

Pette-Aktuell



HPI

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



1/2011

Editorial



Sehr geehrte
Freunde und
Förderer, liebe
Kolleginnen und
Kollegen,

Leuchttürme sind das wiederkehrende Motiv der ersten gemeinsamen Broschüre aller Leibniz-Institute aus Hamburg und Schleswig-Holstein, die unter redaktioneller Leitung des HPI entstand. Ein solcher Leuchtturm ist auch die international anerkannte Expertise der drei norddeutschen Institute der Infektionsforschung, die sich im Leibniz Center Infection (LCI) zusammengeschlossen haben. Wie sinnvoll diese Bündelung wissenschaftlicher Kompetenzen und Ziele ist, zeigt sich aktuell in gemeinsamen Anträgen und Projekten im Rahmen neu entstehender Initiativen, wie dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZI) oder dem Centre for Structural Systems Biology (CSSB). Darüber hinaus vernet-

zen sich die drei Institute zunehmend in wissenschaftlichen Kooperationen, der Graduiertenausbildung und im Januar erstmals in einem gemeinsamen internationalen Symposium zum Thema „Coinfections“.

Dabei wird auch deutlich, wie wichtig die wissenschaftliche Expertise des HPI und seiner Leibniz-Partnerinstitute insbesondere für universitäre Partner ist. Ein Beispiel für die erfolgreiche Kooperation mit dem benachbarten Universitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf (UKE) finden Sie in dieser Ausgabe. Es ist unser nachdrücklicher Wunsch, diesen Austausch noch weiter zu intensivieren. Dies alles im Rahmen unseres neu definierten Forschungsleitbildes: *„Das HPI erforscht humanpathogene Viren. Ziel unserer Forschung ist es, virusbedingte Erkrankungen zu verstehen und neue Therapieansätze zu entwickeln.“*

Mit besten Grüßen,
Ihr

Thomas Dobner

Wissenschaftlicher Direktor des HPI



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


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

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

www.hpi-hamburg.de

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

Mitglied der

 **Leibniz
Gemeinschaft**



Aktuelle Forschung am HPI

HIV-Forschung – enge Kooperation zwischen HPI und Klinik

Seit mehreren Jahren profitieren HIV-Forscher aus dem HPI und Kliniker aus dem Universitätskrankenhaus Eppendorf (UKE) in Hamburg von ihrer engen Zusammenarbeit. „Das ist eine echte win-win-Situation und wir werden diese Kooperationen weiter ausbauen“, bestätigen Joachim Hauber und Jan van Lunzen. Sie leiten und koordinieren in beiden Häusern die HIV-Studien.

AIDS ist in Europa inzwischen eine behandelbare Krankheit, aber die lebenslange Einnahme der HIV-Therapeutika stellt Mediziner und Patienten vor Probleme, wie Resistenzentwicklungen und Langzeitnebenwirkungen der Medikamente. „Deswegen sind wir dringend auf innovative Therapien angewiesen und benötigen eine die Klinik begleitende Grundlagenforschung“, so van Lunzen. Das HPI bietet dafür hervorragende Bedingungen. Seit 4 Jahren ermöglicht das Leibniz-Institut einer HIV-Gastgruppe aus dem UKE molekular- und zellbiologische Arbeiten im Sicherheitslabor. Es bindet die Kliniker eng in den wissenschaftlichen Austausch ein und bietet ein breites Spektrum innovativer Methoden und Technologien. Damit engagiert sich das HPI gleichzeitig in der Ausbildung des klinischen Nachwuchses.

Hauber fasst die wichtigsten Ziele zusammen: „Unser Hauptziel ist es, das HI-Virus ganz aus dem Körper zu vertreiben, also seine Eradikation. Außerdem beschäftigt uns die Frage, wie wir den Patienten dabei unterstützen können, mit dem Virus lebenslang klar zu kommen. Das sind völlig neue therapeutische Ansätze – eine mögliche Heilung durch Immunmodulation.“ Nun entdeckte die HIV-Gastgruppe, dass eine Subpopulation der regulatorischen T-Zellen (Tregs) beim Fortschreiten von AIDS eine wichtige Rolle spielen könnte: der Anteil CD39-positiver Tregs korreliert mit der Progression der Immunschwäche, der HI-Virusmenge im Blut und der Immunaktivierung der Patienten (1). „CD39 könnte ein wichtiges erstes Ziel für die Heilung durch Immunmodulation bei AIDS-Patienten sein“, hofft van Lunzen.

