also make extensive contact with chromatin at their periphery, leading to the suggestion that these bodies may play a direct role in transcription, replication, and repair of DNA. Recent investigations at the HPI have clearly demonstrated the direct binding of Adenoviral proteins to distinct PML isoforms are key events in establishing an infection, but perhaps also in its associated cell transformation.

Viral infections and tumorigenesis also impinge on the cellular controls of differentiation and self-renewal. Cell differentiation is the fundamental process of a gradual commitment of a dividing stem cell, whose progeny creates a self-sustaining, hierarchically organized population of specialized cells. Tumorigenesis is provoked by inactivation or alteration of these regulatory pathways, which can be caused by mutations or epigenetic aberrations in stem or progenitor cells. The recent recognition that PML and/or p53 may modulate normal or cancer "stemness" underlines the plethora of activities these important tumor suppressors modulate, and is also the subject of investigations at the HPI. In a transgenic mouse model in which p53 activity is blunted by a viral protein, evidence has been obtain to expand the cancer stem cell hypothesis to incorporate cellular plasticity as an important feature of tumor cells. Mouse models for leukemia have also been developed to explore the role of the Runx1 transcription factor, a frequent target of genetic mutations in leukemia, in suppressing stem cell or myeloid progenitor self-renewal. Disruptions of Runx1-regulated differentiation pathways appear to be a priming event in myeloid leukemia. Interesting, disruption of differentiation/self-renewal controls of B-cell development may also be an important target of microRNAs encoded by several members of the herpesvirus families, including EBV and KSHV. This hypothesis has been confirmed in mouse models, in which micro RNAs are ectopically expressed in the hematopoietic system. This work again underlines the diverse mechanisms by which viruses usurp the normal cellular controls.



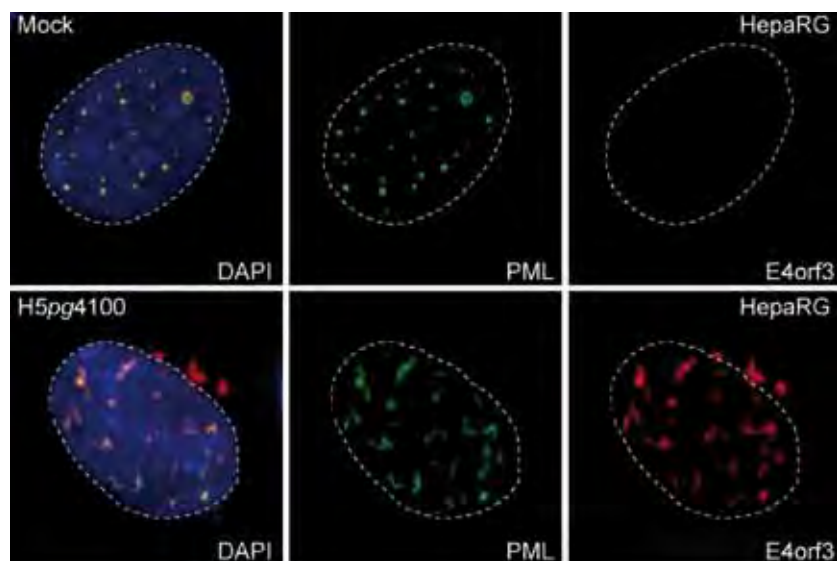
LEITUNG: Prof. Dr. Thomas Dobner **TEAMASSISTENZ/SEKRETARIAT:** Edda Renz **WISSENSCHAFTLER:** Dr. nat. tech. Karin Kosulin, Dr. rer. nat. Timo Sieber **DOKTORANDEN:** Dipl.-Biochem. Wilhelm Ching, Dipl.-Biol. Natascha Kömm, Dipl.-Biol. Daniela Müller, Dipl.-Biol. Melanie Schmid, Dipl.-Biol. Sabrina Schreiner, Dipl.-Biol. Thomas Speiseder, Dipl.-Biol. Peter Wimmer **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Marjan Ahmadi, Giovanna Bernardi, Carolin Bürck, Björn-Philip Diercks, Julia Holzki, Kristina Metz, Sarah Moser, Susanne Schick, Julie Sellau, Kathrin Theil, Julia Warnstedt **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Peter Groitl, Gabriele Dobner **PRAKTIKANTEN:** Florian Hinte, Julia Holzki, Lasse Homfeld, Olga Ilin, Zsa Zsa Prokscha, Lukas Schäfer, Marte Sönksen, Justine Spick, Margarit Valdes Aleman, Elizabeth Villanueva **GÄSTE:** Franz Rinninger, PD Dr. med. Hüseyin Sirma, Prof. Dr. Ramon Gonzalez

Fig. 1: Proposed model of the Daxx-mediated negative regulation upon virus replication (left), which is counteracted by viral E1B-55K during the course of infection (right).



Quelle: Sabrina Schreiner

Fig. 2: Ad infection induces rearrangement of PML-NBs in track-like structures



Human hepatocytes (HepaRG) were infected with Ad wild-type and fixed with methanol after 36 h p.i. Samples were double labeled in situ with E4orf3-specific and PML-specific antibodies. Representative α -E4orf3 (red) and α -PML (green) are shown. In all panels, nuclei are indicated by a dotted line, respectively. (Magnification x7600). *Quelle: Peter Wimmer*



Abteilung Molekulare Virologie Department Molecular Virology

Leitung Prof. Dr. Thomas Dobner

Die Abteilung befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Biologie humaner Adenoviren, insbesondere mit grundlegenden Fragestellungen zur Funktion viraler Kontrollproteine in der Steuerung des produktiven Replikationszyklus und in der Adenovirus-vermittelten Zelltransformation. Unser Schwerpunkt liegt auf Untersuchungen der virusregulierten Vorgänge des Kerntransports und Proteinabbaus sowie auf Analysen zur Rolle der PML-NB-Zellkernomänen in der viralen und zellulären Proliferationskontrolle. Das gemeinsame Ziel dieser Arbeiten ist es, neue Strategien viraler Replikation und Onkogenese zu identifizieren und auf molekularer Ebene zu verstehen. Analoge, in diesem Bereich liegende Forschungskonzepte nehmen gegenwärtig weltweit eine zentrale Stellung ein, da sie die Grundlage für neue Ansätze in der Tumorthherapie und in der Entwicklung antiviraler Wirkstoffe schaffen.

We use adenovirus (Ad) as a model system to study the molecular interactions involved in viral oncogenesis, focusing particular attention on mechanisms regulated by the Ad early proteins: E1B-55K, E4orf6 and E4orf3. Our current studies are intended to determine the molecular mechanisms by which these proteins regulate viral replication, and how this regulation is related to their cellular growth transforming activities. Projects focus on genetic, molecular and biochemical analysis of viral E1B and E4 gene products, the identification of cellular interaction partners, and the evaluation of their oncogenic and mutagenic properties in tissue culture as well as animal models. Our basic studies provide valuable information on molecular strategies used by Ad for viral replication and may reveal new principles of viral transformation relevant to human neoplasms.

Over the past years a substantial amount of work in our group has focused on the analysis of the Ad regulatory protein E1B-55K. This 496 amino acid polypeptide is a multifunctional regulator of Ad replication that controls several processes, including modulation of p53-induced apoptosis and growth arrest, selective late viral mRNA transport and shut-off of host cell protein synthesis. In addition, the Ad protein provides functions for complete oncogenic transformation of mammalian cells in cooperation with E1A proteins. The lytic and oncogenic properties of E1B-55K largely correlate with its ability to bind to and to antagonize the function of cellular key regulators such as the tumor suppressor protein p53 and Mre11, a key component of the mammalian DNA damage response. In addition, recent work from our group demonstrates that the mode of action of E1B-55K during transformation and productive infection involves other functions and protein interactions.

We discovered that E1B-55K manipulates the function of two additional cellular factors: the death-associated protein Daxx and the promyelocytic leukemia tumor suppressor protein PML. Both play a key role in cell growth control and are components of nuclear multi-protein complexes, termed PML-nuclear bodies (PML-NBs). PML-NBs have been implicated in diverse cellular processes such as transcriptional regulation, DNA repair, tumor suppression, and are likely involved in antiviral defense due to their protective role against many viral infections. Consistent with this idea we found that the PML-NB component Daxx negatively regulates Ad replication. This effect is efficiently counteracted by E1B-55K, which interacts with Daxx and, interestingly induces the proteasomal degradation of the host cell protein in productively infected and transformed cells via Cullin5. This introduces a new function for E1B-55K and suggests that ubiquitin-dependent degradation of PML-NB associated factors is an important key to how the Ad protein contributes to virus rep-

lication (Fig. 1). Work is in progress to identify additional cellular targets of the viral E1B-55K E3-ubiquitin ligase.

The importance of PML-NBs and associated factors in viral growth restriction is further illustrated by our finding that the PML tumor suppressor itself is also a target of the Ad E1B-55K protein. PML is the scaffold protein of PML-NBs and is required for the assembly and recruitment of the major components Daxx, Sp100 and ATRX, whose common feature seems to be their ability to be posttranslationally modified by the small ubiquitin-related modifier (SUMO). In fact, both covalent as well as non-covalent SUMO interactions are regarded to constitute the basis for PML-body formation since only SUMOylated PML is capable of assembling PML-NB structures. We discovered that E1B-55K binds to two isoforms of the PML protein (PML-IV and PML-V). Remarkably these isoform-specific interactions of E1B-55K involve SUMO-dependent and -independent mechanisms. Interaction with PML-IV promotes localization of E1B-55K to PML-NBs in virus-infected cells. This process is negatively regulated by other viral proteins, indicating that binding to PML is controlled through reversible SUMOylation in a temporally coordinated manner. These results together with previous work are consistent with the hypothesis that SUMOylation regulates targeting of E1B-55K to PML-NBs. Additionally, our data suggest that SUMO-dependent modulation of p53-dependent growth suppression via E1B-55K/PML-IV interaction plays a key role in Ad-mediated cell transformation.

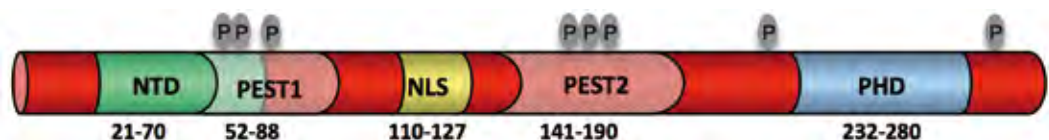
Taken together these data illustrate the importance of PML-NBs and associated factors in virus growth restriction and suggest that Ad proteins synergistically antagonize the innate antiviral activities of PML-NBs to enable efficient viral replication (Fig. 2). In addition, these observations establish an exciting link between SUMOylation, PML-NBs and cell transformation. An important aim of our current studies is, therefore, to determine whether PML-IV represents the key mediator for the oncogenic properties of E1B-55K.





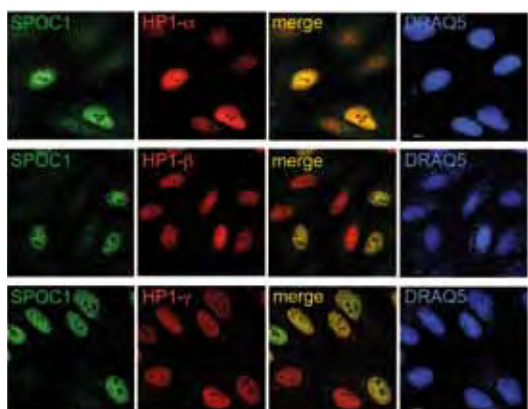
LEITUNG: Prof. Dr. Hans Will **TEAMASSISTENZ/SEKRETARIAT:** Jacqueline Bukatz **WISSENSCHAFTLER:** Dr. rer. nat. Sarah Kinkley, Dr. rer. nat. Gabor Rohaly, Dr. rer. nat. Hannah Staeger, PD Dr. med. Hüseyin Sirma, Dr. rer. nat. Irena Dornreiter **DOKTORANDEN:** Dipl.-Biol. Andreas Mund, Dipl.-Biochem. Tobias Schubert, Dipl.-Biochem. Katharina Korf, cand med. Stefan Ficke **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Melanie Janssen **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Heike Hildebrandt, Kerstin Reumann, Silke Dehde, Urte Matschl **PRAKTIKANTEN:** Friederike Müller **GÄSTE:** Prof. Dr. Udo Schumacher, Dipl.-Biol. Ann Parplys, Dr. rer. nat. Malte Kriegs, Dipl.-Biol. Kathrein von Koplow

Fig. 1: SPOC1 Domain Structure



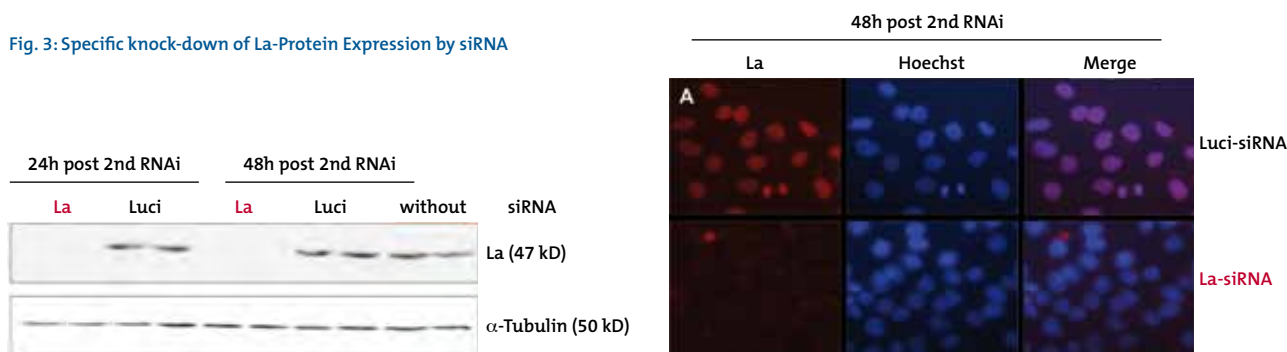
NTD, N-terminal domain of unknown function and with homology in other proteins: NLS, nuclear localisation signal. PHD, plant homeo domain. PEST, protein degradation motifs.

Fig. 2: SPOC1-Heterchromatin protein 1 alpha (HP1 α) Interaction



Enhanced expression of SPOC1 mediates an increase in HP1 α but not in HP1 β and HP1 γ as detected by immunofluorescence staining of CV1 cells with high and low SPOC1 expression.

Fig. 3: Specific knock-down of La-Protein Expression by siRNA



Evidence for La-protein specific knockdown by siRNA by immunoblotting (left panel) and by immunofluorescence staining (right panel). A luciferase specific siRNA (Luci-siRNA) was used as a control.



Abteilung Allgemeine Virologie Department General Virology

Leitung Prof. Dr. Hans Will

Im Zentrum unserer Forschung stehen Proteine und Signalwege, welche für die Virusvermehrung, virale Pathogenese und Tumorgenese von zentraler Bedeutung sind. Wir charakterisierten molekulare Mechanismen, durch die das Tumovirus SV40 in Wirtszellen den S-Phasenkontrollpunkt aktiviert und seine Replikation optimiert. Das kürzlich von uns identifizierte SPOC1-Protein wurde als neuer epigenetischer Interaktor von H3K4me3 und zellulären Proteinen erkannt, die auch für Virusinfektionen bedeutsam sind. Die Modulation verschiedener biologischer Prozesse durch SPOC1 wurde charakterisiert. Für das Virus- und Zell-RNA-bindende La-Protein wiesen wir erstmals eine Funktion bei der Zellproliferation und die Überexpression in soliden Tumoren nach.

Our research led to a better understanding of SV40 propagation and cell cycle control (Rohaly et al, *J. Virol.* 2010). Upon infection, ATR directly activates the p53-isoform Δ p53, which upregulates Cdk-inhibitor p21 and downregulates cyclin A-Cdk2/1 (AK) activity resulting in S-phase arrest of host cells. Downregulation of AK activity is a prerequisite for generation of hypophosphorylated, origin-competent DNA polymerase α -primase (hypo-Pol α), which is recruited by SV40 large T antigen (T-Ag) to initiate viral DNA replication. Prevention of downregulation of AK activity by inactivation of ATR- Δ p53-p21 signaling significantly reduced the T-Ag-interacting hypo-Pol α population and SV40 replication efficiency. Moreover, the ATR- Δ p53 pathway facilitates proteasomal degradation of the 180-kDa catalytic subunit of the non-T-Ag-interacting P-Pol α , giving rise to T-Ag-interacting hypo-Pol α . Thus, the purpose of activating the intra-S checkpoint is to maintain the host in S-phase, an optimal environment for SV40 replication, and to modulate the host DNA replicase, which is indispensable for viral amplification (Project supported by DFG).

Two projects addressed mechanisms of DNA repair, known to play an important role in oncogenesis and virus infections. Monitoring the time course of γ H2AX-foci formation in irradiated cells revealed two discrete peaks, suggesting that the first γ H2AX-peak reflects radiation-induced DSBs, whereas the second one appears to be replication-induced. Since double strand breaks (DSBs) can be repaired by non-homologous end joining (NHEJ) as well as by homologous recombination-directed repair (HDR), the formation of Rad51-foci, an indicator for HDR, was investigated. Rad51-foci were only detectable during the second, replication-associated γ H2AX-peak suggesting that radiation-induced primary, two-ended DSBs are repaired by NHEJ, whereas secondary, one-ended DSBs, generated by simultaneous base excision repair (BER) and replication activity, are repaired by HDR. Inhibition of ATR, but not ATM, abrogated Rad51-foci formation, demonstrating that ATR is essential to promote HDR of BER/rep-

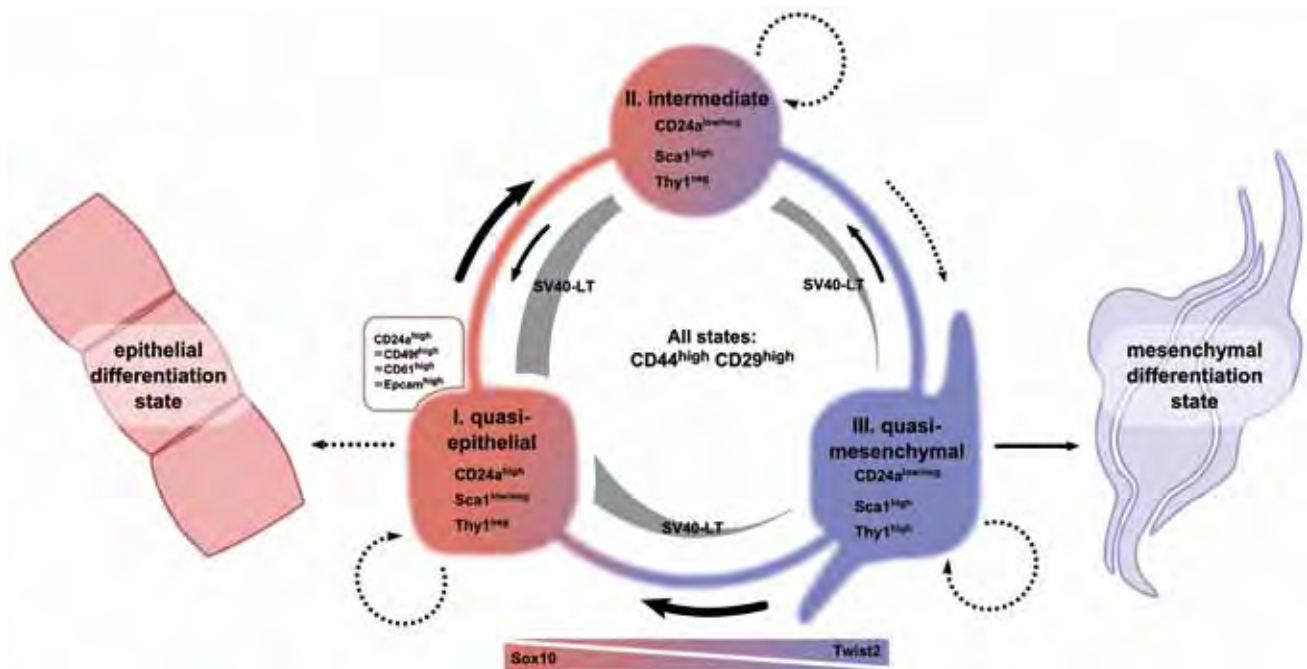
lication-induced secondary DSBs. In the second DNA repair project, we investigated the role of a novel protein, designated SPOC1 (Fig. 1) in radiosensitivity and DNA repair. Upon gamma-irradiation, cells with reduced SPOC1 levels showed both more DNA lesions and accelerated DNA repair. Less γ H2AX-labelled DNA damage lesions and slower repair were seen in SPOC1 over-expressing cells. In irradiated cells SPOC1 overexpression decreases ATM-mediated phosphorylation of Ser824 of the heterochromatin-building factor KAP-1, a modification crucial for efficient DNA repair. We also found SPOC1 dose dependent changes in expression levels and subnuclear localization of KAP-1, HP1 α (Fig. 2) (a KAP-1 interaction partner) and histone H3K9me3 (target of HP1). Our data imply an important function of SPOC1 as a modulator of chromatin structure and regulator of the DNA damage response. Both projects were supported by Deutsche Krebshilfe. A third research project (supported by a DFG grant, Sommer et al., *Oncogene*, 2010) addressed presumed oncogenic functions of the cellular RNA binding protein La known so far only to be implicated in cellular and viral RNA metabolism. We demonstrated that small interfering (si) RNA-mediated La depletion reduces cell proliferation of different cell lines concomitant with a reduction in cyclin D1 (CCND1) protein. Exogenous La expression in La-depleted cells (Fig. 3) restored cell proliferation and CCND1 protein levels. In contrast, proliferation of immortalized CCND1 knockout cells was not affected by La depletion, supporting a functional coherence between La, CCND1 and proliferation. Furthermore, we documented an association of the La protein with CCND1 mRNA and that CCND1 internal ribosome entry site (IRES)-dependent translation is modulated by the La protein. In addition, we showed elevated La protein expression in cervical cancer tissue and its correlation with aberrant CCND1 protein levels in cervical tumor tissue. This study establishes a role of La in cell proliferation and CCND1 expression and demonstrates for the first time an overexpression of the RNA-binding protein La in solid tumors. This project was performed in cooperation with T.Heise and G. Sommer, MUSC, USA.





LEITUNG: Prof. Dr. Wolfgang Deppert **TEAMASSISTENZ/SEKRETARIAT:** Martina Hintz **WISSENSCHAFTLER:** PD Dr. rer. nat. Wolfgang Bohn, Dr. med. vet. Michael Bruns, Dr. rer. nat. Heike Helmbold, Dr. rer. nat. Genrich Tolstonog **DOKTORANDEN:** Dipl.-Biol. Katharina Gruner, M. Sc. Mark-Andreas Kluth, Dipl.-Biol. Eva Lenfert, Dipl.-Biochem. Timo Quante, cand. med. vet. Jara Wanger, Dipl.-Biochem. Florian Wegwitz **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Raluca Fleischer, Miriam Krusch, Verena Rauchberger **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Julia Abe, Marion Kühn, Gundula Pilnitz-Stolze, Annette Preuss, Gabriele Warnecke, Doris Weidemann **GÄSTE:** Andreas Diesterbeck

Fig. 1: Schematic Overview of the WAP-T "cancer cell system"



The cellular composition of the WAP-T cancer cell system is determined by three interconvertible differentiation states: quasi-epithelial, intermediate, and quasi-mesenchymal. These states are characterized by the expression of a combination of cell surface associated proteins, a specific set of transcription factors, by their cytoskeletal composition, as well as by their ability to self-renew. The variable width of arrows illustrates the observed differences in rates of transitions, e.g. the transition into quasi-mesenchymal is a rare (unfavorable) event, whereas the reverse transition readily takes place in culture.