(1) Schulze Zur Wiesch et al., J Virol. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

Wie Grippeviren ihr Reservoir wechseln

Influenza-A-Viren verursachen jährlich millionenfach schwere Infekte mit oft tödlichem Ausgang. Ihre Fähigkeit, Speziesbarrieren zu überspringen, gehört zu den großen Herausforderungen der Gesundheitsforschung. Am HPI arbeitet Gülsah Gabriel mit ihrem Team an diesem Problem. Bei der Anpassung an neue Wirte müssen Grippeviren zwei Barrieren überwinden: die äußere Zellmembran sowie die innere Hülle um den Zellkern. „Wir beschreiben nun erstmals im Detail die zweite innere Barriere, an die sich Grippeviren anpassen müssen, wenn sie von Vögeln auf den Menschen übergehen“, fasst Gabriel ihre Publikation in Nature Communications (1) zusammen. „Um die Anpassungsprozesse zu verstehen, müssen wir beide Partner untersuchen: das Grippevirus und seinen Wirt. Dabei interessiert uns vor allem eine Familie zellulärer Proteine, die alpha-Importine“. Importine transportieren Proteine und Virusbestandteile in Richtung Zellkern und sind somit Teil der zweiten inneren Barriere für Viren. Zelleigene und virale Proteine docken an Importine an und gelangen so ins Innere des Zellkerns, wo die Vermehrung des viralen Erbguts stattfindet. Auch das dazu notwendige Polymerase-Enzym der Grippeviren braucht Importin.

„Man kennt bei Vögeln und Menschen 6 Importin-alpha Isoformen. Jetzt zeigen wir erstmals, dass Influenza-A-Viren sich an eine neue Isoform anpassen, wenn sie von Vögeln auf Menschen überspringen. Vogelgrippeviren nutzen das Importin-alpha3 und Menschengrippeviren brauchen Importin-alpha7. Das Polymerase-Enzym des H1N1-Grippevirus aus dem Jahr 2009 braucht jedoch beide Isoformen und hat sich somit noch nicht vollständig an den Menschen angepasst. Es befindet sich noch in der Anpassungsphase“, erklärt Gabriel. „Damit haben wir ein neues Gen entdeckt, das für die Virusübertragung über Artgrenzen hinweg wichtig ist und unsere Empfänglichkeit gegenüber Influenzaviren reguliert.“ Importin-alpha7 könnte ein neues therapeutisches Ziel im Kampf gegen humane Grippeviren sein: „Indem wir das Importin-alpha7-Gen zeitweise ausschalten, hätten wir vielleicht eine neue Strategie gegen Grippepandemien“, hofft Gülsah Gabriel. (1) Gabriel et al., Nature Comm., 18.1.2011, DOI: 10.1038/ncomms1158

Preise und Ehrungen

Michael Schindler (NG Virus-Pathogenese) wurde mit dem Robert-Koch-Postdoktorandenpreis 2010 ausgezeichnet (im Bild links).

Oliver Bruns (FG Elektronenmikroskopie) erhielt den mit 1250 Euro dotierten „Karl Heinz Hölzer-



Promotionspreis für Interdisziplinäre Medizinische Forschung 2010“ des Freundes- und Förderkreises des UKE.

Gülsah Gabriel (NG Influenza-Pathogenese) wurde in das Exzellenzportal „AcademiaNet“ der Robert Bosch Stiftung aufgenommen.

Personalia

Neue Mitarbeiter, Verabschiedungen

Wir begrüßen Stefanie Topp (Empfang), Carolin Bürck, Julia Berscheminski (Abt. Dobner), Antonio Gallo (Abt. Brune) und Dorothee Roman (Laborküchen). Wir verabschieden Petra Plarre (Empfang), Dorothea Stille (Vorstandssekretariat), Christine Hinterreiter-Bunzel (Controlling) sowie Radica Karalic (Laborküchen) und wünschen alles Gute!

Publikationen

Friedrichs B, Siegel S, Reimer R, ..., Schmitz N, Zeis M. 2010. High expression of the immature laminin receptor protein correlates with mutated IGVH status and predicts a favorable prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

Gabriel G, Klingel K, Otte A, Thiele S, Hudjetz B, Arman-Kalcek G, ..., Klenk HD: Differential use of importin-alpha isoforms governs cell tropism and host adaptation of influenza virus. *Nature Comm.*, 18.1.2011, DOI: 10.1038/ncomms1158

Liikanen I, Dias JD, Nokisalmi P, Sloniecka M, ..., Dobner T, Hemminki A. Adenoviral E4orf3 and E4orf6 proteins, but not E1B55K sensitize cancer cells to radiotherapy in vivo. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 2010; 78: 1201-1209

Schmökel J, Sauter D, Schindler M, ..., Kirchhoff F. The presence of a vpu gene and lack of Nef-mediated down-modulation of TCR-CD3 are not always linked in primate lentiviruses. *J Virol.* 2010 Nov 10. [Epub ahead of print]

Schulze Zur Wiesch J, Thomssen A, Hartjen P, ..., Hauber J, van Lunzen J. Comprehensive Analysis of Frequency and Phenotype of T Regulatory Cells in HIV Infection: CD39 expression of FoxP3+ T regulatory cells correlates with progressive disease. *J Virol.* 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

Speidel D, Stocking C. Caspase 3 activity in whole cell extracts of Ba/F3 cells is unrelated to apoptosis. *Cell Cycle.* 2010 Sep; 9(18): 3823-5.

Steffen B, Knop M, Bergholz U, ..., Stocking C, Mueller-Tidow C. AML1/ETO induces self-renewal in hematopoietic progenitor cells via the groucho related amino-terminal enhancer of split (AES) protein. *Blood*, in press

Weber K, ..., Niebuhr B, Schwieger M, ..., Stocking C, ...B. Fehse. RGB marking facilitates multi-color clonal cell tracking. *Nature Medicine*, in press

Dissertationen etc

Diercks, B. (10/2010): Identifizierung neuer Substrate des adenoviralen E1B-55K/E4orf6 E3-Ubiquitin-Ligase-Komplexes (Bachelor). MIN-Fakultät, Dep. Biologie, Universität Hamburg

Eggert, E. (11/2010): 3D-Darstellung von in vivo markierten und kryopräservierten biologischen Proben mittels Elektronentomografie (Diplomarbeit), MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Hildebrand, J. (12/2010): Funktionen von microRNAs in der Differenzierung humaner epidermaler Kreatinozyten (Diss.), MIN-Fakultät, Dep. Chemie, Universität Hamburg

Knauer, T. (12/2010): Charakterisierung dermalen, mesenchymalen Progenitorzellen und deren Bedeutung für Regenerations- und Alterungsprozesse der Haut (Diss.), MIN-Fakultät, Universität Hamburg

Schulz, K. (12/2010): Untersuchung des Zusammenwirkens von RUNX1-Mutanten und aktivierter Tyrosinkinase in akuten Leukämien unter Verwendung von Mausmodellen (Diss.), MIN-Fakultät, Dep. Chemie, Universität Hamburg

Wimmer, P. (11/2010): Analysis of the Modulation of Nuclear Domains by Human Ad Type 5 Onco-proteins (Diss.). MIN-Fakultät, Uni. Hamburg