Quelle: Wegwitz et al., *PLoS One*. 2010 Aug 11;5(8):e12103





Abteilung Tumorstammirologie (bis 31.03.2010, seit 01.04.2010 Seniorprofessur) Department Tumor Virology

Leitung Prof. Dr. Wolfgang Deppert

Die „Tumorstammirologie“ erforscht an SV40 transgenen Mausmodellen zelluläre und molekulare Mechanismen der Mammarkarzinogenese. SV40 imitiert dabei molekulare Mechanismen, die auch beim Menschen zur Entstehung von Brustkrebs führen. Die Tumore werden durch „Tumorstammzellen“ initiiert, die ein homöostatisches Tumorzellsystem etablieren. Mit Hilfe von Tumorstammzelllinien, die die phänotypische Heterogenität dieses Tumorzellsystems *in vitro* und *in vivo* nachbilden, können wir wichtige Prozesse der Mammarkarzinogenese molekular analysieren. Im Mittelpunkt steht hierbei das Tumorsuppressorprotein p53, das in verschiedenen Prozessen der Tumorgenese und -progression eine zentrale Rolle spielt. Seit dem 01.04.2010 wurde die Abteilung Tumorstammirologie mit freundlicher Unterstützung der Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung in eine Seniorprofessur überführt.

Tumorigenic WAP-T mouse mammary carcinoma cells: a model for a self-reproducing homeostatic cancer cell system

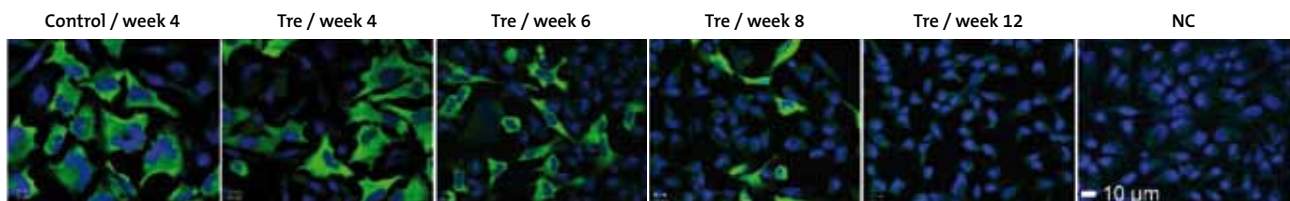
We developed transgenic mouse models to study basic principles of mammary carcinogenesis (WAP-T mice), based on the oncogenic functions of the DNA tumor virus simian virus 40 (SV40). SV40 mimics genetic alterations frequently found in human breast cancer. A major feature of our models is that the transgene is only induced in adult female mice, thereby allowing normal mammary gland development before mammary carcinogenesis is initiated. Molecular characterization revealed that tumors arising in WAP-T mice have close similarity to human triple-negative (ER-, PR-, Her2-) basal mammary carcinomas, and are characterized by overexpression of the Met gene, which in human cancers correlates with high patient mortality.

During the last year we focused on characterizing the tumor cell system of WAP-T tumors. According to the current cancer stem cell hypothesis, tumor growth is driven by a minority of tumor cells, which are characterized by stem cell properties (self-renewal, asymmetric cell division, and pluripotency), termed cancer stem cells (CSC). CSC are defined by a distinct set of cell surface markers, and irreversibly differentiate into their differentiated, non-tumorigenic progeny. Accordingly, cancer heterogeneity is based on epigenetic rather than genetic alterations. We analyzed cells derived from primary WAP-T tumors, as well as an immortal cell line developed from them (G-2 cells) which recapitulates endogenous tumor development after orthotopic transplantation. We found that CSC in WAP-T tumors cannot be defined by a unique marker combination, as WAP-T tumor cells form a self-reproducing, homeostatic cancer cell system, in which each distinct subpopulation (quasi-epithelial, intermediate, and quasi-mesenchymal, each characterized by a distinct marker set) is able to repopulate the other tumor cell populations. Transitions between differentiation states of individual subpopulations are governed by cell-cell interactions and external factors and are maintained by a gene regulatory network involving specific sets of transcription factors (Fig. 1). Consequently, as low as 10 transplanted WAP-T tumor or G-2 cells suffice to form a tumor after orthotopic transplantation. Our data expand the CSC hypothesis by incorporating cellular plasticity as an important feature of tumor cells and suggest that the ability to build up a functional cancer cell system not only is a major determinant for tumor growth but also for metastasis formation by disseminated tumor cells.



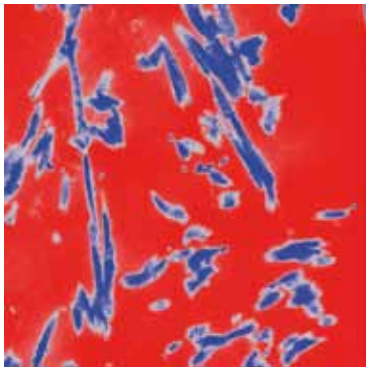
LEITUNG: Prof. Dr. Joachim Hauber **TEAMASSISTENZ/SEKRETARIAT:** Ute Neumann **WISSENSCHAFTLER:** Dr. rer. nat. Jan Chemnitz, Dr. rer. nat. Ilona Hauber, Dr. rer. nat. Helga Hofmann-Sieber, Dr. rer. nat. Lakshmi Kanth Mariyanna, Dr. rer. nat. Claus-Henning Nagel, Dr. rer. nat. Poornima Priyadarshini **DOKTORANDEN:** M. Sc. Danilo Dubrau, Dipl.-Biochem. Dirk Hoffmann, Dipl.-Chem. Marcel Krepstakies, Dipl.-Biol. Dorothea Pieper **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Danilo Dubrau **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Bettina Abel, Niklas Beschoner, Gabriele Dobner, Andrea Lindner, Britta Weseloh **PRAKTIKANTEN:** Alexander Stone **GÄSTE:** Dr. med. Philip Hartjen, Silke Kummer, Verena Matzat, Christoph Scheurich, Ilona Tóth

Fig. 1: HIV-1 proviral DNA Excision using Tre-Recombinase



Detection of HIV-1 Gag-expressing cells (green label) by indirect immunofluorescence in the control (Tre-negative) or Tre-expressing culture at the indicated time points. Nuclei are visualized by DRAQ5 staining (blue label). NC, negative staining control. *Quelle: Sarkar et al. 2007 Science 316:1912-1915*

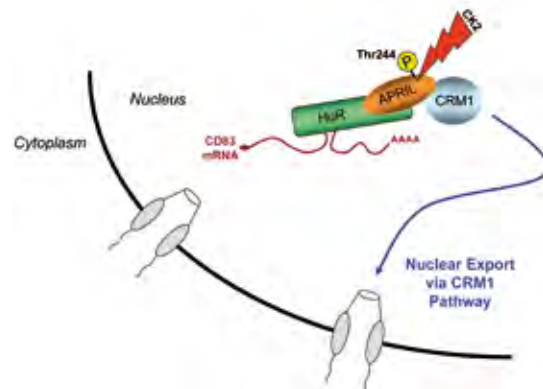
Fig. 2: Infectivity-enhancing semen-derived amyloid fibrils



Prostatic acidic phosphatase (PAP)-derived SEVI is visualized by transmission electron microscopy (magnification: 13,000x)

Quelle: Hauber et al. 2009 PNAS 106: 9033-9038, modified by Hohenberg and Reimer

Fig. 3: Regulation of CD83 mRNA export



In the nucleus, the shuttle protein HuR binds to CD83 mRNA. Subsequently, HuR recruits its protein ligand APRIL that connects the CD83 mRNA:HuR complex and the nuclear export receptor CRM1. Nuclear export occurs upon phosphorylation of APRIL on residue Thr244 by casein kinase 2 (CK2).

Quelle: Chemnitz et al. 2009 Eur. J. Immunol. 39:267-279





Abteilung Zellbiologie und Virologie Department Cell Biology and Virology

Leitung Prof. Dr. Joachim Hauber

Unsere Forschung konzentriert sich hauptsächlich auf Untersuchungen zum AIDS-Erreger, dem humanen Immundefizienzvirus Typ 1 (HIV-1), und zu Herpes Simplex-Viren (HSV). Ein besonderer Schwerpunkt bildet dabei die detaillierte Erforschung der Wirkweise essenzieller viraler Regulatorproteine und deren Interaktion mit Faktoren der Wirtszelle. Basierend auf den dabei erzielten Ergebnissen entwickelt die Abteilung neuartige experimentelle Therapieansätze. Diese beinhalten beispielsweise Strategien zur Blockierung der sexuellen Übertragung von HIV-1, zur Hemmung von mehrfach medikamentenresistenten (d.h. multiresistenten) Viren, oder zur Eradikation von HIV-1 aus Patientenzellen. Die Mehrzahl dieser Projekte wird im Rahmen von wissenschaftlichen Netzwerken, oftmals als interdisziplinäre Kooperation, durchgeführt.

Our research focusses primarily on the mode of action of viral regulatory proteins that control the replication of humanpathogenic viruses. In particular, the posttranscriptional regulation of HIV-1 mRNA processing (e.g. nucleocytoplasmic transport, degradation, translation) is analyzed in detail. Moreover, cellular cofactors that critically participate in this process are identified and are subsequently exploited as novel drug targets for interference with the viral life cycle. These approaches also include the research into novel intervention strategies to block, for example, sexual transmission of HIV-1 or to inhibit multidrug-resistant (HAART-resistant) HIV-1. Furthermore, advanced therapies to eradicate HIV-1 from infected patients are developed. Further research projects concentrate on the analysis of the activity of immediate early proteins of Herpes Simplex-Virus, as well as the posttranscriptional processing of specific cellular transcripts in primary human immune cells (i.e. leukocytes) such as, for example, CD83 mRNA.

Most of these projects are executed within scientific networks as part of interdisciplinary collaborations.

HIV-1 integrates into the host chromosome and persists as a provirus flanked by long terminal repeats (LTR). To date, treatment regimens primarily target the virus enzymes, virus attachment or virus-cell fusion, but not the integrated provirus. Therefore, current antiretroviral therapies require lifelong treatment which, unfortunately, is frequently accompanied by the occurrence of substantial toxicities and/or the development of drug-resistant viruses. In collaboration with Dr. Frank Buchholz (Max-Planck-Institute for Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden) we engineered a LTR-specific recombinase (Tre-recombinase) that can effectively excise integrated HIV-1 proviral DNA from infected human cell cultures (Fig. 1). In addition we developed advanced lentiviral self-inactivating (SIN) vector systems to efficiently deliver the Tre transgene into human cells and analyzed the antiviral activity of Tre-recombinase in Rag2^{-/-}γc^{-/-} mice that were engrafted with Tre-transduced human CD34⁺ hematopoietic stem cells and subsequently infected with HIV-1. The combined data demonstrated pronounced antiviral activity of Tre-recombinase, suggesting that engineered Tre enzymes may someday help to eradicate HIV-1 from the body, thereby providing a cure for AIDS.

The global HIV-1 epidemic is primarily driven by heterosexual transmission. Most new infections occur in developing countries, almost half of which are among women. Thus, the development

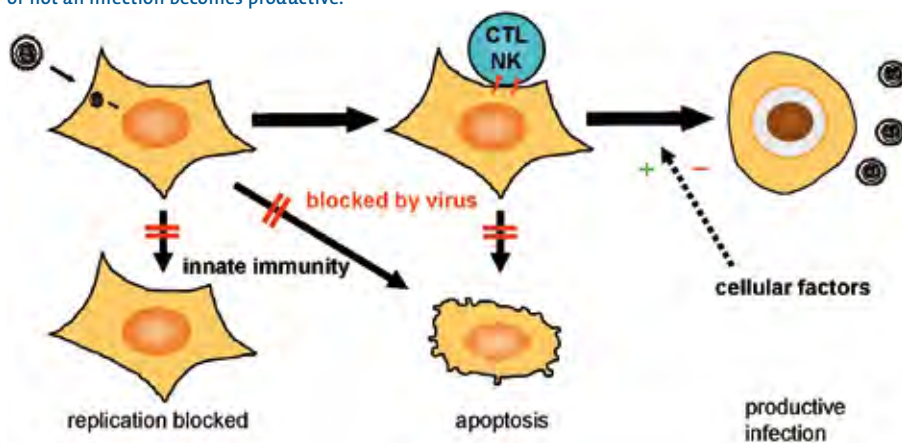
of an efficient microbicide that acts to prevent infection during sexual intercourse would be of major benefit for slowing the global spread of HIV-1. However, current clinical development of such microbicides faces various technical challenges. For example, human semen contains large amounts of peptide fragments, derived from prostatic acidic phosphatase (PAP), that form β-sheet-rich amyloid fibrils (Fig. 2). Importantly, these fibrillar structures, termed semen-derived enhancer of virus infection (SEVI), capture HIV virions and direct them to target cells for subsequent membrane-fusion. Thus, SEVI is an important infectivity factor of HIV during sexual transmission and its action appears to be detrimental to the successful development of antiretroviral microbicides. By analyzing the infectivity-enhancing properties of SEVI and human semen samples we were able to identify the first small-molecular weight SEVI inhibitor. We showed that epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the major active constituent of green tea, targets SEVI for degradation. Furthermore, EGCG inhibits SEVI activity and abrogates semen-mediated enhancement of HIV-1 infection in absence of cellular toxicity. Therefore, EGCG appears to be a promising supplement of antiretroviral microbicides to reduce sexual transmission of HIV-1.

Fully mature dendritic cells (DC) and, to a lesser extent, activated T and B cells express CD83, a surface molecule that appears to fulfil an important role in efficient T cell activation. Recently it has been shown that CD83 mRNA is transported from the nucleus to the cytoplasm by an uncommon route, involving the cellular RNA-binding protein HuR and the nuclear export receptor CRM1. Moreover, the shuttle phosphoprotein APRIL (ANP32B) has been shown to be required for HuR-mediated nucleocytoplasmic translocation of the CD83 mRNA by acting as an adaptor that links HuR and CRM1 (Fig. 3). We were able to report that casein kinase 2 (CK2) phosphorylates APRIL on residue threonine244 (Thr²⁴⁴) and demonstrated that the CK2-specific inhibitor TBB abolished CD83 expression in activated Jurkat T cells by interfering with the nucleocytoplasmic translocation of CD83 mRNA. Depletion and knock down studies demonstrated that the CK2 α' subunit is necessary for this regulation, while the CK2 α subunit seems to be dispensable. Taken together, these data significantly extend our knowledge of the complex regulation of CD83 mRNA processing and provides a novel strategy to interfere with CD83 expression, thereby potentially modulating DC function and, subsequently, DC-mediated immune responses.



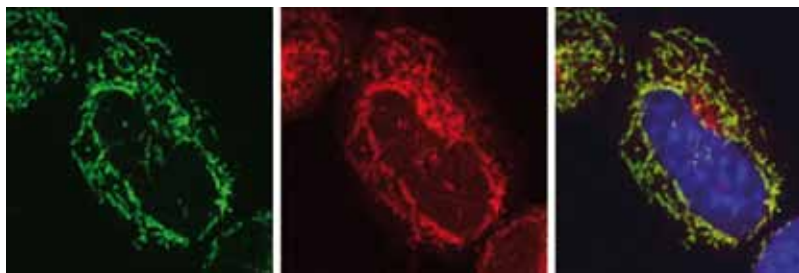
LEITUNG: Prof. Dr. Wolfram Brune **TEAMASSISTENZ/SEKRETARIAT:** Martina Hintz **WISSENSCHAFTLER:** Dr. rer. nat. Antonio Gallo, Dr. rer. nat. Christina Luig **DOKTORANDEN:** Dipl. Ing. Wiebke Handke, Dipl.-Biol. Eve Krause, M. Sc. Biochem. Sebastian Stahl, M. Sc. Patricia Fliß (extern, am RKI) **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Gabriele Warnecke, Doris Weidemann

Fig. 1: Virus infection of a cell triggers innate immune defenses that are inhibited by the virus. Cellular and viral regulatory factors determine whether or not an infection becomes productive.



Quelle: W. Brune

Fig. 2: Cytomegalovirus protein m41.1 (green) colocalizes with activated Bak (red) at mitochondria to inhibit apoptosis.



Quelle: W. Brune





Abteilung Virologie und Immunologie (seit 01.07.2010) Department Virology and Immunology

Leitung Prof. Dr. Wolfram Brune

Das Cytomegalovirus (CMV) verursacht gefährliche Infektionen bei immunsupprimierten Patienten. Außerdem kann das Virus während der Schwangerschaft auf das ungeborene Kind übertragen werden und dort bleibende Schäden anrichten. Wir untersuchen die Wechselwirkung zwischen CMV und der Immunabwehr des Wirtes. Bereits beim Eindringen des Virus in die Zelle nehmen Sensoren die Infektion wahr und aktivieren Abwehrmechanismen mit dem Ziel, die Ausbreitung des Erregers zu verhindern. Viren haben die Fähigkeit erworben, diese Abwehrmechanismen zu blockieren. Wir erforschen, wie CMV in zelluläre Abwehrmechanismen eingreift und welche der über 160 viralen Proteine dabei eine Rolle spielen. Darüber hinaus untersuchen wir die molekularen Mechanismen der viralen Spezies-Spezifität.

Human cytomegalovirus (HCMV) is an opportunistic pathogen of considerable medical importance. It causes generally mild infections in healthy people and is highly prevalent in the population. After primary infection, the virus persists in an infected individual for the rest of his life. It hides in certain cells in a state of latency, from where it reactivates occasionally and replicates to a limited degree. Primary infection and reactivation are controlled by the immune system.

The medical importance of HCMV is due to its ability to cause severe and life-threatening infections in immunocompromised patients such as transplant recipients, cancer patients, and people with AIDS. In addition, the virus can be transmitted from mother to child during pregnancy and is a leading infectious cause of congenital damage. Antiviral drug therapy is possible but associated with significant toxicity. A protective vaccine is not available.

Cytomegaloviruses replicate slowly and encode more than 170 antigenic gene products on their large genomes. Consequently, they should be an easy prey for the immune system. In spite of this, they are able to establish persistent infections, indicating a high degree of adaptation to their host. In fact, less than a third of the viral genes are essential for viral replication. Most of the remaining genes are used to manipulate the host cell, and to subvert the innate and adaptive immune responses.

Investigating the strategies, by which cytomegaloviruses block innate immunity and programmed cell death, forms the primary focus of our research interest. A second focus lies on the identification of viral and cellular factors required for cytomegalovirus replication and the molecular determinants of cell tropism and species specificity (Fig. 1).

Once a virus has entered a cell, it needs to overcome numerous hurdles to secure its replication and spread. Activation of Toll-like receptors, initiation of the interferon system, and induction of apoptosis represent different aspects of innate immunity against viral infections. Cytomegaloviruses are capable of subverting this initial line of defense in various ways that have only begun to be understood. HCMV and murine cytomegalovirus (MCMV) both possess at least three gene products, which interfere with the antiviral interferon response. Two of these HCMV and MCMV proteins are being studied in our laboratory. They prevent PKR-mediated phosphorylation of eIF2 α and subsequent shut-down of protein synthesis. Inhibiting this step of the antiviral response

is essential for the virus, as viral knockout mutants are unable to replicate.

Three cytomegalovirus proteins that inhibit premature apoptosis of infected cells were identified in our previous work. One of these proteins blocks caspase-8 activation, the others inhibit apoptosis at the mitochondrial checkpoint (Fig. 2) or block caspase-independent cell death by inhibiting RIP1-mediated signaling. As RIP1 mediates signals derived from the TNF receptor, Toll-like receptors, and intracellular sensors of dsRNA, this represents a novel viral mechanism of interfering simultaneously with numerous signaling pathways. We also showed that two of the anti-apoptotic genes are specifically required for virus replication in certain cell types (endothelial cells and macrophages) and thus function as determinants of the virus' cell tropism.

Cross-species infections are responsible for the majority of emerging and re-emerging viral diseases. However, little is known about the mechanisms that restrict viruses to a certain host species, and the factors viruses need to cross the species barrier and replicate in a different host. Cytomegaloviruses are known to be highly species specific as they replicate only in cells of their own or a closely related host species. We showed that infection of human cells with murine cytomegalovirus triggers the intrinsic apoptosis pathway involving caspase-9 activation. MCMV can break the species barrier and replicate in human cells if apoptosis is blocked by Bcl-2 or a functionally homologous protein. A single gene of HCMV encoding a mitochondrial inhibitor of apoptosis is sufficient to afford MCMV replication in human cells. Moreover, the same principle facilitates replication of the rat cytomegalovirus in human cells. Thus, induction of apoptosis serves as an innate immune defense to inhibit cross-species infections. In more recent work we have isolated an MCMV mutant that has spontaneously acquired the ability to replicate to high titers in human cells. We are currently identifying and characterizing the responsible mutations and learning how they help the virus to subvert innate immune defenses of the host cell.

Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is another herpesvirus causing disease in immunocompromised individuals. This virus is difficult to study as infected cells predominantly harbor latent genomes, and the lytic replication cycle can be activated only with low efficiency. We are currently establishing a cell culture system that affords highly efficient lytic KSHV replication. This system will be used to investigate the function of viral genes expressed during the replication cycle and to test antiviral drugs.



LEITUNG: Dr. Carol Stocking **WISSENSCHAFTLER:** Dr. rer. nat. Birte Niebuhr, Dr. rer. nat. Maike Schwieger Täger, Dr. rer. nat. Andrea Schüler
DOKTORANDEN: Dipl.-Biol. Kira Behrens, Dipl.-Chem. Katrin Schulz **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Peer Wünsche, Neele Kriebitzsch
TECHNISCHE ASSISTENTEN: Ulla Bergholz, Ursula Müller, Susanne Roscher, Marion Ziegler **PRAKTIKANTEN:** Sabrina Krebs **GÄSTE:** Dr. rer. nat. Meike Fischer, Prof. Dr. Vladimir Prassolov

Fig. 1: Retroviral vectors for experimental hematology and therapy.



Transduction of hematopoietic stem cells by γ -retroviral and lentiviral vectors is a valuable approach to dissect the multiple steps of leukemogenesis. Utilizing the “RGB” lentiviral system developed by K. Weber and B. Fehse, leukemic cells can be marked by multiple colors for rapid tracing of clonal origins. *Quelle: HPI and UKE*

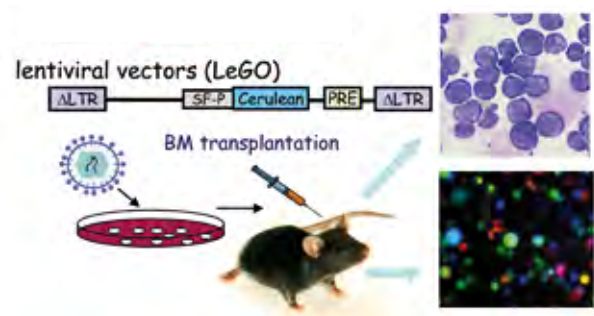
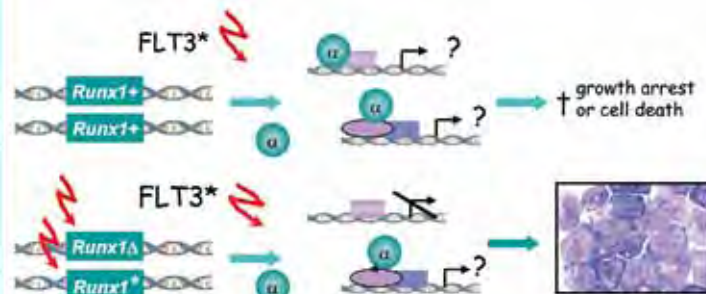
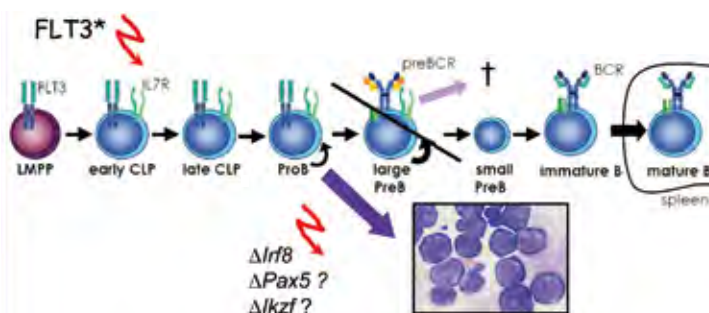


Fig. 2: Model for Acute Myeloid Leukemia, Subtype M0



Experimental mouse models have demonstrated that RUNX1 mutations that specifically disrupt DNA-binding (DBM) are not equivalent to null mutations. We propose that the selective disruption of Runx1 tumor suppressor function, which requires DNA-binding activity, but the maintenance of oncogenic function favors leukemia development. The oncogenic function is likely mediated through gene regulation by Runx1 via protein-protein interactions. Secondary mutations such as activated FLT3 are only maintained in cells where Runx1 wildtype function is ablated. *Quelle: HPI*

Fig. 3: Model for Acute proB-Lymphoblastic Leukemia



Experimental mouse models have clearly demonstrated that activated FLT3 rapidly induces a proB-ALL in mouse. Through retroviral insertional mutagenesis (RIM), genes regulating the transition from the proB to preB cell stage of differentiation are disrupted, including the Irf8 gene encoding a B-cell transcription factor. These findings correlate with recent work showing the high incidence of disruption of the IKZF and PAX5 transcription factors in patients with activated tyrosine kinases. *Quelle: HPI*



Forschungsgruppe Molekulare Pathologie Research Group Molecular Pathology

Leitung Dr. Carol Stocking

Unser Interesse an der Erforschung muriner Retroviren beruht im Wesentlichen auf zwei Eigenschaften dieser Viren:

- 1) ihrer Pathogenität, die es erlaubt molekulare Mechanismen der Leukämieentstehung zu untersuchen.
- 2) ihrer Anwendung als Vektoren für den Gentransfer im Labor und in der Klinik.

Im Fokus unserer jetzigen Arbeiten stehen Transkriptionsfaktoren (z.B. Runx1 und Ikaros), deren Gene häufig in akuten Leukämien mutiert sind. Mit Hilfe von Mausmodellen konnten wir die Bedeutung der Wechselwirkung zwischen diesen primären Mutationen und sekundären Veränderungen (wie z.B. FLT3-Aktivierung) bei der Leukämieentstehung zeigen. Diese Befunde tragen zur Entwicklung von neuen Therapieansätzen bei.

Our research focus is on retroviruses, in particular the gamma genus that includes the prototypic Murine Leukemia Virus (MuLV) family. We are interested in **1)** their pathogenicity, the study of which provides invaluable insight into leukemogenesis, and **2)** their utility as gene transfer vehicles, in both the laboratory and clinic (Fig. 1).

1) Molecular dissection of leukemogenesis

Although the etiology of the leukemia occurring in humans and in MuLV-infected mice is quite distinct, it has become increasingly apparent that the disrupted gene pathways are similar. Thus MuLVs have emerged as a valuable tool in the study of human leukemia, both as gene transfer system in cellular and mouse models, but also as insertional mutagens to identify genes that are causally linked to leukemogenesis. Our research is centered on the concept that the initiating events in leukemia (e.g. chromosomal translocations in humans, retroviral integrations in mice) i) precede the overt leukemic phenotype but are essential for maintaining the pre-leukemic stem cell population by impacting on controls that maintain self-renewal at the expense of differentiation and ii) contribute to the accumulation of secondary mutations by providing a permissive cellular environment in which additional mutations can thrive, leading to the manifestation of an acute leukemia.

An important initiating event in acute leukemia is the disruption of genes encoding transcription factors. We have identified several transcription factors in retroviral insertional mutagenesis screens that are also implicated in human leukemia. Thus a major goal of our present work is to characterize the role of these such transcription factors (e.g. Runx1 and Mef2c) in both normal hematopoiesis and leukemogenesis. Using a combination of *in vitro* and *in vivo* experiments, we have demonstrated the important role these transcription factors play in maintaining the hematopoietic/ leukemic stem cell compartment and their impact on differentiation controls in both myeloid and B-cell development. Our work currently concentrates on understanding more precisely how Runx1 regulates self-renewal and differentiation – and acts as an important tumor suppressor and oncogene in myeloid and lymphoid leukemia. Using a system in which hematopoietic stem cells are manipulated *ex vivo* using retroviral gene transduction and then transplanted into recipients, we have recently demonstrated that Runx1 proteins with mutations that disrupt binding to DNA, and which are associated with undifferentiated acute myeloid leukemia (AML-M0), have both lost important tumor suppressor activity but retained an oncogenic activity imparting increased self-renewal activity (Fig. 2). We are currently screening for the pivotal gene targets of these two Runx1 functions. In collaboration with Prof. C. Müller-Tidow (Münster), the important function of a Groucho/TLE repressor for regulating Runx1 activity in leukemogenesis has been revealed. We are also interested in the secondary events that occur to induce

an overt leukemia, which in the case of *RUNX1*-mutated leukemias is often activating mutations in tyrosine kinases (TK) – important therapeutic targets. In a mouse model for AML, we have demonstrated the synergistic action of the constitutively activated TK (e.g. FLT3) and the mutated Runx1 transcription factor. Significantly, these studies also underline the tumor suppressor activity of wild-type Runx1, in that a strong selection pressure for loss of both alleles were observed in the neoplastic cells. In a B-cell leukemia model, we could demonstrate that activated FLT3 cooperates with mutations that disrupt genes regulating B-cell development. The relevant genes could be identified with help of the retroviral integration mutagenesis (RIM). These findings mirror recent studies on patient samples of acute B-cell lymphoblastic leukemia, in which activated TK are associated with important B-cell transcription factors (Fig. 3).

2) Development of retroviral vector systems for the laboratory and clinic

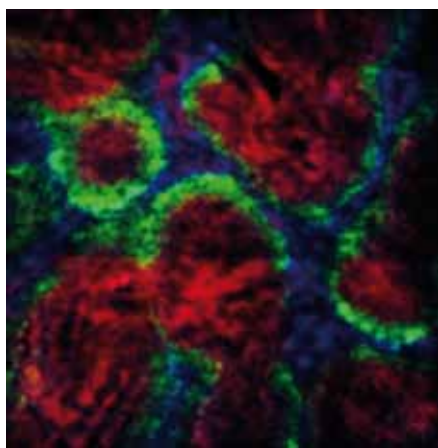
An important aspect of developing improved retroviral vector systems is a better understanding of the viral sequences that dictate cell specificity, thus increasing the flexibility and utility of the vectors. Our studies have shown that, in addition to enhancer sequences in the LTR, the *env* gene, which dictates receptor usage, is a very important determinant of pathogenicity of the virus. In collaboration with Dr. Nicole Fischer (UKE, Hamburg), the importance of viral sequence in the cell tropism of the newly discovered human exogenous retrovirus XMRV could be demonstrated. We have also extended our analysis to retroviral isolates from different mouse strains, including *Mus cervicolor*, *Mus fraugicauda*, and *Mus caroli*. Strikingly, these new isolates use different cellular receptors for cell entry than other known gamma-retrovirus isolates, providing new tools for vector systems that targets specific tissue. In collaboration with Prof. B. Fehse (UKE, Hamburg) and Prof. V. Prassolov (Moscow), we have also developed a novel lentiviral vector system that allow multicolour marking for several biological applications. We are currently using these vectors to screen for novel drugs that inhibit HIV infectivity. The use of multiple colors allow the simultaneous screening of different drug-resistant HIV variants.





LEITUNG: Dr. Dipl.-Ing. Heinrich Hohenberg **WISSENSCHAFTLER:** Dr. rer. nat. Rudolph Reimer, Dr. rer. nat. Oliver Bruns **DOKTORANDEN:** Julia Thomas-Morr **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Dennis Eggert **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Carola Schneider, Dipl.-Ing. Barbara Holstermann, Martin Warmer, Hendrik Hermann, Mika Holthaus **PRAKTIKANTEN:** Karsten Rothkegel, Sönke Inhülsen **GÄSTE:** Dr. Christoph Hamers, Dr. Frank van den Boom

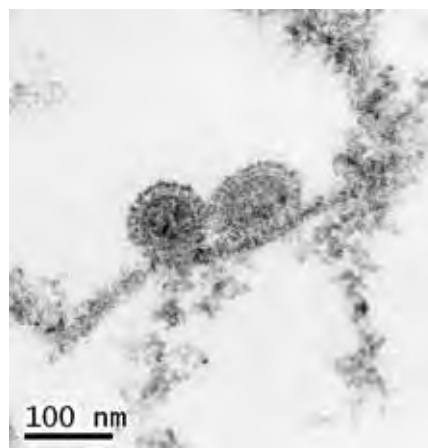
Fig. 1: Mouse spleen, nanolabelled in vivo. X-Ray fluorescence imaging at DORIS, DESY



Green:Se (Quantum Dots), Blue:Fe (Erythrocytes, red pulp), Red:K (Lymphocytes, white pulp)

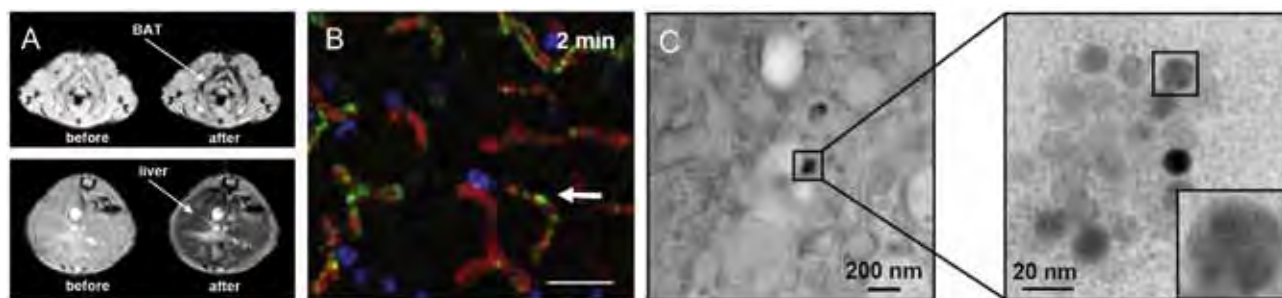
Quelle: FG EM, AG71, P11 (PETRAIII)

Fig.2: Influenza viruses inside of infected lung tissue in the TEM



Quelle: FG EM, FG Influenza Pathogenese

Fig.3: Multimodal imaging with nanoparticles



MRI image of nanolabelled mouse brown adipose tissue (BAT) and liver. B: Intravital imaging of Quantum Dot-nanosomes in mouse BAT. C: Cryo-TEM of Nanocrystals in mouse BAT

Quelle: Bartelt et al., Nat. med., (2011) 17 (2), 200-206.



Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie Research Group Electron Microscopy and Micro Technology

Leitung Dr. Heinrich Hohenberg

Mikroskopische Verfahren erlauben uns, die Mechanismen von Virusinfektionen auf verschiedenen Zeit- und Komplexitätsebenen innerhalb intakter vitaler Systeme zu erfassen. Hauptfokus unserer Arbeit ist deshalb die Darstellung und Analyse dieser Infektionsabläufe in strukturellen Zusammenhängen und über bestehende Systemgrenzen hinweg (Organismus-Organ-Gewebe-Zelle), bei gleichzeitiger Erhaltung der molekularen Strukturnetzwerke und ihrer Dynamik. Zur Erweiterung unserer bildgebenden Systemanalysen haben wir neueste klinische Imaging-Technologien (MRT,CT) integriert und nutzen zudem Synchrotronstrahlung (DESY), um bisher nicht durchstrahlbare Probenvolumina räumlich abzubilden bzw. selektierte Einzelmoleküle im submolekularen Bereich zu analysieren. Nanopartikel dienen dabei als systemübergreifende Strukturmarker.

Structural analysis of infected tissues and cells.

The combination of new methodical approaches, own technical developments and applied technologies allows us to image and analyze the structures of infected tissues and cells over a broad time and resolution scale and at different levels of complexity (organism-organ-tissue-cell level).

In order to describe and understand the complete course of virus infections and its underlying molecular interactions we analyze both, virus infection dynamics and the structural network of the interacting viral and cellular macromolecular complexes. Our basic technology for this analysis is high-end light microscopy (time-lapse, CLSM, TIRF) and electron microscopy (Environmental SEM, Cryo-Tomography) combined with nanoparticle-based labeling systems, extended by clinical non-invasive whole-body imaging and synchrotron-based x-ray imaging technology in cooperation with DESY.

Applied Nano-Technology is our bridging-technology that enables us, to produce and use macro-molecular nanoparticles and -markers, throughout measurable and detectable in all microscopy and imaging techniques, resolution and time scales mentioned here. Based on nano-particles, the exact correlation of identical labeled structures, the dynamic detection of labeled virus particles (for virus-tracking) and the location of infected tissue regions is practicable, even in very complex structures.

Constant monitoring of the intact infected systems based on high-tech light microscopy (high resolution of time and structure) allows the acquisition of imaging data of fast molecular events. Our nearly life-like preservation of the cellular fine structure and antigenicity for ultrastructural analysis is based on the fast cryofixation of the cellular dynamic and the functional intracellular processes followed by further cryoprocessing steps arresting all molecules in their vital momentum. The labeling with suitable markers guarantees the precise detection and pre-selection of cells (for electron microscopy) and infected tissue regions (for biopsy).

However, the structural analysis of viral infections based on microscopy is limited by the specimen size and volume (thickness) and the specific optical resolution. These limitations will be overcome by the integration and application of clinical imaging technologies and synchrotron sources.

In detail: a) We have increased our size-limited microscopical application spectrum by integration of medical imaging technologies (clinical non-invasive whole-body imaging based on MRT and PET) in cooperation with the university clinics. b) We have integrated the latest synchrotron-based imaging-methods in order to allow the investigation of thick tissue sections (1000 x thicker than the usual EM sections) by 3D X-ray imaging. For precise measurement of the distribution of specific elements inside of the tissue (see Fig. 1) and c) we will analyze the molecular structure of viral or cellular components by X-ray crystallography. Here we break new ground by using specific crystallisation technologies and applying ultrafast freezing techniques.

Our methodical spectrum and the applied systemic microscopy and imaging techniques allow us:

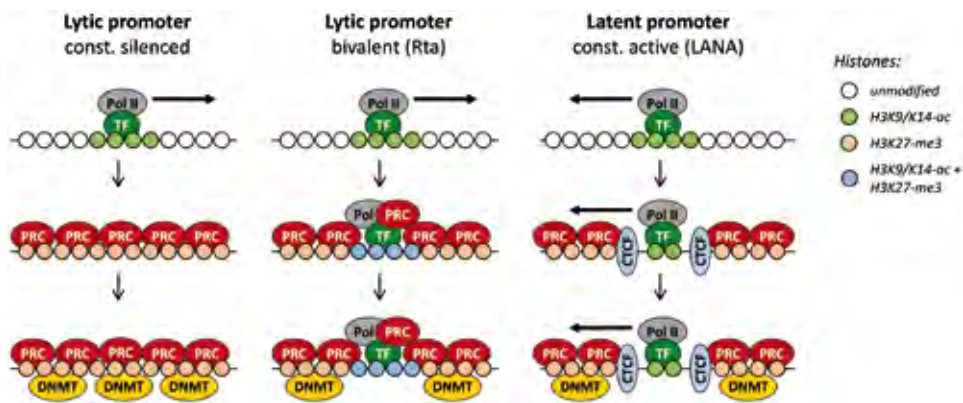
- The systemic in situ analysis of virus infections (influenza-, HIV, CMV, see figure 2) and hence the elucidation of the mechanisms of cell-virus interactions on the molecular level in complex and intact material (organotypic tissue- and 3D cell cultures, biopsies, body liquids like blood and semen).
- The imaging analysis of lipid transport mechanisms in vivo and the development and monitoring of lipid-based targeting systems (liposomes, nanosomes) and the systemic tumour imaging (applying real time intravital, LM, CLSM, ESEM, Cryo-TEM)
- The pinpoint detection and imaging of specific dynamic structures and their interaction matrices over a broad magnification and complexity range by the use of nanoparticles for clinical imaging, intravital microscopy and correlative Electron Tomography, see Fig. 3.
- The application of novel methods for intraoperative diagnostics by means of environmental scanning electron microscopy (e. g. Imaging of arteriosclerotic plaques) and imaging of frozen clinical samples (tissue sections) by X-ray fluorescence microscopy.





LEITUNG: Dr. rer. nat. Adam Grundhoff **DOKTORANDEN:** Dr. rer. nat. Thomas Christalla, Dipl.-Biochem. Nicole Walz, Dipl.-Biol. Thomas Günther, M.Sc. Biomedicine Christine Henning **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** M.Sc. Mol. Life Science Phillip Schult **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Uwe Tessmer **GÄSTE:** Dr. rer. nat. Nicole Fischer, M.Sc. Mol. Life Science Sophie Borchert

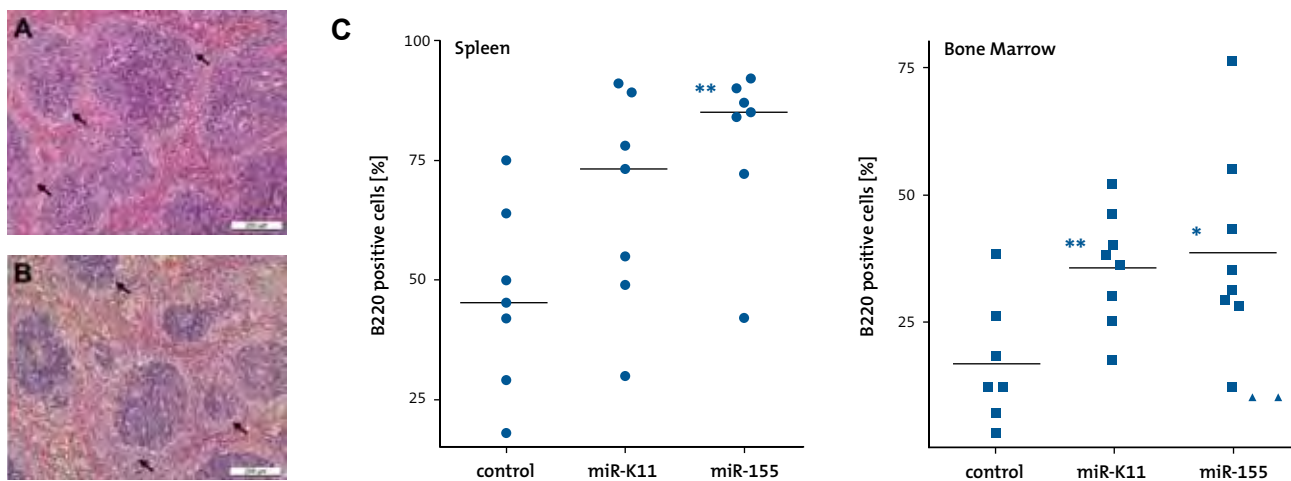
Fig.1: Model of KSHV latency establishment.



Cellular and/or viral transcription factors (TF) of hitherto unknown nature direct transcription of latent as well as lytic genes immediately after infection. Most lytic genes are rapidly and constitutively silenced by ubiquitous polycomb repressor complex (PRC) recruitment (left panel). Some lytic promoters (including that of the master lytic switch protein Rta) remain 'poised' for transcription, maintaining activating histone marks and stalled RNA polymerase II (center panel). In contrast, latency promoters (e.g. the LANA promoter) are protected by chromatin insulators such as CTCF and remain constitutively active (right panel). Recruitment of DNA methyltransferase (DNMT) activities to regions which lack activating marks but harbor PRC complexes ultimately may lead to DNA methylation and reinforcement of viral latency.

Quelle: Adam Grundhoff

miR-K12 mediates B-cell expansion.



H&E stains of spleen tissues (A and B) and FACS analysis of B220-positive cell populations in spleen and bone marrow (C) of lethally irradiated mice 6 months after transduction with retroviruses expressing GFP alone (A and columns labelled 'control' in C), or GFP as well as the KSHV-encoded miR-K11 (B and columns labelled 'miR-K11' in C), or GFP and the human miR-155 (columns labelled 'miR-155' in C). Arrows in A and B exemplarily denote marginal zones, which are generally enlarged in B relative to A.

Quelle: Adam Grundhoff / Christine Henning



Nachwuchsgruppe Zelluläre Virusabwehr Junior Group Mechanisms of Antiviral Defense

Leitung Dr. Adam Grundhoff

Wir beschäftigen uns mit dem Kaposi Sarcom-assoziierten Herpesvirus (KSHV), dem Epstein-Barr Virus (EBV) sowie dem Merkel Cell Polyomavirus (MCPyV), drei Viren die verschiedene Tumore vor allem in immunsupprimierten Menschen verursachen können. Unser Ziel ist es, die molekularen Mechanismen aufzuklären die es diesen Viren erlauben, eine chronische und/oder latente Infektion zu etablieren, und ferner zu verstehen wie diese Infektionen zur zellulären Transformation und Tumorgenese beitragen können. Unser Hauptaugenmerk gilt dabei der Rolle epigenetischer Modifikationen und viraler microRNAs während des viralen Lebenszyklus sowie virus-assoziiertes Erkrankungen.

The main focus of our research are latent infections with the human gamma-herpesviruses Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) and Epstein-Barr Virus (EBV), two viruses which cause several tumors that primarily afflict immunocompromised individuals. Our goal is to unravel the molecular mechanisms which allow these viruses to establish stable latency, and furthermore to understand how viral latency contributes to cellular transformation and tumorigenesis. In particular, we are interested in the role of epigenetic modifications and the contribution of viral microRNAs to above processes. In collaboration with groups at the University Hospital Eppendorf (UKE), we are also investigating Merkel Cell Polyomavirus (MCPyV), a recently discovered polyomavirus which may cause Merkel cell carcinoma (MCC).

Viral latency

Although establishment of viral latency is a prerequisite for long-term infection as well as tumorigenesis, little is known about the molecular mechanisms which drive this process. Using KSHV as a model system, we have performed detailed spatial and temporal analyses of epigenetic modification patterns in tumor derived cell lines as well de novo infected cells. Our study revealed several surprising facts about the early phase of viral infection:

First, we found that DNA methylation plays only a minor (if any) role during the primary establishment of viral latency. Although viral genomes ultimately adopt profound DNA methylation, the resulting patterns evolve in the course of weeks and are not observed until long after the establishment of the latent expression program. **Second**, while we observed rapid establishment of highly distinct activating histone modification patterns (e.g. acetylation of H3K9), such marks are not confined to latent promoters. Rather, a significant number of lytic gene loci attract activating histone modifications early during the infection and maintain them throughout latency, despite their transcriptional inactivity.

Third, the viral chromatin rapidly and abundantly acquires H3K27me3 marks, a polycomb repressor complex (PRC)-associated facultative heterochromatin mark commonly observed on promoters of differentiation-associated genes in embryonic stem cells. Indeed, key lytic promoters display the hallmarks of bivalent chromatin during latency, i.e. they harbour activating as well as repressive marks. As a consequence they are efficiently silenced, but at the same time remain 'poised' for expression.

Based on our findings we propose that latency is established according to the model depicted in Figure 1. We are currently working to identify those viral and/or cellular transcription factors which shape viral chromatin during the earliest phase of infection; using next generation sequencing approaches we furthermore strive to

investigate the role of virus-induced epigenetic changes of the host cell genome during tumorigenesis.

miRNAs

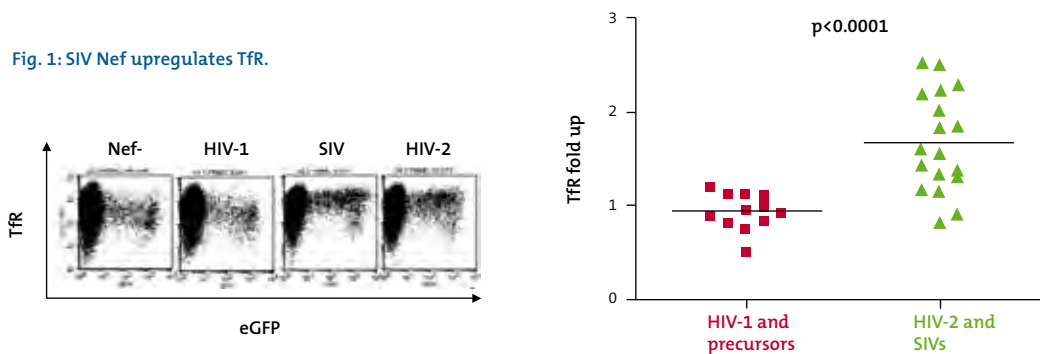
miRNAs are small, non-coding RNAs that negatively regulate gene expression on a post-transcriptional level. We and others have recently identified numerous miRNAs encoded by several members of the herpesvirus and polyomavirus families, including KSHV, EBV and MCPyV. Despite of the large number of viral miRNAs identified thus far, little is known about the precise function of these molecules during the viral lifecycle and/or virus-associated disease. We employ a combination of bioinformatic (i.e. target prediction) and experimental (e.g. cDNA profiling and RISC-IP) approaches to identify relevant targets of miRNAs encoded by KSHV, EBV and MCPyV. In addition, we are studying phylogenetically related viruses to investigate evolutionary conserved functions. Currently, we are investigating several cellular transcripts involved in the control of apoptosis, proliferation and interferon responses which we have found to be repressed in miRNA-expressing cells. In addition to above approaches, together with the group of Carol Stocking we are investigating the phenotypic consequences of ectopic expression of select viral miRNAs in mouse models. Of particular interest is miR-K11, a KSHV-encoded miRNA which shares significant seed homology with the cellular miR-155. Since miR-155 has been found to be overexpressed in many lymphomas, we hypothesize that mimicry of miR-155 by miR-K11 contributes to the pathogenesis of KSHV-associated B cell tumors. Indeed, we consistently observe expansion of B cell populations in spleen and bone marrow of lethally irradiated mice transplanted with miRNA-expressing hematopoietic stem cells. In addition, spleens of miR-K11 expressing mice harbour increased numbers of germinal centers and display enlarged marginal zones (Figure 2). Taken together, our results suggest that miR-K11 induces B cell proliferation *in vivo*; we are currently investigating whether miR-K11 and other viral latency products may cooperate to induce frank lymphoma.