Aktuelles aus dem Institut

LCI-Symposium „Coinfections“

Jährlich sterben weltweit mehr als 9,5 Millionen Menschen an Infektionskrankheiten, so schätzt die Weltgesundheitsorganisation (WHO). Ca. 8 Millionen Todesfälle gehen allein auf das Konto von HIV/AIDS, Malaria, Tuberkulose (TB) und anderen Lungeninfektionen. Diese Infektionserkrankungen waren am 26. und 27. Januar Thema der 150 Teilnehmer eines internationalen Symposiums in Hamburg. Der besondere Fokus: Koinfektionen, also gemeinsam auftretende Erreger, die sich in ihrem Krankheitsbild gegenseitig beeinflussen. Veranstalter waren die drei Institute des Leibniz Center Infection (LCI), das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Forschungszentrum Borstel und Heinrich-Pette-Institut.



Sprecher und Organisatoren des LCI-Symposiums „Coinfections“

„In der Praxis haben wir es oft mit gemischten Infektionen durch zwei oder mehr Erreger zu tun. Das hat Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf, die Reaktionen des Körpers und schlussendlich auf den Behandlungserfolg. Koinfektionen können zum Beispiel die Immunität gegen andere Infektionserreger unterdrücken oder auch überschießende Reaktionen des Abwehrsystems auslösen“, fasst Ulrich Schaible vom Forschungszentrum Borstel, einer der Mitorganisatoren des Symposiums, zusammen. Darüber hinaus können die wichtigsten Vorbeugemaßnahmen, Schutzimpfungen, durch bereits bestehende Infektionen beeinflusst werden. „Auch in westlichen Ländern bereiten Koinfektionen große Probleme: mehr als 95 Prozent der Grippe-Todesfälle gehen beispielsweise auf eine Lungenentzündung und die Koinfektion mit bakteriellen Keimen zurück, meist Pneumokokken“, ergänzt Thomas Dobner vom HPI. Ursache sind häufig massive Immunreaktionen auf die Influenza-A-Viren, die den Bakterien

den Weg bereiten. Bestandteile der Bakterien befeuern dann diese Entzündungen noch weiter, so dass sie außer Kontrolle geraten und tödlich verlaufen können.

Strukturierte Doktorandenausbildung



Das HPI baut sein bestehendes Mentoringprogramm für Doktorandinnen und Doktoranden zu einer strukturierten Ausbildung aus, die innerhalb von drei Jahren von jedem Graduierten durchlaufen werden muss. Damit gewährleistet das HPI eine international ausgerichtete Betreuung und Ausbildung von Promovierenden auf höchstem fachlichem Niveau. Ein Promotionsbeirat wird den ordnungsgemäßen und termingerechten Ablauf der Promotionsarbeiten überprüfen. Neben einer klar definierten Berichtspflicht der Doktoranden und den Mentoring-Pflichten ihrer Betreuer umfasst die Doktorandenausbildung regelmäßige abteilungsübergreifende Seminare, Schlüsselkompetenzkurse sowie die Teilnahme an Kongressen und wissenschaftlichen Retreats. Die offizielle Sprache des strukturierten Doktorandenprogramms am HPI ist Englisch. Damit unterstützt das Institut die Internationalisierung der Doktoranden und erhöht die Attraktivität für ausländische Promovierende.

BTA-Ausbildung am HPI

Auch in 2010/2011 bildet das HPI wieder mehrere BTA-Schülerinnen und -Schüler der Hamburger School of Life Science aus. Sie



befinden sich in ihrem zweiten Ausbildungsjahr und verbringen im Rahmen ihres individuell gestalteten „Lehr- und Wanderjahres“ vier Monate in ausgewählten Abteilungen und Forschungsgruppen des HPI. Dort erlernen sie Grundfertigkeiten der Zell- und Gewebekultur aber auch neueste molekular- und zellbiologische Methoden. Mareike Kohring ist eine der Auszubildenden: „Mir gefällt es hier sehr gut! Ich lerne verschiedene Methoden der Proteinanalytik und arbeite in der Zellkultur.“ Wie erfolgreich diese Zusammenarbeit ist, zeigt sich auch darin, dass in den vergangenen Jahren regelmäßig Absolventen der BTA-Schule am HPI beschäftigt wurden.