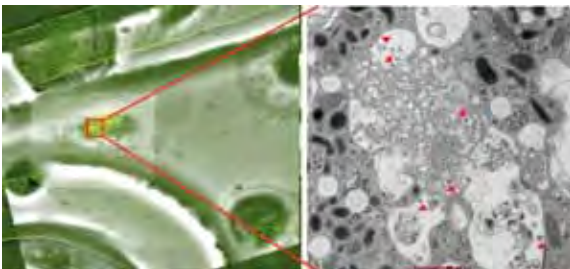
LEITUNG: Dr. rer. nat. Michael Schindler **DOKTORANDEN:** Dipl.-biotechn. Carina Banning, Dipl.-Biol. Nicole Hagen, M.Sc. mol. biol. Kristin Höhne, Dipl.-Biol. Herwig Koppensteiner **MASTER-/BACHELOR-STUDENTEN:** Kristin Höhne **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Alicja Iwanski **PRAKTIKANTEN:** Stefanie Ahrens, Christian Küpper, Anja Wiechmann **GÄSTE:** Marcos Vinicius Gondim Perreira

Fig. 1: SIV Nef upregulates Tfr.



Primary blood lymphocytes were infected with HIV-1 expressing different Nef alleles via an IRES-eGFP element. Tfr cell surface levels were determined by FACS.
Quelle: Michael Schindler

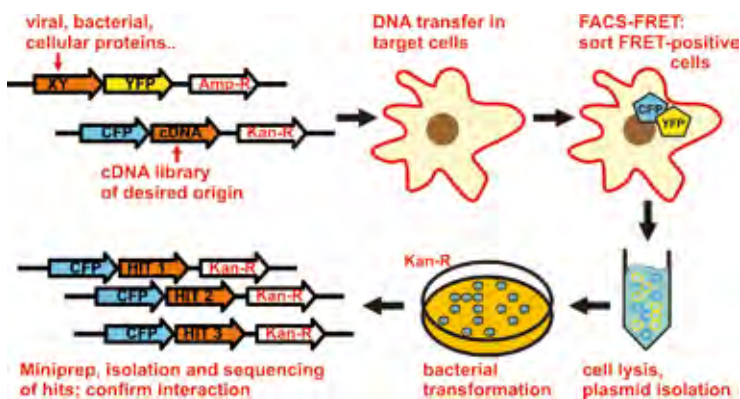
Fig. 2: HIV-1 assembles in an intracellular budding compartment in macrophages.



Macrophages infected with HIV-1 expressing GFP in the GAG protein were grown on a grid and imaged by standard fluorescence microscopy. Thus, same regions could be relocated for ultrastructural analysis via transmission electron microscopy (in cooperation with FG Elektronenmikroskopie).

Quelle: Heinrich Hohenberg, Michael Schindler

Fig. 3: Experimental layout for FRET-based high throughput screening via FACS. Quelle: Michael Schindler





Nachwuchsgruppe Virus Pathogenese Junior Group Virus Pathogenesis

Leitung Dr. Michael Schindler

Die NG Virus Pathogenese beschäftigt sich mit den Mechanismen der Krankheitsentstehung im Verlauf der HIV (humanes Immundefizienzvirus) und HCV (Hepatitis-C Virus) Infektion. Im Fokus stehen drei teilweise überlappende Fragestellungen:

(1) Die Untersuchung viraler und zellulärer Faktoren, die im Verlauf der HIV-Infektion zu unspezifischer Immunaktivierung und somit AIDS-Progression beitragen. (2) Mit modernen und innovativen Bildgebungsverfahren untersuchen wir den Zusammenbau und die Ausschleusung von HIV aus Makrophagen und HCV aus Leberzellen. (3) Wir entwickeln und applizieren neue Methoden zur Identifizierung, Analyse und Inhibition viraler Proteininteraktionen in lebenden Zellen.

Our group investigates the mechanisms involved in the pathogenesis of HIV (human immunodeficiency virus) and HCV (hepatitis-c virus) infections. We are mainly interested in three complementary topics:

(1) We assess which viral and cellular factors contribute to the high levels of unspecific immune activation in the course of HIV infection, correlating with AIDS progression.

(2) We take use of innovative imaging techniques to elucidate assembly and release of HIV from macrophages and HCV from liver cells.

(3) We establish and apply novel methods to identify, analyze and inhibit HIV and HCV protein interactions.

Iron is important for hematopoiesis and T-cell activation. Viruses also depend on cellular iron stores in order to complete various steps in the viral cycle. Iron is limiting in the synthesis of nucleotides necessary for replication. Furthermore, Tat dependent LTR-transcription, export of viral mRNAs and viral assembly are steps which involve iron as a cofactor. Thus, it is conceivable that iron chelators can inhibit HIV-1 replication *in vitro*, high levels of cellular iron are associated with increased mortality among HIV-1 infected subjects and HIV-1 has evolved mechanisms to elevate cellular iron. HIV-1 Nef has been reported to block transport of the Hfe protein to the cell surface, thereby increasing the internalization and recycling of iron-loaded Transferrin receptor (TfR). We analysed a large variety of lentiviral Nef proteins derived from pathogenic HIV-1 infections, immediate SIV precursors, as well as SIVs which are non-pathogenic in their natural hosts. Strikingly, in contrast to HIV-1 and related Nefs, those derived from non-pathogenic lentiviral infections blocked TfR-uptake and thereby iron loaded Transferrin. (Fig. 1) Further analyses revealed that inhibition of TfR uptake is an independent Nef-function and is mediated by an AP-2 binding motif present in the Nef N-terminal loop. Currently we aim to demonstrate the consequences of differential cellular iron-uptake for HIV-1 replication in primary cells and tissue. In sum, our data suggest that manipulation of cellular iron by primate lentiviruses is a determinant of AIDS progression.

Macrophages play an important role in HIV-1 transmission, pathogenesis and the establishment of latent reservoirs. Interestingly, the HIV-1 cycle in macrophages differs substantially from that in T-cells and especially the late steps comprising assembly and release are largely unclear. In order to study these dynamic processes we generated GFP-tagged HIV-1 that is able to replicate in primary macro-

phages. Live cell microscopy revealed the accumulation of GAG in intracellular bodies exerting multidirectional movement and rapid release. Correlative 3D electron microscopy demonstrated that intense GAG-accumulations represent viral particles which are located in an intracellular network. (Fig. 2) This is composed of membrane alterations and tubular vacuoles staining positive for the tetraspanin CD81. Viral proteins which are incorporated into particles or are important during HIV assembly specifically interacted with CD81. Currently we are studying the effect of CD81 knockdown on intracellular GAG localization and trafficking as well as HIV-1 production from macrophages. Our data suggest that CD81 might be a major constituent of the HIV-1 assembly platform in macrophages.

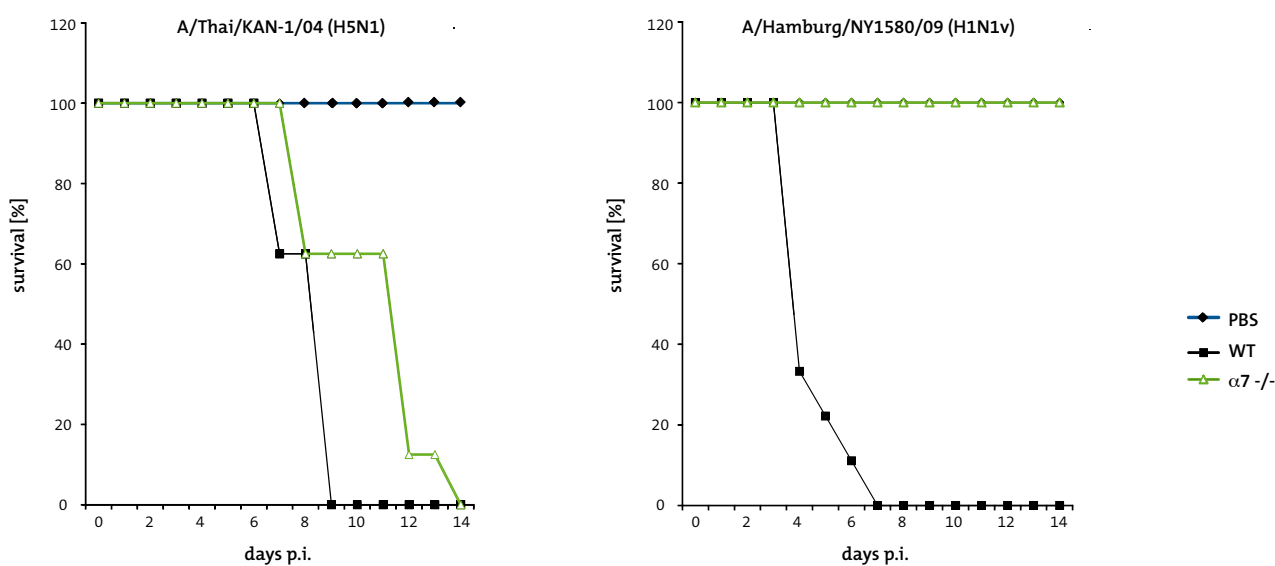
HIV-1 and HCV are global health problems. HIV-1 has caused at least 20 million deaths and more than 30 million are infected. Around 200 millions carry HCV which causes liver disease like cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Both manipulate the infected host cell to allow viral replication and immune evasion with only 10 (HCV) to 15 (HIV-1) viral proteins being expressed. We use flow FACS-based Försters resonance energy transfer (FRET) as an innovative tool to investigate viral protein interactions. FACS-FRET is non invasive, it works in any compartment of mammalian cells and can be combined with fluorescence microscopy to assess the localization of an interaction. Currently we generate the intra-protein networks of HIV-1 and HCV by testing all viral proteins for potential interactions against each other. Furthermore, we exploit FACS-FRET high throughput screening in order to identify novel protein interactions of HIV-1 and HCV and set up novel FRET-based screening methods to find compounds for their inhibition. Finally, potential new compounds can then be validated in HIV-1 and HCV infected primary cells. In sum, the ultimate goal of the project is to better understand the basic mechanisms of how HIV and HCV manipulate target host cells and to offer new therapeutic targets and drugs for intervention. (Fig. 3)





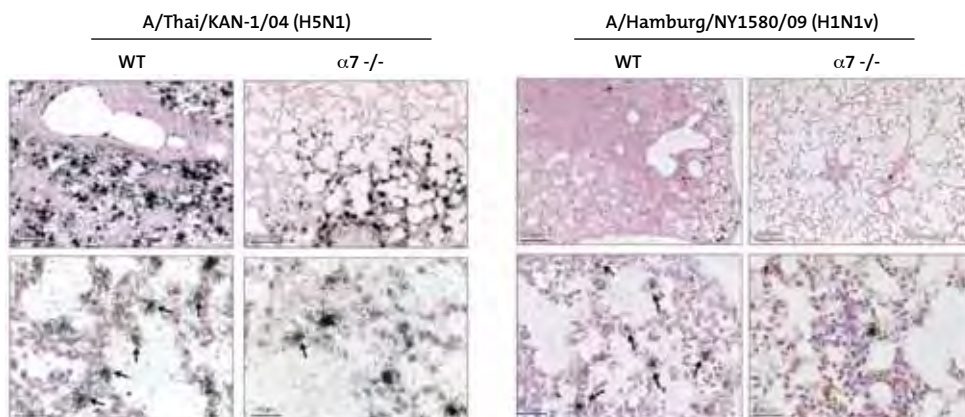
LEITUNG: Dr. rer. nat. Gülsah Gabriel **DOKTORANDEN:** Dipl.-Biol. Anna Otte, Dipl.-Biol. Swantje Thiele, Dipl.-Biol. Julia Richter, Dipl.-Biol. Ben Hudjetz, cand. med. Anne Hackenberg **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Gökhan Arman-Kalcek, Dipl. Ing. Dorothee Kampmann **GÄSTE:** Dr. Lisa Alleva, Dipl.-Biol. Volker Czudai

Fig. 1: Survival of H5N1- and H1N1v-infected wildtype and importin- α 7 knockout mice



WT and importin- α 7 knockout mice were infected with $10 \times LD_{50}$ of H5N1 or $100 \times LD_{50}$ of 2009 H1N1v influenza virus and observed for survival.

Fig.2: Cell tropism in the lung of H5N1- and H1N1v-infected wildtype and importin- α 7 knockout mice



In-situ hybridization and double labeling experiments demonstrate virus spread (upper panels) and virus RNA positive Mac-3+ macrophages in lungs (lower panels) of H5N1 and 2009 H1N1-infected WT and $\alpha 7^{-/-}$ mice.



Nachwuchsgruppe Influenza Pathogenese Junior Group Influenza Pathogenesis

Leitung Dr. Gülsah Gabriel

Influenza-A-Viren (IAV) können gelegentlich Wirtsbarrieren durchbrechen und auf andere Spezies übergehen. Beim Wirtswechsel muss die virale Polymerase durch die zelluläre Importmaschinerie in den Zellkern des neuen Wirts transportiert werden, um dort eine effiziente Virusreplikation zu gewährleisten. Die Adaptorproteine des klassischen Importwegs, die Importine ($\alpha 1$ - $\alpha 7$) sind in Vögeln und in Säugern höchst divergent. In dieser Studie konnten wir die Kernmembran als eine der Hauptbarrieren identifizieren, an die sich IAV adaptieren müssen, um sich effizient im neuen Wirt vermehren zu können.

Influenza A viruses are a threat to humans due to their ability to cross species barriers, as illustrated by the 2009 H1N1v pandemic and sporadic H5N1 transmissions. In order to transmit to new species, influenza viruses need to cross species barriers. The first barrier to be overcome is the cell membrane. Therefore, the hemagglutinin of avian influenza viruses changes receptor specificity to allow entry into human cells. In this study, we could show that the nuclear membrane is a second major barrier influenza viruses need to overcome upon adaptation to the mammalian host. Therefore, interspecies transmission requires adaptation of the viral polymerase to importin- α , a cellular protein that mediates transport into the nucleus where transcription and replication of the viral genome takes place. To ensure efficient virus transcription and replication, influenza viruses need to overcome the nuclear membrane. We could show that adaptive mutations in the polymerase subunit PB2 and the nucleocapsid protein (NP) enhance binding to importin- α , thereby promoting virus transcription and replication in the nucleus. Importin- α is a constituent of the classical nuclear import pathway. It acts as an adaptor protein which recognizes the nuclear localization signal (NLS) of the cargo protein and is transported as a ternary complex with the importin- β receptor into the nucleus. In humans and in chickens, six importin- α isoforms are known. Human and chicken importin-isoforms vary in their amino acid sequences from 82-99% identity. These data suggest that all importins show sufficient sequence divergence to potentially restrict interspecies transmission of influenza viruses. To determine whether the viral polymerase and NP discriminate between the different isoforms for nuclear import, we have analyzed replication and pathogenicity of various avian and mammalian influenza viruses, including human H5N1 and recent H1N1v isolates, in importin- α -silenced cell cultures and importin- α -knockout mice. We could show that avian influenza viruses undergo a switch in importin- α dependency upon avian-mammalian adaptation. For efficient virus replication, avian viruses depended on importin- $\alpha 3$, whereas mammalian viruses depended on importin- $\alpha 7$. These observations indicate that differences in importin- α specificity are determinants of host range highlighting the crucial role of the nuclear membrane in interspecies transmission.

The specificity of avian viruses for importin- $\alpha 3$ is of particular interest in the light of the high identity (99.9%) of this importin in avian and mammalian cells. Thus, it appears that interaction with importin- $\alpha 3$ facilitates the initial stage of interspecies transmission of avian viruses and paves the way for adaptation to the mammalian host.

Importin adaptation of the polymerase promotes not only interspecies transmission but also enhances pathogenicity.

The H5N1 isolate analyzed here contains the adaptive mutation PB2-701N supporting the view that it is at least partially adapted to humans. However, even with significantly reduced overall virus titres, yet 100% lethality, the effect of importin- $\alpha 7$ -knockout ($\alpha 7^{-/-}$) on H5N1 pathogenicity was only marginal. These observations indicate that reducing virus load in $\alpha 7^{-/-}$ animals is not sufficient to reduce H5N1-lethality and that other factors, such as aberrant immune responses are also involved and need to be considered in H5N1 therapy.

Human H1N1v infection resulted in 100% survival in $\alpha 7^{-/-}$ animals in contrast to 100% lethality in wildtype mice. Furthermore, we observed that macrophages were less, if at all, infected in $\alpha 7^{-/-}$ mice compared to WT suggesting that importin- $\alpha 7$ plays a crucial role in cell tropism.

Our findings highlight the requirement of the nuclear transport machinery component importin- $\alpha 7$ in influenza host adaptation. Clearly, further investigation is needed to understand the molecular mechanisms and the selective pressure in humans for influenza viruses to adapt to importin- $\alpha 7$.

Numerous cellular proteins have been shown to interfere with virus replication, and knockout of these genes increases, in general, host susceptibility to infection. In contrast, here we found that susceptibility of an animal can be reduced if a host factor is switched off. Importin- α -knockout mice are phenotypically indistinguishable from WT animals. Mitigation of influenza virus infection by transient down-regulation of importin- $\alpha 7$ may therefore be a strategy with therapeutic potential.





HIV-Gastgruppe / HIV-Guest Group

Leitung PD Dr. Jan van Lunzen

LEITUNG: PD Dr. med. Jan van Lunzen, Dr. med. Julian Schulze zur Wiesch **WISSENSCHAFTLER:** Dr. med Philip Hartjen **DOKTORANDEN:** Adriana Thomssen, Dalia Babikir, Sebastian Frerk, Ilona Tóth, Christoph Scheurich **TECHNISCHE ASSISTENTEN:** Silke Kummer, Verena Matzat, Kristina Colberg

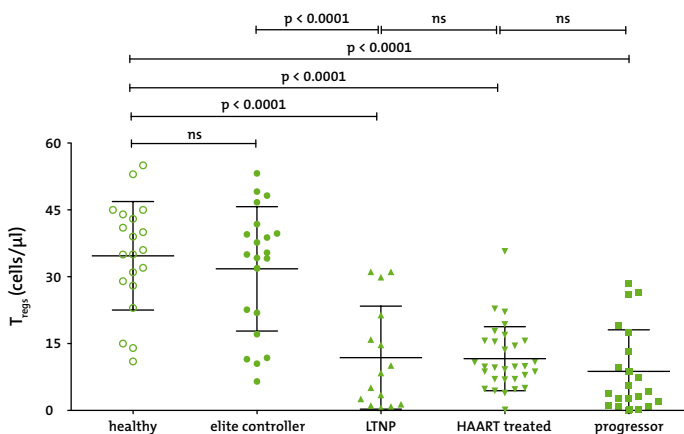
Seit 2006 forscht die HIV-Gastgruppe des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) unter Leitung von PD Dr. med. Jan van Lunzen (Leiter der Infektiologischen Ambulanz am UKE) am HPI und nutzt im Institut auch die S3-Labore für Arbeiten mit HIV. Angesiedelt ist die Gastgruppe in der Abteilung „Zellbiologie und Virologie, mit deren Forschungsschwerpunkten sie sich sehr gut ergänzt. Gemeinsame Projekte sind u.a. das Verbundprojekt „Combating Drug Resistance“ sowie Studien zur Funktion von SEVI bei HIV-Infektionen. Außerdem arbeitet die Gruppe an der Funktion von T-regulatorischen Zellen bei HIV- und HCV-Infektionen.

The guest group headed by PD Dr. Jan van Lunzen focusses on the immune regulation in chronic viral infections such as HIV and HIV/HCV co-infections. Recently it could be demonstrated that regulatory T cells (Tregs) play an important role in the immune regulation of chronic viral infections. The relative frequency of Tregs increases during HIV progression and is inversely related to CD4 counts and viral load. However, absolute numbers of Tregs are diminished in progressive HIV/AIDS patients. Moreover, the expression of CD39, an ATP modulating ectonucleotidase, on Tregs is strongly correlated with impaired HIV specific T cell responses. Blocking this pathway

partially restores T cell function in vitro and may offer new approaches to adjuvant immunomodulatory therapy of HIV infection.

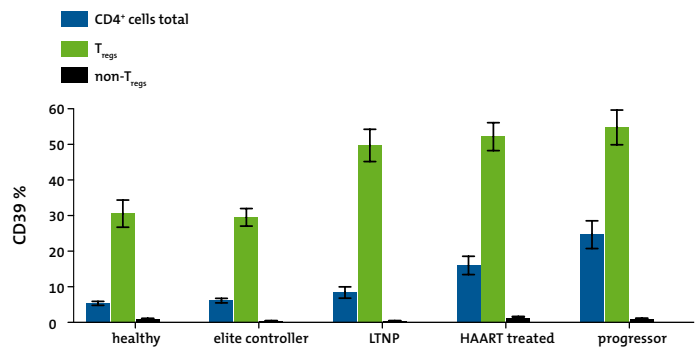
Another field of expertise is HIV gene therapy and clinical eradication protocols. There is strong synergy with the group of J. Hauber in this project demonstrating the translational aspect of the aforementioned projects. Joint grant applications, publications and research seminars including graduate students clearly represent the interdisciplinary character of this collaboration between clinical and basic science.

Fig. 1: Decrease of absolute Treg numbers with HIV disease progression



Decrease of Treg frequency (Tregs/ μ l) with HIV disease progression. Only elite controllers had Treg frequencies comparable to those of healthy controls.

Fig. 2: CD39 expression correlates with HIV disease progression



CD39 expression on Tregs positively correlated with disease progression and was expressed to a higher extent on Tregs of all HIV-infected patients regardless of the stage of the disease compared to that of healthy controls, with the exception of elite controllers.





Technologische Plattformen

Das Heinrich-Pette-Institut bietet neueste „state of the art“-Technologien, Sicherheitslabore und Tierställe der biologischen Sicherheitsstufen S2, S3/S3* sowie spezialisierte Serviceeinrichtungen, deren Ausstattung konsequent ausgebaut wird und so international kompetitive Spitzenforschung ermöglicht.

Bioinformatik

- Analyseprogramme zur Vorhersage von viralen microRNAs: VMir (Forschungsgruppe Zelluläre Virusabwehr)
- Diverse Softwareprogramme für molekularbiologische und proteinbiochemische Analysen und Anwendungen

Durchflusszytometrie/FACS

- State of the art-FACS-Canto I und II Geräte sowie präparative Arbeiten mit FACS-Aria (Verantwortlicher Großgeräte: Dipl. Ing. Arne Düsedau)

Genomics

- Analytische Agilent-Micro-Array-Plattform

Histologie

- Histologische und immunhistologische Untersuchungen tierischer und menschlicher Gewebe und Zellproben in einem spezialisierten Histologielabor, Gewebepathologie

Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie

Mit Hilfe unterschiedlicher hochauflösender elektronenmikroskopischer (EM)-Techniken wie Kryo-, Transmissions- oder Environmental Scanning-Elektronenmikroskopie werden zelluläre Vorgänge bis auf molekulare Ebene sichtbar gemacht. Ziel ist eine systemische Elektronenmikroskopie, die die Abbildung und Analyse von Lebendstrukturen bis in molekulare Größenordnungen, inklusive der punktgenauen Lokalisation von Einzelmolekülen innerhalb der intakten Biomatrix ermöglicht. Ergänzt wird die EM durch ein Spektrum lichtmikroskopischer Technologien, die molekulare Dynamik innerhalb einer Zelle (Live Cell-LM) oder sogar in Geweben (intravital-LM) in einem weiten Zeitspektrum erfassen können (Millisekunden bis Tage) und einer Superresolution-LM, die kleinste molekulare Sonden mit einer höchstsensitiven Kamera detektiert und zu einem hochauflösenden Gesamtbild verrechnet.

Licht- und elektronenmikroskopische Analysen werden durch spezielle Brückentechnologien zu einer exakt aufeinander abgestimmten morphologisch-analytischen Korrelationskette verbunden. In diese Kette sind integriert Mikrotechnologien zur gezielten Entnahme und organotypischen Weiterkultivierung von Gewebe, Cryo-Technologien und molekulare Relokalisationstechniken.

- Mikro-Organoid-Reaktoren zur Simulation und Analyse von Virusinfektionen unter in vivo-ähnlichen Bedingungen
- Immunogold-Cytochemie
- Hochauflösende Stereo-Replikatechnik zur Abbildung von Zellmembranen und deren molekularen Bestandteilen
- Replika-Immuncytochemie
- Kryotechnologien: artefaktfreies Hochdruckgefrieren, Tiefemperatur-Entwässerung und -Einbettung, Gefrier-Ultramikrotomie
- Timelapse-Mikroskopie
- Fluoreszenz-Korrelations-Spektroskopie

- Breites Spektrum an Bildanalyse und -bearbeitung (Kokolationsanalyse, High Content Fluoreszenzmikroskopie, Dekonvolution, 3D-Rekonstruktion von LM- und EM-Daten)
- Environmental Scanning Elektronenmikroskopie (ESEM) von hydrierten Geweben
- hochauflösende Rasterelektronenmikroskopie
- Kryo-Elektronentomographie zur 3D-Darstellung von Viren in Zell- und Gewebeproben

Das HPI-NIKON Applikationszentrum bietet darüber hinaus neben diversen neuen und vielfältig ausgestatteten Fluoreszenzmikroskopen „Superresolution Systems for Total Internal Reflection“ (TIRF) und „Stochastic Optical Reconstruction“ (STORM) Mikroskopie.

Tierstall

Die Tierhaltung ist von zentraler Bedeutung für die Forschungsarbeit am HPI und wird von nahezu allen Forschungsabteilungen und -gruppen, sowie Kooperationspartnern und dem Forschungsinstitut Kinderkrebs-Zentrum Hamburg genutzt. Sie wird unter „specific pathogen free“ (SPF)-Bedingungen geführt und ist für experimentelle Arbeiten der S2- und S3-Stufe eingerichtet. Die Haltung und Zucht erfolgt nach FELASA-Richtlinien unter Berücksichtigung der „3Rs“: Refinement, Replacement, Reducement.

- Zucht- und Haltungsbereich von bis zu 5000 Tieren im Jahresdurchschnitt
- zentrale Einheit mit 13 Zuchträumen und einem OP-Raum
- separater Quarantänebereich für infektiöse Tiere bestehend aus zwei Zuchträumen mit Vorräumen und einem OP-Raum, Haltung ausschließlich in IVC-Racks
- NOD/Scid Raum mit besonderen Hygieneanforderungen für immundefiziente Tiere
- Mauskolonienmanagement durch moderne Software PyRAT (Scionics – Dresden), so dass Wissenschaftler jederzeit auch außerhalb der Tierräume Zugriff auf die aktuellen Mausdaten haben
- Zucht von ca. 25 transgenen und KO-Stämmen (z.B. WAP-T, Mef2c etc), zusätzlich immundefiziente Tiere (NOD/Scid) in IVC-Racks und 4 Wildtyp-Stämme



Mitarbeiter der Tierhaltung: Matthias Timmermann, Anke Dorendorf, Beate Miksche, Ines Jambor, Hasso Münd



Kaufmännische Servicefunktionen Leitung Dr. Volker Uhl

Die Neuausrichtung des Wissenschaftsmanagements am HPI stand auch für die Kaufmännische Abteilung im Jahr 2010 im Fokus. Hierfür wurden verschiedene unterstützende Maßnahmen eingeleitet. Die Governance-Strukturen am HPI wurden umfassend neuausgerichtet, wobei insbesondere die Stellung des Wissenschaftlichen Direktors gestärkt und das Kollegium zu einem Beratungsgremium umgewandelt wurde. Weiterhin wurde der stellvertretende Wissenschaftliche Direktor zu einem stimmberechtigten Mitglied aufgewertet und der Kaufmännische Leiter durch ein Vetorecht im Vorstand gestärkt. Die Satzung des HPI musste dementsprechend in einem langwierigen Abstimmungsprozess zwischen den Zuwendungsgebern, dem Kuratorium, den Führungsgremien des Instituts und der Stiftungsbehörde umgestaltet werden.

Des Weiteren hatten die Zuwendungsgeber dem Institut für 2010 eine partielle und in 2011 eine umfassende Globalisierung der Haushaltszuweisung zugesichert. Dadurch wird die bisherige Mittelzuweisung nach feingliedrigen Haushaltstiteln aufgehoben und durch eine Globalzuweisung nach zentralen Titelgruppen abgelöst. Diese Globalzuweisung wird aber nicht nach dem Gießkannenprinzip verteilt, sondern die Höhe der Mittelzuweisung wird an Leistungsparameter geknüpft, um einen Anreiz für wissenschaftliche Leistungen zu bieten. In einem internen Abstimmungsprozess entschieden sich die leitenden Wissenschaftler für eine leistungsorientierte Mittelvergabe durch die nach den Kriterien Drittmittel, Publikationen und betreuten Studienabschlüssen die Mittelvergabe erfolgt.

Die umfassende Flexibilisierung in der Mittelvergabe erfordert aber auch eine differenziertere Berichts- und Dokumentationsverpflichtung hinsichtlich der Mittelverwendung. Daher wurde in 2010 eine Neugestaltung der Kostenrechnung vorgenommen, so dass zukünftig eine Abrechnung der Programmbereiche, Projekte und Forschungseinheiten auf Vollkostenbasis vorgenommen werden kann. Hinzu kommt, dass durch den Aufbau eines Wissenschaftsportals in 2010 und 2011 die datenbankgestützte Pflege und Dokumentation der Leistungsparameter und anderer Indikatoren der wissenschaftlichen Forschungseinheiten systematisiert wird. Zukünftig wird durch dieses Wissenschaftsportal eine größtmögliche Transparenz über den Status und die Entwicklung der wissenschaftsrelevanten Leistungsindikatoren vorhanden sein, so dass eine zeitnahe und effizientere Steuerung auch der wissenschaftlichen Ziele angestrebt wird.

Innerhalb des Einkaufsteams wurde in 2010 das Projekt der Programmierung und Implementierung eines EDV-gesteuerten Bedarfsanforderungssystems abgeschlossen, so dass der Workflow zwischen den bestellenden wissenschaftlichen Abteilungen und dem Einkaufsteam nunmehr online ohne aufwendige Bestellformulare abgewickelt werden kann.

Des Weiteren konnte in 2010 der Arbeitsschutz durch eine institutsweite Gefährdungsbeurteilung verbessert werden. Nachdem in 2009 das Amt für Arbeitsschutz die mangelnde systematische Beachtung von arbeitsschutzrelevanten Bestimmungen kritisiert hatte, ergab die Nachprüfung in 2010 eine deutliche Verbesserung des Arbeitsschutzsystems am Institut.

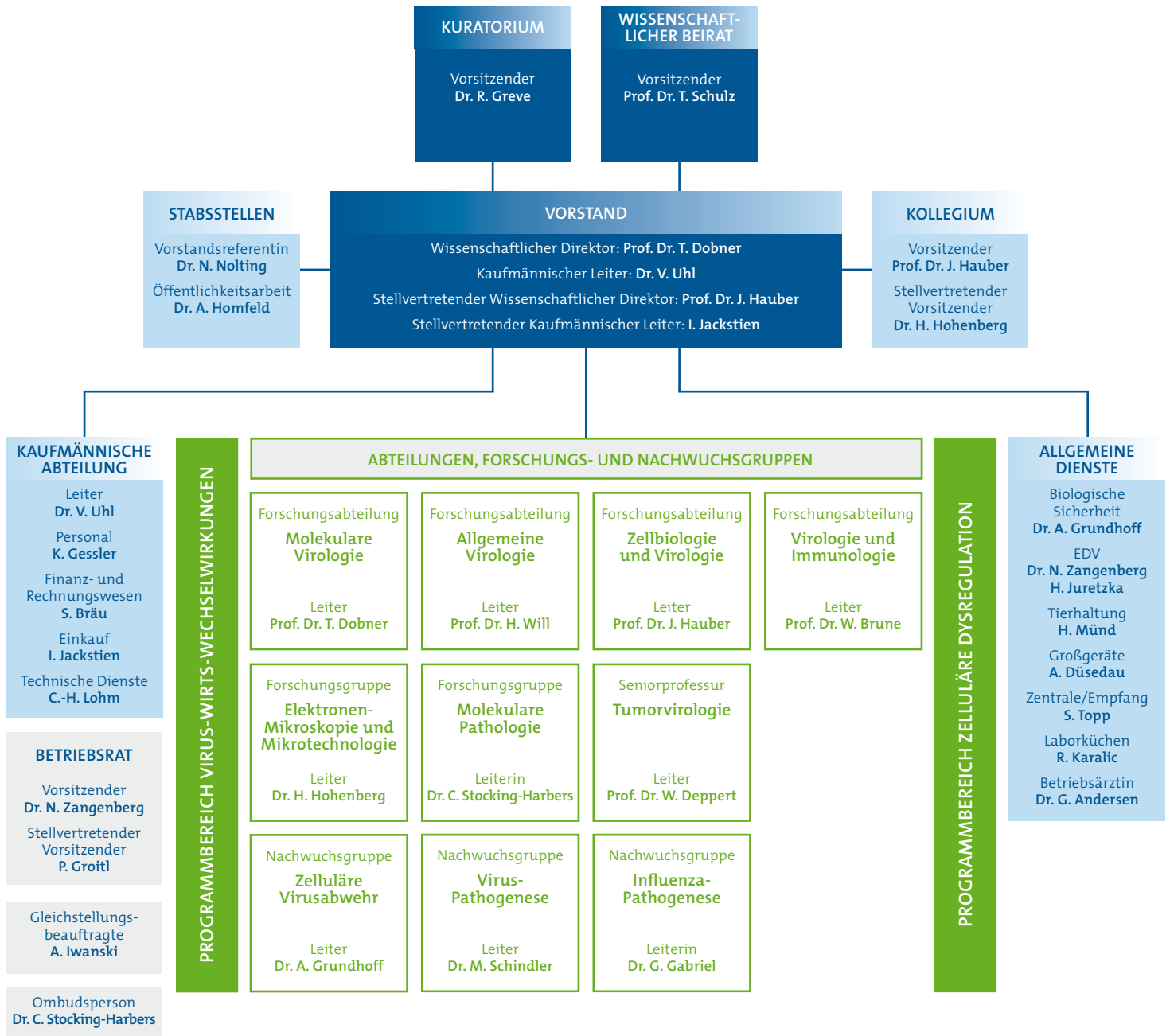
Mitarbeiter der kaufmännischen Abteilung, technischen Dienste und Laborküchen:

Dr. rer. pol. Volker Uhl (Leitung), Meike Alisch, Kerstin Baureiß, Silvia Bräu, Svetlana Dragicevic, Kristin Gessler, Ingo Gregorzewski, Michael Habenicht, Irmgard Haye, Christine Hinterreiter-Bunzel, Ingo Jackstien, Heiko Juretzka, Radica Karalic, Radmila Kiel, Brankica Krstic, Helena Kuhn, Carl-Heinz Lohm (Leitung technische Dienste), Wolfgang Möller, Maria-Christina Moreno, Monika Müller, Olaf Nehls, Petra Plarre, Anna Roose, Nina Salvia, Lilia Spanagel





Organigramm des Heinrich-Pette-Instituts





Die Organe des Heinrich-Pette-Instituts

Das Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI), ist eine Stiftung bürgerlichen Rechts und Einrichtung der Leibniz-Gemeinschaft (Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V., WGL). Auf Grund der überregionalen Bedeutung und des gesamtstaatlichen wissenschaftspolitischen Interesses werden die derzeit 87 Leibniz-Einrichtungen gemeinsam von Bund und Ländern gefördert.

HPI is a non-profit, independent research foundation belonging to the Leibniz Association (WGL). Federal funding is administered by the Federal Health Ministry and state funding by the Science and Research Authority in Hamburg.

Organe der Stiftung:

- Das Kuratorium
- Der Wissenschaftliche Beirat
- Der Vorstand
- Das Kollegium

Bodies of the foundation:

- Supervisory Board
- Scientific Advisory Board
- Board of Directors
- Scientific Council

Kuratorium _ Supervisory Board

Leitender Regierungsdirektor **Dr. Rolf Greve**, Vorsitzender
Behörde für Wissenschaft und Forschung (Hochschulamt)

Ministerialrätin **Maria Becker**, Stellvertretende Vorsitzende
Bundesministerium für Gesundheit

Dr. Ingeborg Kirchhoff
Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz, Amt für Gesundheit und Verbraucherschutz, Fachabteilung Öffentlicher Gesundheitsdienst

Dr. Bernd Winterhalter
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Regierungsdirektor **Dr. Harald Schlüter** (Vertreter der Universität Hamburg) Universität Hamburg

Prof. Dr. Michael Kramer
Bundesministerium für Gesundheit

Prof. Dr. Udo Wienand
Universität Hamburg, Biozentrum Klein Flottbek, Molekularbiologie

Prof. Dr. Nikolaus Müller-Lantzsch
Institut für Virologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

Wissenschaftlicher Beirat _ Scientific Advisory Board

Prof. Dr. med. Thomas F. Schulz, Vorsitzender
Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prof. Dr. Ulrike Protzer, Stellvertretende Vorsitzende
Institut für Virologie, TU München

Prof. Dr. Ueli Aebi
Biozentrum M.E. Müller-Institut, Universität Basel

Dr. Roger Everett
MRC Virology Unit , University of Glasgow

MD, Dr. Tristram G. Parslow
Microbial Pathogenesis, HIV Pathogenesis
Pathology and Laboratory Medicine, Emory University Hospital

Dr. Dean A. Jackson
University of Manchester, Faculty of Life Sciences,
Manchester Interdisciplinary Biocentre

Prof. Dr. Hans Wolf
Institut für med. Mikrobiologie und Hygiene, Universität
Regensburg

Vorstand _ Board of Directors

Prof. Dr. Thomas Dobner, wissenschaftlicher Direktor
Dr. Volker Uhl, kaufmännischer Leiter

Prof. Dr. Joachim Hauber,
stellvertretender wissenschaftlicher Direktor
Ingo Jackstien, stellvertretender kaufmännischer Leiter

Stabsstelle Vorstandsreferentin: **Dr. Nicole Nolting**
Stabsstelle Presse- und Öffentlichkeitsarbeit: **Dr. Angela Homfeld**



Kollegiumsversammlung _ Scientific Council

Stimmberechtigte Mitglieder:

Prof. Dr. Wolfram Brune, Abteilungsleiter
Dr. Jan Chemnitz, Vertreter wissenschaftlicher Mitarbeiter
Prof. Dr. Thomas Dobner, Abteilungsleiter
Dr. Gülsah Gabriel, Leiterin Forschungsgruppe
Peter Groitl, Vertreter wissenschaftlicher Mitarbeiter
Dr. Adam Grundhoff, Leiter Forschungsgruppe
Prof. Dr. Joachim Hauber, Vorsitzender, Abteilungsleiter
Dr. Heinrich Hohenberg, Stv. Vorsitzender, Leiter Forschungsgruppe
Ingo Jackstien, Stv. Kaufmännischer Leiter
Dr. Michael Schindler, Leiter Forschungsgruppe
Dr. Carol Stocking, Leiterin Forschungsgruppe
Uwe Tessmer, Vertreter nicht-wissenschaftlicher Mitarbeiter
Dr. Volker Uhl, Leiter kaufmännische Abteilung
Prof. Dr. Hans Will, Abteilungsleiter

Betriebsrat _ Works Council

Norbert Zangenberg (Vorsitzender)
Peter Groitl (stellvertretender Vorsitzender)
Wolfgang Bohn
Jacqueline Bukatz
Arne Düsedau
Hendrik Herrmann
Ursula Müller

Beauftragte_Representatives

Bereich	Beauftragte/r	gewählt bis
Bestrahlungsgerät LISA	Dr. Gabor Rohaly	permanent
Bibliothek	Dr. Wolfgang Bohn	permanent
Stellv.:	Martina Hintz	permanent
Biolog. Sicherheit	Dr. Adam Grundhoff	permanent
Stellv.:	Dr. Ilona Hauber	permanent
Datenschutz	Arne Düsedau	permanent
Entsorgung	Martin Warmer	permanent
Gleichstellung	Alicja Iwanski	permanent
Stellv.:	Dr. Nicole Nolting	permanent
Großgeräte	Arne Düsedau	permanent
Hygiene Beauftr. S-3	Prof. Dr. Joachim Hauber	permanent
Isotopenkoordinator	Uwe Tessmer	permanent
Stellv.:	Dr. Carol Stocking	permanent
Laserschutz	Arne Düsedau	permanent
Ombudspersonen	Dr. Carol Stocking	permanent
Stellv.:	Dr. Heinrich Hohenberg	permanent
S 3-Labor	Dr. Ilona Hauber	permanent
Seminar	Dr. Wolfgang Bohn	permanent
Sicherheit	Marc Krüger	permanent
Stellv.:	Olaf Nehls	permanent
Spülküche	Ursula Bergholz	permanent
Tierhaltung	Dr. Carol Stocking	permanent
Stellv.:	Ursula Müller	permanent
Tierschutz	Dr. Michael Bruns	permanent





Publikationen

Autor	Titel	Journal
Blackford AN , Patel RN, Forrester NA, Theil K, Groitl P, Stewart GS, Taylor AM, Morgan IM, Dobner T, Grand RJ, Turnell AS (2010)	<i>Adenovirus 12 E4orf6 inhibits ATR activation by promoting TOPBP1 degradation</i>	Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107: 12251-12256
Agrawal-Singh S , Koschmieder S, Gelsing S, Stocking C, Stehling M, Thiede C, Thoennissen NH, Köhler G, Valk PJ, Delwel R, Mills K, Bäumer N, Tickenbrock L, Hansen K, Berdel WE, Müller-Tidow C, Serve H (2010)	<i>Pim2 cooperates with PML-RAR{alpha} to induce acute myeloid leukemia in a bone marrow transplantation model</i>	Blood 115: 4507-4516
Bannas P , Graumann O, Balcerak P, Peldschus K, Kaul MG, Hohenberg H, Haag F, Adam G, Ittrich H, Koch-Nolte F (2010)	<i>Quantitative magnetic resonance imaging of enzyme activity on the cell surface: in vitro and in vivo monitoring of ADP-ribosyltransferase 2 on T cells</i>	Mol Imaging 9: 211-222
Banning C , Votteler J, Hoffmann D, Koppensteiner H, Warmer M, Reimer R, Kirchhoff F, Schubert U, Hauber J, Schindler M (2010)	<i>A Flow Cytometry-based FRET Assay to Identify and Analyse Protein-Protein Interactions in Living Cells</i>	PLoS ONE 5: e9344
Benaroch P , Billard E, Gaudin R, Schindler M, Jouve M (2010)	<i>HIV-1 assembly in macrophages</i>	Retrovirology. 7: 29
Blavid R , Kusch P, Hauber J, Eschweiler U, Sarite RS, Specht S, Deininger S, Hörauf A, Kaiser A (2010)	<i>Down-Regulation of Hypusine Biosynthesis in Plasmodium by Inhibition of S-Adenosyl-Methionine-Decarboxylase</i>	Amino Acids 38: 461-469
Buchholz F , Hauber J (2010)	<i>In Vitro Evolution and Analysis of HIV-1 LTR-Specific Recombinases</i>	Methods, in press
Chemnitz J , Turza N, Hauber I, Steinkasserer A, Hauber J (2010)	<i>The Karyopherin CRM1 is Required for Dendritic Cell Maturation</i>	Immunobiology 215: 370-379
Dayoub R , Groitl P, Dobner T, Bosserhoff AK, Schlitt HJ, Weiss TS (2010)	<i>Foxa2 (HNF-3beta) regulates expression of hepatotrophic factor ALR in liver cells</i>	Biochem Biophys Res Commun. 395: 467-470
El-Armouche A , Schwoerer AP, Neuber C, Emmons J, Biermann D, Christalla T, Grundhoff A, Eschenhagen T, Zimmermann WH and Ehmke H (2010)	<i>Common microRNA signatures in cardiac hypertrophic and atrophic remodeling induced by changes in hemodynamic load.</i>	PLoS One 5: e14263
Fischer N , Brandner J, Fuchs F, Moll I, Grundhoff A (2010)	<i>Detection of Merkel cell polyomavirus (MCPyV) in Merkel cell carcinoma cell lines: cell morphology and growth phenotype do not reflect presence of the virus</i>	Int J Cancer 126: 2133-2142
Friedrichs B , Siegel S, Reimer R, Barsoum A, Coggin J Jr, Kabelitz D, Heidorn K, Schulte C, Schmitz N, Zeis M (2010)	<i>High expression of the immature laminin receptor protein correlates with mutated IGVH status and predicts a favorable prognosis in chronic lymphocytic leukemia</i>	Leuk Res. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]
Günther T , Grundhoff A (2010)	<i>The Epigenetic Landscape of Latent Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus Genomes</i>	PLoS Pathog 6: e1000935
Hauber J (2010)	<i>Revisiting an Old Acquaintance: Role for eIF5A in Diabetes</i>	J Clin Invest, 120:2156-2170



Autor	Titel	Journal
Heinlein C, Deppert W, Braithwaite AW, Speidel D (2010)	<i>A Rapid and Optimization-Free Procedure Allows the in vivo Detection of Subtle Cell Cycle and Ploidy Alterations in tissues by Flow Cytometry</i>	Cell Cycle 9: 2584-2590
Hildebrand J, Rütze M, Walz N, Gallinat S, Wenck H, Deppert W, Grundhoff A, Knott A (2010)	<i>A comprehensive analysis of microRNA expression during human keratinocyte differentiation in vitro and in vivo</i>	J Invest Dermatology 131:20-29
Kim E, Wüstenberg R, Warnecke G, Bücker EM, Pettkus N, Speidel D, Rohde V, Schulz-Schaefer W, Deppert W, Giese A (2010)	<i>Chloroquine Activates the p53 Pathway and Induces Apoptosis in Human Glioma Cells</i>	Neuro-Oncology 12: 389-400
Liikanen I, Dias JD, Nokisalmi P, Sloniecka M, Kangasniemi L, Rajecki M, Kanerva A, Pesonen S, Ahtiainen L, Dobner T, Hemminki A (2010)	<i>Adenoviral E4orf3 and E4orf6 proteins, but not E1B55K sensitize cancer cells to radiotherapy in vivo</i>	International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 78: 1201-1209
Lion T, Kosulin K, Landlinger C, Rauch M, Preuner S, Jugovic D, Pötschger U, Lawitschka A, Peters C, Fritsch, Matthes-Martin S (2010)	<i>Monitoring of adenovirus load in stool by real-time PCR permits early detection of impending invasive infection in patients after allogeneic stem cell transplantation</i>	Leukemia 24: 706-714
Rohaly G, Korf K, Dehde S, Dornreiter I (2010)	<i>Simian Virus 40 Activates ATR-Δp53 Signaling to Override Cell Cycle and DNA Replication Control</i>	J Virol 84: 10727-10747
Schindler M, Rajan D, Banning C, Wimmer P, Koppensteiner H, Iwanski A, Specht A, Sauter D, Dobner T, Kirchhoff F (2010)	<i>Vpu serine 52 dependent counteraction of tetherin is required for HIV-1 replication in macrophages, but not in ex vivo human lymphoid tissue</i>	Retrovirology, 7:doi:10.1186/1742-4690-7-1
Schmökel J, Sauter D, Schindler M*, Leendertz FH, Bailes E, Dazza MC, Saragosti S, Bibollet-Ruche F, Peeters M, Hahn BH, Kirchhoff F (2010)	<i>The presence of a vpu gene and the lack of Nef-mediated downmodulation of T cell receptor-CD3 are not always linked in primate lentiviruses</i>	J Virol Epub 2010 Nov 10
Schreiner S, Wimmer P, Sirma H, Everett RD, Blanchette P, Groitl P, Dobner T (2010)	<i>Proteasome-dependent degradation of Daxx by the viral E1B-55K protein in human adenovirus-infected cells</i>	J Virol 84: 7029-7038
Schulze zur Wiesch J, Thomssen A, Hartjen P, Toth I, Lehmann C, Meyer-Olson D, Colberg K, Frerk S, Babikir D, Schmiedel S, Degen O, Mauss S, Rockstroh J, Staszewski S, Khaykin P, Strasak A, Lohse A, Fätkenheuer G, Hauber J, van Lunzen J (2010)	<i>Comprehensive Analysis of Frequency and Phenotype of T Regulatory Cells in HIV Infection: CD39 expression of FoxP3+ T regulatory cells correlates with progressive disease.</i>	J Virol 85: 1287-1297
Seto E, Moosmann A, Grömminger S, Walz N, Grundhoff A, Hammerschmidt W (2010)	<i>Micro RNAs of Epstein-Barr virus promote cell cycle progression and prevent apoptosis of primary human B cells</i>	PLoS Pathog 6: e1001063
Sommer G, Dittmann J, Kuehnert J, Reumann K, Schwartz PE, Will H, Coulter BJ, Smith MT, Heise T (2010)	<i>The RNA-binding protein La contributes to cell proliferation 1 and CCND1 expression</i>	Oncogene 30:434-444
Straschewski S, Warmer M, Frascaroli G, Hohenberg H, Mertens T, Winkler M (2010)	<i>Human cytomegaloviruses expressing yellow fluorescent fusion proteins--characterization and use in antiviral screening</i>	PLoS One 9: e9174



Publikationen

Autor	Titel	Journal
Surendranath V , Chusainow J, Hauber J, Buchholz F, Habermann BH (2010)	<i>SeLOX – A Locus of Recombination (lox) Site Search Tool for the Detection and Directed Evolution of Site-Specific Recombination Systems</i>	Nucleic Acids Research 38: 293-298
Tolstonog GV , Deppert W (2010)	<i>Metabolic sensing by p53: Keeping the balance between life and death</i>	PNAS 107: 13193-13194
Utz AC , Hirner H, Blatz A, Hillenbrand A, Schmidt B, Deppert W, Henne-Bruns D, Fischer D, Thal DR, Leithäuser F, Knippschild U (2010)	<i>Analysis of cell type-specific expression of CK1 epsilon in various tissues of young adult BALB/c Mice and in mammary tumors of SV40 T-Ag-transgenic mice</i>	J Histochem Cytochem 58: 1-15
Walz N , Christalla T, Tessmer U, Grundhoff A (2010)	<i>A global analysis of evolutionary conservation among known and predicted gammaherpesvirus microRNAs</i>	Virology 84: 716-728
Wegwitz F , Kluth MA, Mänz C, Otto B, Gruner K, Heinlein C, Kühl M, Warnecke G, Schumacher U, Deppert W, Tolstonog GV (2010)	<i>Tumorigenic WAP-T Mouse Mammary Carcinoma Cells: A Model for a Self-Reproducing Homeostatic Cancer Cell System</i>	PLoS ONE 5: e12103
Wimmer P , Schreiner S, Everett RD, Sirma H, Groitl P, Dobner T (2010)	<i>SUMO modification of E1B-55K oncoprotein regulates isoform-specific binding to the tumour suppressor protein PML</i>	Oncogene 29: 5511-5522
Wimmer P , Täuber B, Spruss T, Dobner T (2010)	<i>Adenovirus type 5 early encoded proteins of the E1- and E4-region induce oncogenic transformation of primary rabbit cells</i>	J Gen Virol 91: 1828-1833





Regionale und überregionale Verbünde

Leibniz Center Infection (LCI)

Die von drei norddeutschen Leibniz-Instituten der grundlagen- und klinikorientierten Infektionsforschung gegründete Allianz bündelt eine exzellente Expertise im Bereich der viralen, bakteriellen und parasitären Infektionserkrankungen und ihrer Erreger. Das LCI nutzt die fachlichen und methodischen Kompetenzen und die lokale Nähe der drei Partnerinstitute, um den wissenschaftlichen Austausch zu optimieren, interdisziplinäre Kooperationen zu fördern und so neue Synergien zu schaffen. Damit ist LCI insbesondere auch für die umliegenden universitären und außeruniversitären Einrichtungen ein wichtiger Partner in der Metropolregion Hamburg. Seit 2009 ist am LCI die Leibniz Graduate School „Modellsysteme für Infektionskrankheiten“ angesiedelt.

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI)
- Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften (FZB)
- Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI)

Centre for Structural Systems Biology (CSSB)

In einer länderübergreifenden Kooperation von Biologen, Physikern und Medizinern sollen auf dem Gelände des DESY (Hamburg) struktur- und systembiologisch Infektionserreger und Infektionsabläufe, sowie die Wechselwirkung zwischen Infektionserregern und ihren Wirten erforscht werden. Das Projekt befindet sich in der strategischen Planungsphase und wurde im Januar 2011 durch ein Bund-Länder-Abkommen gestartet. Seitens der Länder sind die Freie und Hansestadt Hamburg sowie das Land Niedersachsen beteiligt, der Bund ist durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) vertreten.

- Deutsches Elektronen-Synchrotron DESY
- EMBL, Hamburg
- Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI)
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
- Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
- Technische Universität Braunschweig
- Universität Hamburg

Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)

Das regionale Konsortium „Hamburg-Lübeck-Borstel: Global and Emerging Infections“ wird ein Standort des zukünftigen Deutschen

Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) sein. Das Heinrich-Pette-Institut gehört mit sechs weiteren Partnern zum Kern dieses Standorts und wird im Rahmen der Handlungsstränge länderübergreifend themen- und projektorientiert forschen.

Regionale Partner:

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI)
- Forschungszentrum Borstel – Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften (FZB)
- Heinrich-Pette-Institut – Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
- Universität Hamburg, MIN-Fakultät, Department für Chemie
- Universität Lübeck, Institut für Biochemie

Landesexzellenzinitiative Hamburg (LEXI)

Das Heinrich-Pette-Institut ist an zwei geförderten Projekten der Landesexzellenzinitiative beteiligt:

- Nanotechnology in Medicine (NAME), Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie in Kooperation mit Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Hamburg School for Structure and Dynamics in Infection (SDI), Forschungsgruppe Virus-Pathogenese, Forschungsgruppe Zelluläre Virusabwehr in Kooperation mit Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Nordverbund Infektionsbiologie, NORDIB

Die NORDIB ist eine überregionale strategische Initiative zur Förderung der infektiologischen Forschung in Norddeutschland.

- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI)
- Forschungszentrum Borstel, Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften (FZB)
- Hans-Knöll-Institut, Leibniz-Zentrum für Naturstoffforschung und Infektionsbiologie (HKI), Jena
- Heinrich-Pette-Institut, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI)
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)
- Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
- Technische Universität Braunschweig
- Tierärztliche Hochschule Hannover
- Universität Hamburg
- Universität Lübeck





Wissenschaftliche Partner

Abteilung Molekulare Virologie, Molecular Virology, head: Prof. Dr. T. Dobner

Prof. Dr. H. Schlüter	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Klinische Chemie
Prof. Dr. U. Schumacher	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Experimentelle Morphologie
Prof. F. Rinninger	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Innere Medizin
Dr. R. Grand	University of Birmingham, CRC Institute for Cancer Studies, UK
Dr. H. Wodrich	Université Bordeaux, Institute for molecular and cellular Microbiology, Frankreich
Dr. M. Nevels	Universität Regensburg, Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Dr. A. Heim	Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Virologie
Dr. M. Winkler	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Infektionsforschung
Prof. R. Everett	Institute for Virology, University of Glasgow, UK
Prof. Dr. Kurt Hecher	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin

Abteilung Allgemeine Virologie, General Virology, head: Prof. Dr. H. Will

Prof. Dr. J. Dahm-Daphi	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, UKE
PD Dr. K. Borgmann	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
Dr. H. P. Nasheuer	Cell Cycle Control Lab and Centre for Chromosome Biology, School of Natural Sciences, Nat. University of Ireland, Galway, Ireland
Prof. Dr. M. Cremer	LMU München, Biozentrum Martinsried
Prof. Dr. A. Winterpacht	Universitätsklinikum Erlangen, Humangenetisches Institut
Prof. Dr. J. Hengstler	Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund
Prof. Dr. A. Jauch	Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik
Prof. Dr. J. Min	Universität Toronto, Kanada
Prof. Dr. M. Kann	Universität Bordeaux, Frankreich
Prof. Dr. C. Kirchhoff	Universität Hamburg

Abt. Tumorstudiologie/Seniorprofessur Tumorstudiologie, Tumor Virology, head: Prof. Dr. W. Deppert

Prof. Dr. K. Pantel	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Tumorstudiologie
Prof. Dr. U. Schumacher	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Anatomie, Experimentelle Morphologie
Prof. Dr. C. Wagener	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinische Chemie
Prof. Dr. R. Siebert	Universität Kiel, Institut für Humangenetik
Prof. Dr. F. Alves	Universität Göttingen, Hämatologie und Onkologie
PD Dr. E. Kim	Universität Göttingen, Neurochirurgie
Prof. Dr. L. Baumbusch	Oslo University Hospital, Dept. of Genetics, Norwegen
Dr. P. Hainaut	IARC, Lyon, Frankreich
Prof. Dr. U. Galderisi	Universität Neapel, Italien
Prof. Dr. C. Hagel	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Neuropathologie

Abt. Zellbiologie und Virologie, Cell Biology and Virology, head: Prof. Dr. J. Hauber

Dr. F. Buchholz	Technische Universität Dresden
PD Dr. J. van Lunzen	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr. C. Meier	Universität Hamburg, Institut für Organische Chemie
Prof. Dr. T. Brümmerdorf	Universitätsklinikum Aachen
Prof. Dr. E. Hildt	Paul-Ehrlich-Institut, Langen
Prof. Dr. E. Wanker	Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin
Prof. Dr. A. Kaiser	Universität Köln
Prof. Dr. D. Millar	The Scripps Research Institute, La Jolla, USA
Prof. Dr. C. Baum	Medizinische Hochschule Hannover
Prof. Dr. M. Manz	Universitätsspital Zürich, Schweiz

Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie, Electron Microscopy and Micro Technology, head: Dr. H. Hohenberg

Prof. Dr. F. Scott	OHRI, Ottawa, Kanada
Dr. A. Meents	PETRA III, DESY, Hamburg
Prof. Dr. U. Schaible	Forschungszentrum Borstel
Dr. M. Zeis	Asklepios-Klinik, St. Georg, Hamburg
PD Dr. J. van Lunzen	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Dr. M. Laudien	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, HNO
PD. Dr. J. Herkel	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Medizinische Klinik und Poliklinik
PD. Dr. M. Winkler	Institut für Infektionsmedizin, Kiel

Forschungsgruppe Molekulare Pathologie, Molecular Pathology, head: Dr. C. Stocking

Prof. Dr. C. Müller-Tidow	Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik A
Prof. Dr. F. Rosenbauer	Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin
Prof. Dr. C. Baum	Medizinische Hochschule Hannover, Abt. für Experimentelle Hämatologie
Dr. J. Cammenga	Faculty of Medicine, Universität Lund, Schweden
Prof. Dr. B. Fehse	Universitätsklinikum-Hamburg-Eppendorf, Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Prof. Dr. HP Koeffler	Cancer Science Center of Singapore
Prof. Dr. W Fiedler	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik,
Dr. N. Fischer	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene
Prof. Dr. D. Tenen	Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Institutes of Medicine, Boston, USA
Prof. Dr. C. Englert	Fritz-Lipmann Institut, Leibniz-Institut für Altersforschung, Molekulare Genetik, Jena

Nachwuchsgruppe Zelluläre Virusabwehr, Mechanisms of Antiviral Defence, head: Dr. A. Grundhoff

PD Dr. N. Fischer	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Med. Mikrobiologie, Virologie und Hygiene
Prof. Dr. W. Hammerschmidt	Helmholtz Zentrum München, Institut für Klinische Molekularbiologie und Tumorgenetik
Prof. Dr. C. Sullivan	Dept. of Molecular Genetics and Microbiology, University of Texas, Austin, USA
PD Dr. A. Schepers	Helmholtz Zentrum München, Institut für Klinische Molekularbiologie und Tumorgenetik

Nachwuchsgruppe Virus-Pathogenese, Virus Pathology, head: Dr. M. Schindler

Prof. Dr. S. Pöhlmann	Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Virologie
Dr. J. Votteler	Universität Erlangen, Institut für Virologie
Dr. P. Benaroch	Institut Curie, Paris, Frankreich
Dr. G. Turk	National Reference Center for AIDS, University of Buenos Aires, Buenos Aires, C1121ABG, Argentinien
Prof. Dr. E. Arganaraz	Universität Brasilia, Brasilia, Brasilien
Prof. Dr. F. Kirchhoff	Universität Ulm, Institut für Virologie

Nachwuchsgruppe Influenza-Pathogenese, Influenza Pathology, head: Dr. G. Gabriel

Prof. Dr. G. Brownlee	University of Oxford, Sir William Dunn School of Pathology, UK
Dr. E. Fodor	University of Oxford, Sir William Dunn School of Pathology, UK
Prof. Dr. H-D. Klenk	Universität Marburg, Institut für Virologie
Prof. Dr. E. Hartmann	Universität Lübeck, Institut für Biologie
Prof. Dr. M. Bader	Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin
Prof. Dr. K. Klingel	Universitätsklinikum Tübingen, Institut für Molekulare Pathologie
Dr. S. Baumgarte	Institut für Hygiene und Umwelt, Hamburg
Dr. L. Alleva	The Australian National University, Research School of Biology, Canberra, Australien



Drittmittleinwerbung

Drittmittleinwerbungen – Third Party Funds

Im Folgenden sind aktuelle Drittmittleinwerbungen aus dem Jahr 2010 exemplarisch zusammengefasst.

EU-Projekt zur Influenza-Forschung

Die Nachwuchsgruppe Influenza-Pathogenese ist Kooperationspartner im Rahmen des neuen EU-Projektes Flu-Pharm „New drugs targeting influenza virus polymerase“. Dr. Gülsah Gabriel konnte für 42 Monate erfolgreich Gelder aus dem 7. EU-Forschungsrahmenprogramm einwerben. Insgesamt stehen 14 Partnern aus 7 Ländern 6 Mio. Euro für die Entwicklung neuer Wirkstoffe gegen die saisonale und pandemische Grippe zur Verfügung. Diese werden dringend benötigt, da zunehmend Resistenzen gegen bestehende Influenza-Medikamente auftreten. Ziel der neuen Wirkstoffe sind bestimmte Domänen der viralen Polymerase.

Förderung durch Deutsche Krebshilfe

Die Deutsche Krebshilfe hat insgesamt zwei Projekte zur Untersuchung von Brusttumoren positiv begutachtet, die sich zum einen mit zellbiologischen Befunden und zum anderen mit Untersuchungen an Mausmodellen beschäftigt. Die Gelder gehen, ebenso wie eine Zuwendung für die funktionelle Analyse von Tumorstamm-/progenitorzellen, an die Seniorprofessur „Tumorigenese“.

Förderung durch Bundesamt für Strahlenschutz

Das Bundesamt für Strahlenschutz fördert ein Wissenschaftliches Konsortium unter der Leitung der Abteilung „Allgemeine Virologie“ (Dr. Irina Dornreiter), welches sich mit der Entwicklung strahleninduzierter DNA-Schäden während bestimmter Phasen des Zellzyklus beschäftigt. Vier wissenschaftliche Partner werden hier mit insgesamt 1.4 Mio. Euro unterstützt. Für das HPI sind insbesondere Schnittstellen zur Virologischen Grundlagenforschung und den Programmbereichen des Instituts wichtig.

Deutsche Forschungsgemeinschaft und Else Kröner-Fresenius-Stiftung

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft unterstützt ein Projekt der Abteilung „Zellbiologie und Virologie“, welches sich mit der Identifikation von Zielstrukturen beschäftigt, die zur Therapie proliferativer Erkrankungen genutzt werden können. Ebenfalls an die Abteilung unter der Leitung von Prof. Joachim Hauber geht eine Förderung der Else Kröner-Fresenius-Stiftung, die Arbeiten zur möglichen Behandlung von HIV-1 Infektionen unterstützen.

Zuwendungsgeber	Titel des Projekts	Leitung am HPI
Internationale Drittmittel		
Alexander von Humboldt-Stiftung	Ramon Gonzalez Research Fellowship	Prof. Dr. T. Dobner
AstraZeneca	„Response of mutant c-Kit receptors“	Dr. C. Stocking
EU 7. Forschungsrahmenprogramm	FLU-PHARM: „New drugs targeting influenza virus polymerase“, Verbundprojekt	Dr. G. Gabriel
German-Israeli Foundation for Scientific Research and Development (GIF)	„Structural, biophysical and functional studies on mutant p53 and its interaction with DNA“, Verbundprojekt	Prof. Dr. W. Deppert
Nationale Drittmittel		
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	GO-Bio-Initiative: „Eradikation proviraler HIV-1 DNA aus Patientenzellen“, Verbundprojekt	Prof. Dr. J. Hauber
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	Förderinitiative Innovative Therapieverfahren: „Combating Drug Resistance in CML and HIV-1 Infection“/„Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie und HIV-Infektion: Analyse der Wirkungsweise von eIF-5A (TP1)“, Verbundprojekt	Prof. Dr. J. Hauber
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF); PT-DLR	„Nutzung der RNA-Interferenz zur Entwicklung neuer Behandlungsansätze für humane Leukämien“, Verbundprojekt	Dr. C. Stocking
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	Forschungsförderung Molekulare Bildgebung in der Medizin: TOMCAT (Forschungsverbund zur Entwicklung und Verbesserung von spezifischen magnetischen Nanopartikeln zur Detektion maligner Tumore), Verbundprojekt	Dr. H. Hohenberg
DFG BR 1730/3-1	„Inhibition of Programmed Cell Death by Cytomegalovirus“	Prof. Dr. W. Brune



Zuwendungsgeber	Titel des Projekts	Leitung am HPI
DFG	<i>„Role of viral miRNAs in KSHV infection and KSHV-associated disease“</i>	Dr. A. Grundhoff
DFG	<i>„Molekulare Analyse der CD83 Expression in dendritischen Zellen“</i>	Dr. J. Chemnitz
DFG; DO 424/3-1	<i>„Deciphering the molecular mechanisms of SV40-induced polyploidization“</i>	Dr. I. Dornreiter
DFG	<i>„Manipulation des zellulären Eisenhaushalts durch Lentiviren“</i>	Dr. M. Schindler
DFG	<i>„Funktionelle Analyse des eukaryotischen Initiationsfaktors 5A (eIF-5A): potenzielle Zielstruktur zur Therapie proliferativer Erkrankungen“</i>	Prof. Dr. J. Hauber
DFG	<i>„Analyse der Tumorprogression und Metastasierung in transgenen Mausmodellen für die SV40-induzierte Mammakarzinogenese“; Verbundprojekt</i>	Prof. Dr. W. Deppert Dr. G. Tolstonog
Bundesamt für Strahlenschutz (BfS)	<i>„Entwicklung strahleninduzierter DNA-Schäden während der S-Phase des Zellzyklus“; Verbundprojekt</i>	Dr. I. Dornreiter (Koordination)
Deutsche Krebshilfe	<i>Tumorstammzellverbund: „Beteiligung von Tumorstamm-/ progenitorzellen am Aufbau ihrer zellulären Umgebung und der metastatischen Nische“; Verbundprojekt</i>	Prof. Dr. W. Deppert, Dr. G. Tolstonog
Deutsche Krebshilfe	<i>„Zelluläre Latenz im Frühstadium der Mammakarzinogenese“</i>	PD Dr. W. Bohn
Deutsche Krebshilfe	<i>„A mouse model for mammary carcinogenesis for evaluation of therapeutic concepts targeting tumor cell dissemination and metastasis“</i>	Prof. Dr. W. Deppert Dr. G. Tolstonog
Deutsche Krebshilfe	<i>„Mausmodelle für Untersuchungen zu FLT3-abhängigen Signaltransferwegen und kooperierenden Onkogenen, die für die Aufrechterhaltung einer akuten Leukämie erforderlich sind“; 10 Teilprojekte in Verbundprojekt</i>	Dr. C. Stocking
Deutsche Krebshilfe 107980	<i>„Einfluss des Tumorsuppressorgens p53 auf die Regulation der Reparatur von DNA-Doppelstrangbrüchen und die Kopplung der Reparatur an den Zellzyklus“</i>	Dr. I. Dornreiter
Verein zur Förderung der Krebsforschung	<i>„Disseminated tumor cells as targets for inhibiting metastasis of epithelial tumors“ (TIME); Verbundprojekt</i>	Prof. Dr. W. Deppert
Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung	<i>„Die Bedeutung der MEF2C und MEF2D Transkriptionsfaktoren“</i>	Dr. C. Stocking
Else Kröner-Fresenius-Stiftung	<i>„Funktionelle Analyse a-retroviraler Vektoren zur Gentherapie der HIV-1 Infektion“</i>	Prof. Dr. J. Hauber
Stiftung zur Bekämpfung neuroviraler Erkrankungen (NVE)	<i>„Transformation neuroepithelialer Stammzellen durch humane Adenoviren“</i>	Prof. Dr. T. Dobner, Dr. K. Kosulin
Stiftung zur Bekämpfung neuroviraler Erkrankungen (NVE)	<i>„Die Rolle von Vpr und Vpu in der AIDS Pathogenese“</i>	Dr. M. Schindler
Innovationsstiftung der Freien und Hansestadt Hamburg	<i>„Entwicklung eines neuen Hautmodells zur Erforschung der Hautalterung“; Verbundprojekt</i>	Prof. Dr. W. Deppert
Wissenschaftsstiftung Hamburg	<i>„Nanotechnology in Medicine“ (NaMe); Verbundprojekt</i>	Dr. H. Hohenberg
Wilhelm Sander-Stiftung	<i>„Entfernung proviraler HIV-1 DNA aus infizierten Zellen“</i>	Prof. Dr. J. Hauber
Wilhelm Sander-Stiftung	<i>„Induktion genomischer Instabilität als Grundlage Virus-ermittelter Onkogenese“</i>	Prof. Dr. T. Dobner
Landesexzellenzinitiative (LEXI) SDI Graduate School, Hamburg	<i>Promotionsstipendium Nina Hagen „Charakterisierung der HCV Glykoproteine“</i>	Dr. M. Schindler
Landesexzellenzinitiative (LEXI), SDI Graduate School, Hamburg	<i>Promotionsstipendium Sophie Borchert „Merkel cell polyomavirus (MCPyV) Large T-Antigen: structural and functional characterization“</i>	Dr. A. Grundhoff, Dr. N. Fischer (UKE)
Studienstiftung dt. Volk	<i>Promotionsstipendium Peter Wimmer</i>	Prof. Dr. T. Dobner
LCI Leibniz Graduate School, Leibniz Center Infection	<i>Promotionsstipendium Herwig Koppensteiner</i>	Dr. M. Schindler
LCI Leibniz Graduate School, Leibniz Center Infection	<i>Promotionsstipendium Wilhelm Ching</i>	Prof. Dr. T. Dobner



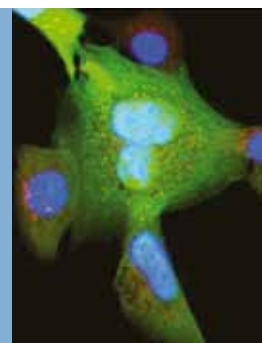
Patente & Industriekooperationen

Industriekooperationen

Name der Firma	Projekttitle	Projektleiter am HPI
AviBiopharma	<i>Evaluation of PPMOs as potential inhibitors against influenza virus replication</i>	Dr. G. Gabriel
Biomed mbH	<i>HSV-1 and HSV-2 regulatory proteins</i>	Prof. Dr. J. Hauber
Nikon	<i>Applikationszentrum Norddeutschland</i>	Dr. H. Hohenberg
Beiersdorf	<i>Entwicklung eines neuen Hautmodells zur Erforschung der Hautalterung</i>	Prof. Dr. W. Deppert

Erfindungsmeldungen und Patente

Antragsteller	Titel des Patentantrags
Prof. Dr. J. Hauber, Dr. J. Chemnitz, Dr. J. Chusainow, Dr. F. Buchholz	<i>Subtyp B spezifische Tre Rekombinasen; Tailored recombinase for recombining asymmetric target sites in a plurality of retrovirus strains (Europäische Anmeldung Nr. 100005499.8)</i>
Prof. Dr. J. Hauber, Dr. F. Buchholz, Dr. I. Hauber, Dr. A. F. Stewart, Dr. I. Sarkar	<i>Use of a tailored recombinase for the treatment of retroviral infections (diverse Anmeldungen)</i>
Prof. Dr. J. Hauber, Dr. H. Hohenberg, Dr. I. Hauber	<i>Topical formulation for preventing sexual transmission of viral infection (Europäische Anmeldung Nr. 08018659.6)</i>





Preise und Ehrungen

Dr. Michael Schindler, Leiter der Nachwuchsgruppe „Virus-Pathogenese“ wurde mit dem Postdoktoranden-Preis 2010 der Robert-Koch-Stiftung ausgezeichnet. In Zusammenarbeit mit den Deutschen Gesellschaften für Hygiene und Mikrobiologie, Immunologie und Virologie vergibt die Robert-Koch-Stiftung diesen Preis jährlich an herausragende Nachwuchswissenschaftler, die einen grundlegenden Beitrag zum besseren Verständnis der Infektionskrankheiten leisten. Dr. Schindler erhielt die Auszeichnung für seine Arbeiten auf dem Gebiet der AIDS-Pathogenese und der Evolution des HI-Virus und nahe verwandter Viren.

Dr. Michael Schindler wurde weiterhin mit dem „Young Leaders in Science Award 2010“ der Schering Stiftung ausgezeichnet. Mit diesem Ausbildungsprogramm fördert die Schering Stiftung ausgezeichnete und ausgewählte Nachwuchswissenschaftler für zukünftige Führungsaufgaben durch Kurse und Intensivseminare für Management- und Leitungsqualifikationen.

Für ihre herausragenden Publikationen wurden **Nicole Walz** (NG Grundhoff) und **Orkide Koyuncu** (ehemals Abt. Dobner, jetzt Univ. Princeton, NJ) mit dem HPI-Doktoranden-Preis 2010 ausgezeichnet. Drei HPI-Mobilitätsstipendien in Höhe von 5000 Euro wurden erfolgreich eingeworben durch **Alexander B. Stone** vom Amherst College, USA und **Marcos Gondim** von der Univ. Brasilia, Brasilien, die Forschungsaufenthalte am HPI verbrachten. **Melanie Schmid** vom HPI forschte drei Monate an der Universität des Staates Morelos in Cuernavaca, Mexiko in der Abteilung von Prof. Ramon Gonzales gearbeitet.

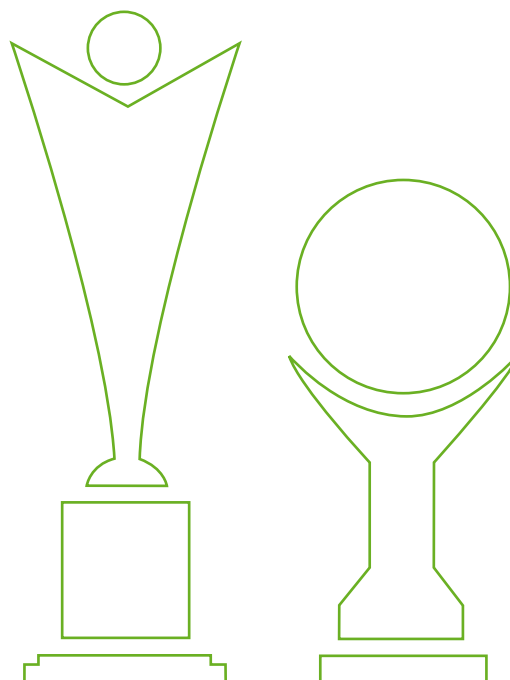
Dr. Gülsah Gabriel wurde durch die Robert-Bosch-Stiftung in das Exzellenzportal „AcademiaNet“ aufgenommen. Das Portal enthält die Profile von 500 herausragenden Wissenschaftlerinnen und wurde von der Robert-Bosch-Stiftung in Zusammenarbeit mit der Verlagsgesellschaft „Spektrum der Wissenschaft“ entwickelt.

Dr. Jan Chemnitz, **Prof. Joachim Hauber** und die Kollegen des **GO-Bio-Projektes** erhielten mit dem Gründungsvorhaben Provirex auch in der 2. Runde des Science4Life-Wettbewerbs eine Prämie.

Dr. Oliver Bruns (FG Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie) erhielt den Karl Heinz Hölzer-Promotionspreis 2010 für Interdisziplinäre Medizinische Forschung (Förderkreis des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf).



Preisträger der Robert-Koch-Stiftung 2010 (im Bild links Dr. M. Schindler)



Travel Grands und Fellowships:

- **Dr. Oliver Bruns** (FG Elektronenmikroskopie und Mikrotechnologie), EMBO Long Term Fellowship
- **Marcos Gondim** (Universität Brasilia, Brasilien), Mobilitätsstipendium 2010, Heinrich-Pette-Institut
- **Dipl. Ing. Andreas Mund** (Abt. Allgemeine Virologie), Travel grant 2010, Universität Hamburg
- **Melanie Schmid** (Abt. Molekulare Virologie), Mobilitätsstipendium 2010, Heinrich-Pette-Institut
- **Dipl.-Biochem. Tobias Schubert** (Abt. Allgemeine Virologie), Travel grant 2010, Universität Hamburg
- **Alexander B. Stone** (Amherst College, USA), Mobilitätsstipendium 2010, Heinrich-Pette-Institut



Vorträge im In- und Ausland

Carina Banning

- Universität Frankfurt Summer School 2010: *Übersichtsvortrag FACS-FRET*
- Internationaler HIV-Workshop der Belgischen Akademie der Wissenschaften, Rom: *HCV budding and assembly*

Prof. Dr. Wolfram Brune

- 35th International Herpesvirus Workshop, Salt Lake City, 24.–29.7.2010: *Murine cytomegalovirus M45 blocks Toll-like receptor and Interleukin-1 receptor-dependent NF-kappaB activation by targeting NEMO for degradation*

Dr. Oliver Bruns

- Workshop "Bring Imaging to Life", Universität Kiel: *Nanocrystals for real-time imaging of lipid metabolism in vivo*
- Department of Cell Biology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA: *Correlative in vivo imaging of nanocrystals for functional analysis of lipoprotein metabolism*
- Institut für Physikalische Chemie, Universität Hamburg: *Correlative in vivo imaging of nanocrystals for functional analysis of lipoprotein metabolism*
- Department of Human Genetics, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven Belgium: *Nanoparticles for in vivo biomedical imaging: functional analysis of lipid metabolism*
- SPIE Photonics West, San Francisco, Kalifornien, USA: *Quantum dots and superparamagnetic iron oxide nanocrystals for systematic investigations of lipoprotein metabolism by correlative in vivo imaging*

Dr. Jan Chemnitz

- Kongress "HIV im Dialog", 17.-18.09.2010, Berlin: *Eradikation proviraler HIV-1 DNA mittels Tre-Rekombinase: Ein experimentelles Update*

Wilhelm Ching

- 12th EMBL PhD symposium – From Science Fiction to Science Fact: What's next?: *The Adenovirus type 5 E1B-55K protein is phosphorylated by the alpha subunit of the protein kinase CK2*
- Joint Scientific Retreat of the "Cellular Dysregulation" and "Virus-Host Interaction", HPI 2010: *First steps in analyzing the relationship between the viral oncoprotein E1B-55K and the cellular oncoprotein Mdm2*

Prof. Dr. Wolfgang Deppert

- Guest Lecture, Research Seminars in Clinical Oncology, ETH Zürich: *Prevention of tumor outgrowth by epitope-specific immunization in a mouse model for mammary carcinogenesis*
- Frontiers in Cell Biology and Medicine, University of York: *Tumorigenic WAP-T mouse mammary carcinoma cells: a model for a self-reproducing homeostatic cancer cell system*
- Tumorstammzellverbund Halbjahrestreffen 22.1.2010: *Tumorstammzellen in WAP-T Tumoren*
- TIME-Meeting 23.2.2010: *Tumor cell dissemination in WAP-T tumors*
- Universität Kiel: *Tumorigenic WAP-T mouse mammary carcinoma cells: a model for a self-reproducing homeostatic cancer cell system*

- p53 workshop 2010, Philadelphia/USA: *LINE1 retrotransposons and the genome: a symbiotic relationship secured by p53*

Prof. Dr. Thomas Dobner

- Symposium "Advances in Infection and Cancer", Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg: *Cell transformation by human adenoviruses*
- Conference, Université Bordeaux, Frankreich: *Cell transformation by human adenoviruses*
- "Emerging Oncogenic Viruses", San Pietro in Bevagna, Italien: *The adenovirus E1B-55K protein: a multifunctional regulator of virus and cell growth*
- Medizinische Hochschule Hannover: *Adenoviruses: dual model in virus-host interactions*
- Institut für Infektionsmedizin, Kiel: *The role of PML nuclear bodies in adenovirus-mediated cell transformation*
- Universität Ulm: *Cell transformation by human adenoviruses*

Dr. Irene Dornreiter

- KBSF 1. Miniworkshop: *Regulation of HDR as a function of the cell cycle*

Patricia Fliß

- Joint Scientific Retreat "Virus Host Interaction" and "Cellular Inhibition of Toll-like receptor and Interleukin-1 receptor signaling by the cytomegalovirus M45 protein"
- Gesellschaft für Virology, Study group "Immunobiology of Viral Infections", 9th Workshop Deidesheim, 6.–8.10. 2010: *Murine cytomegalovirus M45 blocks Toll-like receptor and Interleukin-1 receptor-dependent NF-kappaB activation by targeting NEMO for degradation*
- 5th Mini-Herpesvirus Workshop Berlin, 1.10.2010: *Murine cytomegalovirus M45 blocks Toll-like receptor and Interleukin-1 receptor-dependent NF-kappaB activation by targeting NEMO for degradation*
- 4th European Congress of Virology, Cernobbio, Italien, 7.–11.04.2010: *Inhibition of Toll-like receptor and Interleukin-1 receptor signaling pathways by the murine cytomegalovirus protein M45*

Dr. Gülsah Gabriel

- GRID-Seminarreihe, Universität Giessen: *Adaptation of Influenza Viruses to the Mammalian Host: Virus-Host Interactions*
- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf: *Adaptation of Influenza Viruses to the Mammalian Host: Virus-Host Interactions*
- European Workshop on Influenza, ESWI, Belgium: *Virus Host Interactions Mediating Adaptation of Avian Influenza Virus to the Mammalian Host*
- Max-Planck Institut, Berlin: *Adaptation of Influenza Viruses to the Mammalian Host: Virus-Host Interactions*
- Universität Hannover: *Adaptation of Influenza Viruses to the Mammalian Host: Virus-Host Interactions*
- Graduiertenkolleg, Universität Giessen: *Role of the influenza virus polymerase complex in interspecies transmission*
- Universität Lübeck: *Species Barriers of Influenza A Viruses: From Birds to Man*
- Negative-Strand-RNA-Viruses Meeting: *Differential use of*

importin-alpha isoforms governs cell tropism and host adaptation of influenza virus

- Second International Influenza Meeting, Münster: *Differential use of importin-alpha isoforms governs cell tropism and host adaptation of influenza virus*

Dr. Adam Grundhoff

- Seminarreihe Virologie, Universitätskliniken des Saarlandes: *miRNAs and epigenetic modifications as determinants of Herpesvirus latency*
- XVIII. Wilsede Meeting on modern Trends in human leukemia and cancer, Wilsede: *miRNAs encoded by tumor viruses*
- 1st Ganem Symposium, University of California San Francisco, San Francisco, USA: *Epigenetic Determinants of KSHV Latency*

Anne Hackenberg

- Joint Scientific Retreat “Host Virus Interaction” and “Cellular Dysregulation” HPI 2010: *Seroprevalence of 2009 H1N1 Pandemic Influenza A Virus in Healthy Individuals and CHD Risk Groups*

Prof. Dr. Joachim Hauber

- World Congress of Virus and Infections 2010, 31.07.–3.08.2010, Busan, Korea: *Excision of HIV-1 proviral DNA using Tre-Recombinase – An experimental update*
- The 9th ICAV Symposium – International Conference on Antivirals for Neglected and Emerging Viruses, 10.–13.10.2010, Lübeck: *Inhibition of HIV-1 replication by interference with the ESCRT-I subunit Tsg101*

Dr. Helga Hofmann-Sieber

- XVIII International AIDS Conference, Wien, 18.–23.07.2010: *Excision of HIV-1 proviral DNA using Tre-Recombinase: An experimental update*

Dr. Heinrich Hohenberg

- Symposium “EM in Biological sciences”, 30.07.2010, MPI für Entwicklungsbiologie, Tübingen: *Imaging systems for systems imaging*

Marcel Krepstakies

- International Conference on Antiviral Research, 25.–28.04.2010 San Francisco: *Rational drug design – screening and synthesis of potential deoxyhypusine synthase inhibitors targeting HIV-1 replication*

Dr. Karin Kosulin

- Small DNA Tumor Virus Meeting, Madison WSC, USA: *Transformation of human neuronal progenitor cells with adenoviral genes*

Daniela Müller

- 4th European Congress of Virology 7.–11.04.2010, Cernobbio, Italien: *Identification and molecular cloning of novel adenovirus type 5 E4orf6 associated cellular proteins*
- Joint Scientific Retreat of the “Cellular Dysregulation” and “Virus-Host Interaction”, HPI 2010: *Identification and molecular cloning of novel adenovirus type 5 E4orf6 associated cellular proteins*

Andreas Mund

- 2010 Scientific Conference “Signaling to Chromatin”, Welcome Trust Genome Campus, Cambridge, UK: *SPOC1-mediated alterations of chromatin structure and impact on DNA damage response*
- Joint Scientific Retreat Retreat „Virus Host Interaction“ and „Cellular Dysregulation“, HPI 2010: *SPOC1 and its role in DNA damage response*

Dr. Claus-Henning Nagel

- 4th European Congress of Virology, 7.–11.04.2010, Cernobbio, Italy: *Excision of HIV-1 proviral DNA using Tre-Recombinase: An experimental update*

Birte Niebuhr

- Oncogene Networks in the Pathogenesis of AML, München, 11.11.2010: *Mouse Models to assess the role of Runx1 in FLT3-induced leukemia*
- 17th International Runx Workshop, Hiroshima, Japan, 11.-14.07.2010: *Pivotal role of Runx1 in B-cell specification and development*
- Joint Scientific Retreat “Virus Host Interaction” and “Cellular Dysregulation” HPI 2010: *Runx1 in B-cell development*

Anna Otte

- Joint Scientific Retreat “Virus Host Interaction” and “Cellular Dysregulation” HPI 2010: *Differential Pathogenicity of 2009 H1N1 Pandemic Influenza Strains in Mice*

Dr. Rudolph Reimer

- Microscopy&Microanalysis, Portland, Or.,USA: *Systemic View on Host-Pathogen Interactions*

Julia Richter

- Glykolipidtreffen, Forschungszentrum Borstel: *Evaluation of novel antiviral peptides against influenza virus replication in vitro*
- Glykolipidtreffen, Forschungszentrum Borstel: *Evaluation of novel antiviral peptides against secondary bacterial infection in vivo*

Dr. Gabor Rohaly

- Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 25.02.2010: *The Intra-S-Phase Checkpoint: Coordination of Repair and Replication Activity*
- Joint Scientific Retreat „Virus Host Interaction“ and „Cellular Dysfunction“, HPI 2010: *Simian Virus (SV40) activates ATR-Δp53 signaling to override cell cycle and DNA replication control*
- Joint Scientific Retreat “Virus Host Interaction” and „Cellular Dysregulation“, HPI 2010: *Simian Virus (SV40) progeny induces receptor – dependent and –independent signaling*

Dr. Michael Schindler

- Universität Gießen, Guest lecture: *FACS/FRET*
- Internationaler HIV-Workshop der Belgischen Akademie der Wissenschaften, Rom: *Iron uptake and lentiviruses*

Melanie Schmid

- Joint Scientific Retreat of the “Cellular Dysregulation” and

“Virus-Host Interaction”, HPI 2010: *Control of viral mRNA export by adenovirus regulatory proteins*

- 4th European Congress of Virology, 7.–11.04.2010, Cernobbio, Italy: *Control of viral mRNA export by adenovirus regulatory proteins*
- Small DNA Tumor Virus Meeting, Madison WSC, USA: *Control of viral mRNA export by adenovirus regulatory proteins*

Dr. Sabrina Schreiner

- Small DNA Tumor Virus Meeting, Madison WSC, USA: *Binding of the adenovirus type 5 early region 1B 55K oncoprotein to cellular Daxx promotes efficient transformation of primary rat cells*
- Scientific Retreat, Department of Biochemistry, McGill University, Canada: *The role of chromatin associated cellular factors Daxx/ATRX during Ad5 productive infection*

Tobias Schubert

- Joint Scientific Retreat „Virus Host Interaction“ and „Cellular Dysregulation“, HPI 2010: *SPOC1 mediated chromatin remodeling - Epigenetics involved in DNA repair, cancer and virus infection*
- 2010 Scientific Conference, „Signaling to Chromatin“, Cambridge, UK: *Analysis of functional domains, protein complexes and Interaction partners of SPOC1, a novel chromatin modulating protein*

Dr. Maïke Schwieger

- WT1-Meeting, Hamburg, 1.12.2010: *Wilms' tumor 1 (Wt1) in leukemia*

Dr. Timo Sieber

- Small DNA Tumor Virus Meeting, Madison WSC, USA: *The N-terminus of E1B-55K is likely to be intrinsically disordered and gives rise to a family of E1BN proteins conserved among human adenoviruses*

Sebastian Stahl

- Joint Scientific Retreat “Virus Host Interaction” and “Cellular Dysregulation” HPI 2010: *Induction and modulation of ER stress by murine Cytomegalovirus*

Dr. Carol Stocking

- DFG-Forschergruppe Suszeptibilitätsfaktoren der Tumrogenese, Universität Mainz, Prof. Kaina: *Activated FLT3 Receptor Tyrosine Kinase in Acute Leukemia*

- Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuro-pathologie: *Endogenous retroviruses*
- Medizinische Hochschule Hannover: *FLT3 Activating Mutations in Acute Leukemia*
- Cancer Science Institute of Singapore: *FLT3 Activating Mutations in Acute Leukemia*
- Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB), Singapore: *FLT3 Activating Mutations in Acute Leukemia*
- Frankfurt Symposium “Molecular Pathogenesis of Leukemia - Insights and Challenges”, 16.-18.09.2010: *The RUNX1 Transcription Factor in Acute Leukemia*
- MWF Conference on Hematopoiesis in Health and Disease, Lund University, Schweden: *RUNX1 proteins in hematopoiesis and leukemia*

Dr. Genrich Tolstonog

- Tumorstammzellverbund Halbjahrestreffen 22.01.2010: *Tumorigenic WAP-T mouse mammary carcinoma cells: a model for a self-reproducing cancer cell system*
- TIME-Meeting 2010: *WAP-SV40 transgenic mice as a model for mammary tumor initiation, tumor cell differentiation and metastasis*
- 29. Deutscher Krebskongress: *Stem cells in mammary carcinoma*
- Tumorstammzellverbund Halbjahrestreffen 7.10.2010: *WAP-T mouse mammary carcinoma cells as a model for a cancer cell system*

Dr. Volker Uhl

- 10. Internationales Puma Kolloquium, Johannes Kepler Universität Linz, 23.–25. November 2010: *Changemanagement in der Verwaltungsorganisation einer Forschungseinrichtung der Leibniz Gemeinschaft*

Peter Wimmer

- Small DNA Tumor Virus Meeting, Madison WSC, USA: *SUMO Modification of the E1B-55K oncoprotein regulates isoform specific binding to the tumor suppressor protein PML*
- Scientific Retreat, Department of Biochemistry, McGill University, Canada: *Adenoviral Early Regulatory Proteins and the Relation to PML Nuclear Bodies (PML-NBs)*
- Joint Scientific Retreat of the “Cellular Dysregulation” and “Virus-Host Interaction”, HPI: *SUMO modification of E1B-55K oncoprotein regulates isoform specific binding to the tumor suppressor protein PML*





Wissenschaftliche Veranstaltungen am HPI

Joint Scientific Retreats der Programmbereiche „Virus-Wirts-Wechselwirkung“ und „Zelluläre Dysregulation“, 5.7.2010 und 1.11.2010

Im Rahmen ganztägiger Retreats präsentierten auch 2010 die wissenschaftlichen Mitarbeiter der beiden Programmbereiche des HPI ihre Forschungsergebnisse. Dieses intensive Forum wird traditionell genutzt, um insbesondere jüngeren Nachwuchswissenschaftlern die Möglichkeit zu geben, ihre Projektdaten vorzustellen und zu diskutieren. Ergänzend zu den wöchentlichen Abteilungs- und Projektgruppen-internen Ergebniseminaren bietet das Joint Scientific Retreat damit die Möglichkeit des intensiven Erfahrungsaustauschs aller HPI-Forscher und eingeladener externer Kooperationspartner.

Strategieworkshop 2010, 17.–18.9.2010

Die Schärfung des Leitbildes und zukünftiger Forschungskonzepte standen unter anderem auf der Agenda des Strategiewerkshops 2010. Teilnehmer des Arbeitstreffens waren der Vorstand, Abteilungs- und Forschungsgruppenleiter, Vorsitzende der Aufsichtsgremien sowie Verantwortliche aus den HPI-Stabsstellen und dem Kollegium. Damit wurde ein zentrales Anliegen der unabhängigen Evaluierungskommission der Leibniz-Gemeinschaft umgesetzt. Der Workshop befasste sich mit dem HPI-Forschungsleitbild, dem Forschungskonzept, der Neugestaltung des Jahresberichts, der leistungsorientierten Mittelvergabe und zukünftigen Evaluierungskriterien der HPI-Nachwuchsgruppen.

Imaging-Workshop „Travel to new dimensions“, 9.–10.2.2010

Im Rahmen des LCI-Workshops am HPI wurden neue Methoden für „Optische Schnitte“ präsentiert. Durch den Optischen Schnitt werden Fluoreszenzsignale aus mehrschichtigen biologischen Präparaten aus den Objektebenen ober- und unterhalb des Fokus entfernt. Als Ergebnis wird ein scharfes und kontrastreiches Bild erzeugt. Der Workshop bot Wissenschaftlern, die ihr Wissen im Bereich innovativer Techniken der Lichtmikroskopie und 3D-Darstellung biologischer Präparate aktualisieren wollten, die Möglichkeit, sich in Theorie und Praxis fortzubilden. Die Veranstaltung fand in Zusammenarbeit mit der Firma Zeiss statt.

Organisation von Meetings und Chairman-Tätigkeit

- **Prof. Dr. W. Brune** 5th Mini-Herpesvirus Workshop 2010, Berlin
- **Prof. Dr. T. Dobner** Small DNA Tumor Virus Meeting 2010, Madison WSC, USA
- **Dr. I. Dornreiter** Kompetenzverbund Strahlenforschung (KVVSF), 1. Miniworkshop 2010
- **Dr. I. Dornreiter** Processing of radiation-induced DNA damage during the replicative S-phase of the cell cycle (10.05.2010, Heinrich-Pette-Institut)
- **Prof. Dr. J. Hauber** The 9th ICAV Symposium – International Conference on Antivirals for Neglected and Emerging Viruses, 10.–13.10.2010, Lübeck
- **Dr. H. Hohenberg** Travel to new dimensions – Imaging Workshop, 9.–10.02.2010
- **Dr. C. Stocking** 17th International Runx Workshop, 11.–14.07.2010, Hiroshima, Japan
- **Dr. C. Stocking** Oncogene Networks in the Pathogenesis of AML, 11.11.2010, München
- **Dr. C. Stocking** XVIII. Wilsede Meeting; Modern Trends in Human Leukemia and Cancer, 19.–23.06.2010, Wilsede
- **Dr. C. Stocking** WT1: Tumor Suppressor or Oncogene, 1.12.2010, Hamburg





Seminarreihe am HPI

Dezember

02. Dezember 2010

Dr. Anja Ehrhardt (Dept. of Virology, Max von Pettenkofer-Institut, LMU München)
Novel Genetically Modified Adenoviruses and their Therapeutic Applications

November

25. November 2010

Prof. Dr. Thomas Baumert (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Université Strasbourg, Laboratoire de Virologie)
Hepatitis C Virus Entry – Molecular Biology and Clinical Impact

18. November 2010

Dr. Florian Kühnel (Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Endokrinologie, Medizinische Hochschule Hannover)
Promoting Antitumoral Immunity - an Unexpected Therapeutic Potential of Adenoviral Oncolysis

10. November 2010

Prof. Dr. Roel van Driel (University of Amsterdam and Netherlands, Institute for Systems Biology)
The Choreography of DNA Repair Proteins as a Paradigm

4. November 2010

Prof. Dr. Karin Mölling (Institute of Medical Microbiology, Zurich, Switzerland)
Driving HIV into Suicide by Targeting the RNase H

Oktober

28. Oktober 2010

Prof. Dr. Eric Hunter (Georgia Research Alliance Eminent Scholar, Emory Vaccine Center, Atlanta, USA)
Heterosexual Transmission of Subtype C

HIV-1- Genetic Bottlenecks and Immune-driven Diversification

21. Oktober 2010

Prof. Dr. Stefan Kunz (Institute of Microbiology, University Hospital Center and University of Lausanne, Switzerland)
Human Pathogenic Arenaviruses: Virus-Host Cell Interactions and Development of Novel Anti-Viral Strategies

14. Oktober 2010

Dr. Peter Sommer (Institut Pasteur Korea, Dept. of Biology, Cell Biology of Retroviruses Unit, Bundang-gu, Seongnam-si Gyeonggi-do, Republic of Korea)
Systematic Identification of Novel HIV Host Factors by Chemical and Functional Genomics

5. Oktober 2010

Prof. Dr. Andre Franke (Institute for Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University, Kiel)
Bringing Whole Genome Sequencing to the Clinical Practice

September

30. September 2010

Prof. Dr. Clemens Schmitt (Hematology, Oncology and Tumor Immunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin (CVK) and Max-Delbrück-Center for Molecular Medicine, Berlin)
Senescent Barriers and Liabilities in Cancer

28. September 2010

Dr. Kay Grünewald (OPIC - Oxford Particle Imaging Centre, The Division of Structural Biology, The Wellcome Trust Centre for Human Genetics, UK)
Structural Cell Biology of Virus Infection Revealed by Cryo Electron Tomography and Complementary Approaches

14. September 2010

Prof. Dr. Wolfgang Hammerschmidt (Dept. of Gene Vectors, Helmholtz Center Munich, German Research Center for Environmental Health (GmbH) Hämatologikum)
Epstein-Barr Virus is Crafty with DNA Methylation in Latency

3. September 2010

Dr. Anneke Funk (Centre for Infectious Disease Research, School of Chemistry and Molecular Biosciences, University of Queensland, Brisbane, Australia)
Generation and function of subgenomic flavivirus RNA

2. September 2010

Dr. Jacomine Krijnse-Locker (University of Heidelberg, Dept. of Infectious Diseases & Core Facility Electron Microscopy)
Electron Microscopy Analysis of Virus Assembly

August

26. August 2010

Prof. Dr. Stefan Pöhlmann (Hannover Medical School, Institute of Virology)
Strategies to Inhibit HIV Assembly and Release

18. August 2010

Dr. Tilmann Buerckstuemmer (CeMM Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna)
Functional Proteomic Approaches to Map Signal Transduction Pathways in Mammalian Cells

Juli

8. Juli 2010

Prof. Dr. Beate Sodeik (Institut für Virologie, Medizinische Hochschule Hannover)
Herpes Simplex Virus – a Hitch Hiker's Guide Through the Cell: Viral Stop-and-Go Along



Microtubules to the Nuclear Pore Complex

1. Juli 2010

Dr. Julia Tree (Health Protection Agency, Centre for Emergency Preparedness and Response Porton Down, Salisbury, UK)
The Use of Microarray Technology for the Analysis of the Host Response - Applications in TB and Influenza Research

Juni

29. Juni 2010

Prof. Dr. Mikael Sigvardsson (Dept. for Biomedicine and Surgery, Linköping University, Sweden)
Shaping up a Lineage – Lessons from B Lymphopoiesis

24. Juni 2010

PD Dr. Dirk Nettelbeck (Deutsches Krebsforschungszentrum, Helmholtz-Hochschul-Nachwuchsgruppe, Heidelberg)
Engineering Oncolytic Adenoviruses for Targeted and Multimodal Cancer Therapy

17. Juni 2010

Prof. Dr. Stephan Günther (Dept. Virology, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg)
Functional Analysis of Lassa Virus using the Replicon System

8. Juni 2010

Prof. Dr. Christopher S. Sullivan (Dept. of Molecular Genetics and Microbiology, The University of Texas at Austin, USA)
The Role of RNAi Interference and MicroRNAs during Viral Infection of Mammalian Cells

3. Juni 2010

Prof. Dr. Christopher Baum (Abt. Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover)
Transient and Permanent Modification of Stem Cells by Retrovirus-based Vectors

Mai

27. Mai 2010

Prof. Dr. Heribert Hofer (Leibniz-Institut für Zoo & Wildtierforschung (IZW), Berlin)
Evolutionary Epidemiology and Virulence of Viruses of East African Carnivores

20. Mai 2010

Prof. Dr. Heike Pahl (Universitätsklinikum Freiburg)
Overexpression of Transcription Factor NF-E2 in vivo: A Novel Model for Myeloproliferative Neoplasms

17. Mai 2010

Dr. Tamar Kleinberger (B. Rappaport Faculty of Medicine, Dept. of Molecular Microbiology, Haifa, Israel)
Induction of Non-Classical, Cancer Cell-Specific Apoptosis by the Adenovirus E4orf4 Protein

6. Mai 2010

Prof. Dr. Oliver T. Fackler (Dept. of Infectious Diseases, University Hospital Heidelberg)
T Lymphocyte Trafficking in HIV-1 Infection

4. Mai 2010

Prof. Dr. Leendert H.J. Looijenga (Department of Pathology, Erasmus MC-University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands)
(Epi)genetic Regulation of Pluripotency

April

29. April 2010

Prof. Dr. Matthias Geyer (AG Molecular Mechanisms of Viral Pathogenesis, Max Planck Institute of Molecular Physiology, Dortmund)
How Tat and Nef Interact with Host Cell Proteins and Membranes

22. April 2010

Dr. Arne Schneidewind (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Experimentelle Infektiologie, Universitätsklinikum Regensburg)
Protective Host Factors in HIV-Infection

1. April 2010

Dr. Lisa Alleva (Division of Biomedical Science & Biochemistry, Research School of Biology, College of Medicine, Biology and Environment, The Australian National University, Canberra, Australia)
Natural agents and common pharmaceuticals as potential immunomodulatory treatments for severe influenza

März

25. März 2010

Prof. Dr. Manuel Grez (Georg-Speyer-Haus, Frankfurt)
Gene Therapy for Chronic Granulomatous Disease: The past and the future

Februar

25. Februar 2010

Dr. Elena Puccetti (Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung, Marburg)
Molecular Targeting of Leukemia associated High Molecular Weight Complexes

18. Februar 2010

Prof. Dr. Erich Wanker (Max-Delbrück Zentrum für Molekulare Medizin (MDC), Abt. Neuroproteomics, Berlin)
Chemical chaperones are potent modulators of protein misfolding pathways

4. Februar 2010

Dr. Jens Bohne (Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Virologie, Cell & Virus Genetics Lab)
Nuclear events in retroviral gene expression





Lehrtätigkeit

Prof. Dr. T. Dobner

- Aktuelle Themen der Biologie, Vorlesung, MIN Fakultät, Universität Hamburg
- Wahlpflicht Modul MSc, Aktuelle Themen der Virologie und Zellbiologie, MIN Fakultät, Universität Hamburg
- Abschlußmodul (Projektstudie und Bachelorarbeit), MIN Fakultät, Universität Hamburg
- Fallstudie ABK III, Methoden der Virologie; Universität Hamburg

Dr. G. Gabriel

- Praktikum „Modul Bsc/Masters“, Fachbereich Biologie, Universität Hamburg
- Ringvorlesung „Spezielle Virologie“ MSc-Studiengang Molecular Life Science, MIN-Fakultät, Universität Hamburg
- Vorlesung „Influenza Virologie“, LCI-Graduate School, Hamburg

Dr. A. Grundhoff

- Aufbaustudiengang Molekularbiologie, Vorlesung, „RNAi“, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Universität Hamburg
- MSc-Studiengang Molecular Life Sciences, Ringvorlesung „Spezielle Virologie“, Vorlesung „DNA Tumoviren: Herpes- und Polyomaviren“, Vorlesung „RNAi: Antivirale Funktionen und Subversion durch Viren“, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Prof. Dr. J. Hauber

- Seminar: Research Highlights in Molecular Virology, Universität Hamburg
- Seminar: Experimental Approaches to Virology, Universität Hamburg
- Vorlesung: Experimentelle Therapie bei der HIV-Infektion, Ringvorlesung „Spezielle Virologie“ MSc-Studiengang Molecular Life Science, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Dr. R. Reimer

- „Bildgebende Verfahren in der Virologie“, Ringvorlesung „Spezielle Virologie“ MSc-Studiengang Molecular Life Science, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Dr. M. Schindler

- Ringvorlesung „Spezielle Virologie“ MSc-Studiengang Molecular Life Science, MIN-Fakultät, Universität Hamburg
- Seminar „FACS-FRET“, SDI Graduate School Heinrich-Pette-Institut/Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Vorlesung „Entstehung, Evolution und Pathogenese von HIV/AIDS“, LCI Graduate School, Hamburg

Dr. C. Stocking

- Ringvorlesung „Spezielle Virologie“ MSc-Studiengang Molecular Life Science, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Dr. V. Uhl

- Finanzmanagement SS 2010, Studiengang Hochschul- und Wissenschaftsmanagement, Hochschule Osnabrück

Prof. Dr. H. Will

- Ringvorlesung „Spezielle Virologie“ MSc-Studiengang Molecular Life Science, MIN-Fakultät, Universität Hamburg
- Seminar „Molecular Cell Biology“, Heinrich-Pette-Institut, Hamburg
- Seminar „Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten“ Heinrich-Pette-Institut, Hamburg



HPI Doktorandensprecher: Carina Banning und Timo Quante



Habilitationen, Dissertationen, Diplomarbeiten, Master- und Bachelorarbeiten

Bachelorarbeiten

Björn Diercks: „Identifizierung neuer Substrate des adenoviralen E1B-55K/E4orf6 E3-Ubiquitin-Ligase-Komplexes“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Miriam Krusch: „SV40 induzierte Tumorigenese: G2-Zellen als Stammzellsystem zur Untersuchung der Mammakarzinogenese“, Studiengang Molekulare Biologie, Fachhochschule Gelsenkirchen, Fachbereich für Angewandte Naturwissenschaften, Standort Recklinghausen

Sarah Moser: „Protein Structure Predictions of the Adenovirus Type 5 E1B-55K Protein: a β -barrel fold correlates with known structural and functional data“, Abteilung Naturwissenschaftliche Technik, Biotechnologie/Bioinformatik, FH Emden/Leer

Susanne Schick: „Transformation neuroepithelialer Stammzellen durch humane Adenoviren“, Fakultät Pharmazeutische Biotechnologie, Hochschule Biberach

Julie Sellau: „Functional analysis on the interaction between the adenoviral protein E1B-55K and the cellular oncogene Mdm2“, BSc Studiengang Biotechnologie/Bioinformatik, Fachbereich Technik, Fachhochschule Emden

Julia Warnstedt: „Transformation humaner Amniozyten durch adenovirale Onkogene“, Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Peer Wünsche: „Identifizierung von Irf8/Icsbp Zielgenen in der murinen B-Zell Entwicklung“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Masterarbeiten

Giovana Bernardi: „Phenotypic analysis of PML-binding deficient Human Adenovirus Type 5 E1B-55K mutants“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Danilo Dubrau: „Gene Transfer of Tre Recombinase into Human Cells“, Naturwissenschaftliche Fakultät, Universität Lübeck

Kristin Höhne: „Funktionelle Charakterisierung des HIV-1 Vpr Proteins“, Physikalische Technik, Fachhochschule Recklinghausen

Phillip Schult: „Identification of cellular targets of KSHV microRNAs, and role of LANA-1 in latency and oncogenesis“, Masterstudiengang Molecular Life Science, Universität Lübeck

Kathrin Theil: „Etablierung eines Mutagenesesystems für Adenovirus Typ 12“, Masterstudiengang Molecular Life Science, Universität Lübeck

Diplomarbeiten

Claudia Annan: „Neues Verfahren zur Datenauswertung und Visualisierung von Microarrays zur Genexpressionsanalyse“, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Dennis Eggert: „3D-Darstellung von in vivo markierten und kryopräparierten biologischen Proben mittels Elektronentomografie“, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Raluca Fleischer: „Function of a mutant p63 in a model of a tumor stem cell system“, MIN-Fakultät, Dept. Chemie, Universität Hamburg

Dissertationen

Sathish Babu: „Role of MET in SV40-induced mammary tumorigenesis“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Thomas Christalla: „Analysen zur Funktion von Drosha und der durch das Kaposi Sarkom-assoziierte Herpesvirus kodierten microRNAs während der viralen Latenz“, MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Nicole Fiedler: „Einfluss des Attenuierungsgrades auf das Sicherheitspotential und die Immunogenität Equiner Herpesvirus Typ 1 (EHV-1) basierter Vektoren“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Daniela Gerstel: „Die Bedeutung des Zelladhäsionsmoleküls CEA-CAM1 bei der Progression, Angiogenese und Metastasierung von Mammakarzinomen im Mausmodell“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Janosch Hildebrand: „Funktionen von microRNAs in der Differenzierung humaner epidermaler Kreatinozyten“, MIN-Fakultät, Dept. Chemie, Universität Hamburg

Tanja Knauer: „Charakterisierung dermalen, mesenchymalen Progenitorzellen und deren Bedeutung für Regenerations- und Alterungsprozesse der Haut“, MIN-Fakultät, Dept. Chemie, Universität Hamburg

Peter Pably: „Untersuchungen zur Rolle von Proteintranslokationen bei der Regulation der Genexpression“, MIN-Fakultät, Dept. Chemie, Universität Hamburg

Claudia Schlesiger: „Analyse des Anagen-Katagen-Übergangs im humanen Haarfollikel in vitro“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Sabrina Schreiner: „Analysen zur Funktion des zellulären Transkriptionsfaktors Daxx im produktiven Replikationszyklus von Adenovirus Typ 5“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Katrin Schulz: „Untersuchung des Zusammenwirkens von RUNX1-Mutanten und aktivierter Tyrosinkinase in akuten Leukämien unter Verwendung von Mausmodellen“, MIN-Fakultät, Dept. Chemie, Universität Hamburg

Thomas Speiseder: „Genetische und biochemische Analysen zur Funktion des viralen Proteins E4orf3/4 im lytischen Replikationszyklus vom humanen Adenovirus Typ 5“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg

Julia Roberta Thomas-Morr: „Histopathologische Darstellung von nativen Gewebeproben mittels Environmental-Rasterelektronenmikroskopie“, Med. Fakultät, Universität Hamburg

Peter Wimmer: „Analysis of the Modulation of Nuclear Domains by Human Adenovirus Type 5 Oncoproteins“, MIN-Fakultät, Dept. Biologie, Universität Hamburg



Gutachtertätigkeiten

national

- Alexander von Humboldt Stiftung (Prof. Dr. T. Dobner)
- Charité, Universitätsmedizin Berlin (Prof. Dr. W. Brune)
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (Prof. Dr. W. Deppert, Prof. Dr. T. Dobner, Dr. H. Hohenberg, Dr. M. Schindler, Dr. C. Stocking)
- Deutsche Krebshilfe (Prof. Dr. W. Deppert)
- Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ (Prof. Dr. W. Deppert)
- Deutscher Akademischer Austausch Dienst, DAAD (Prof. Dr. W. Deppert, Prof. Dr. T. Dobner)
- Deutsches Primatenzentrum, Göttingen (Prof. Dr. J. Hauber)
- Eberhard Karls Universität Tübingen, Außerplanmäßige Professur (Prof. Dr. H. Will)
- Freie Universität Berlin, Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie (Prof. Dr. W. Brune)
- Forschungszentrum Borstel – Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften (Prof. Dr. J. Hauber)
- Friedrich-Schiller-Universität Jena (Prof. Dr. H. Will)
- Humboldt-Universität zu Berlin (Prof. Dr. W. Brune)
- Institut für Infektionsmedizin, Kiel, Habilitationsverfahren (Prof. Dr. H. Will)
- Johannes Gutenberg Universität Mainz, Habilitationsverfahren (Prof. Dr. W. Brune)
- Medizinische Hochschule Hannover (Prof. Dr. T. Dobner, Dr. C. Stocking)
- Sander-Stiftung (Prof. Dr. T. Dobner)
- Schering Stiftung, Doktoranden Stipendium (Prof. Dr. W. Brune)
- Universität Göttingen (Prof. Dr. J. Hauber)
- Universität Hamburg, MIN-Fakultät, Fakultät für Medizin (Prof. Dr. W. Brune, Prof. Dr. W. Deppert, Prof. Dr. T. Dobner, Prof. Dr. J. Hauber, Prof. Dr. H. Will)
- Universität Heidelberg (Prof. Dr. H. Will)
- Universität Jena (Prof. Dr. T. Dobner)
- Universität Regensburg (Prof. Dr. T. Dobner)
- Universität Rostock, Medizinische Fakultät (Prof. Dr. W. Deppert)

- Universität Ulm, International Graduate School in Molecular Medicine und Fachbereich Biologie (Prof. Dr. W. Brune, Prof. Dr. T. Dobner)
- Von Behring Röntgen Stiftung (Prof. Dr. T. Dobner)

international

- AERES, Agentur zur Evaluierung franz. Universitäten, Universität Besancon (Dr. M. Schindler)
- Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, Italien (Prof. Dr. W. Deppert)
- British Skin Foundation (Dr. A. Grundhoff)
- Cancer Research UK (CRUK) (Prof. Dr. W. Deppert)
- Doctoral School of Oncology and Genetics, Siena, Italien (Prof. Dr. W. Deppert)
- Fred Hutchison Cancer Research Center, Seattle, WA USA (Dr. C. Stocking)
- Leukemia Lymphoma Research, London, United Kingdom (Dr. C. Stocking)
- Medical Research Council, UK (Dr. G. Gabriel)
- Universität Bordeaux, Frankreich (Prof. Dr. H. Will)
- Universität Johannesburg, Südafrika (Prof. Dr. H. Will)





Finanzielle Förderung und Budget

Institutionelle Förderung und Drittmittel 2010 Vorläufiger Endstand 04.01.2011

	Einnahmen	Ausgaben Personalkosten	Sachkosten	Investitionen	Gesamtwert
Institutionelle Förderung	8.971.525	4.737.958	2.836.064	1.231.501	8.805.524
Z-Projekte	2.803.008	1.577.438	817.294	102.782	2.497.514
SB-Projekte	315.443	141.807	12.290	0	154.097
P-Projekte	0	0	0	0	0
Summe Drittmittel	3.118.451	1.719.245	829.584	102.782	2.651.611
Gesamtes HPI	12.089.976	6.457.204	3.665.648	1.334.283	11.457.135
Bereich Grundfinanzierung	8.971.525	1.103.727	503.444	0	1.607.171
Bereich Gebäude und Technik	0	254.381	945.401	192.390	1.392.172
Bereich Wissenschaft	0	3.379.851	1.387.219	1.039.111	5.806.180
Summe Inst. Förderung	8.971.525	4.737.958	2.836.064	1.231.501	8.805.524
Internationale Förderungen	26.195	29.001	0		29.001
Europäische Förderungen	115.443	0	784		784
Bundesförderungen	1.362.875	540.478	478.005	102.782	1.121.265
Dt. Forschungsgem. SPP	0	0	0		0
Dt. Forschungsgemeinsch.	525.873	334.785	124.559		459.344
Deutsche Krebshilfe	470.017	413.971	79.147		493.118
José Carreras Stiftung	-44	60.690	18.881		79.571
Wilhelm Sander-Stiftung	19.917	39.501	3.686		43.186
Förd. durch weitere Stiftungen	230.641	143.287	25.341	1.804	170.433
Industriekooperationen	200.000	141.807	7.748	2.480	152.035
diverse Mittelgeber	167.535	15.726	77.257	9.892	102.876
Summe Drittmittel	3.118.451	1.719.245	815.408	116.958	2.651.611





Personalentwicklung und Gleichstellung

Das Heinrich-Pette-Institut fühlt sich den im Jahr 2008 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft verabschiedeten „Forschungsorientierten Gleichstellungsstandards“ verpflichtet. Für seine Maßnahmen zur Gleichstellung von Frauen und Männern in der Wissenschaft, zur Vereinbarkeit von Beruf und Familie sowie zur Unterstützung bei gesundheitlichen und beruflichen Problemen wurde das Heinrich-Pette-Institut im Jahr 2009 mit dem „TOTAL E-Quality“-Zertifikat ausgezeichnet. Ziel ist es auch, insbesondere den Anteil von Wissenschaftlerinnen in leitender Funktion weiter zu erhöhen.

	Personen	davon Frauen	Frauen prozentual
Einrichtung insgesamt	147	92	62,59
Leitung	2	0	0
Wissenschaftler, inklusive Professoren	31	13	41,94
Doktoranden	30	19	63,33
Diplomanden	10	7	70
Ingenieure, Technische Assistenz, Sekretariate	36	28	77,78
Verwaltung, inklusive Stabstellen	13	11	84,62
EDV und Statistik	2	0	0
Technik	5	0	0
Tierpfleger	5	3	60
Laborküche	8	8	100
Auszubildende	1	0	0
Wissenschaftliche/Studentische Hilfskräfte	4	3	75





Impressum und Kontakt

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

Martinistr. 52
20251 Hamburg
Germany

Telefon: 040/48051-0
Telefax: 040/48051-103

hpi@hpi.uni-hamburg.de
www.hpi-hamburg.de

Inhalt

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

Redaktion

Dr. Angela Homfeld
Vorstands- und Pressereferentin
Heinrich-Pette-Institut
Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI)
angela.homfeld@hpi.uni-hamburg.de

Layout

STILPUNKT3 Designbüro, Hamburg
www.stil-punkt-3.de

Druck

Beisner Druck GmbH & Co. KG, Buchholz/Nordheide
www.beisner-druck.de

Mai 2011

Bildnachweise Wissenschaftliche Abbildungen:

Seite 3: Dr. Adam Grundhoff, HPI
Seite 8: Dr. H. Hohenberg, HPI
Seite 50: Prof. Dr. W. Brune, HPI
Seite 61: Dr. G. Gabriel und Dr. H. Hohenberg, HPI





HPI

Heinrich-Pette-Institut
Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie

Heinrich-Pette-Institut

Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI)

Martinstraße 52
20251 Hamburg

Telefon: 040/48051-0
Telefax: 040/48051-103

hpi@hpi.uni-hamburg.de
www.hpi-hamburg.de