

Pette-Aktuell



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



Editorial



Sehr geehrte
Freunde und
Förderer, liebe
Kolleginnen und
Kollegen,

der Hamburger Sommer hat uns dieses Jahr bisher viele warme Tage geschenkt. Gemeinsam mit der Sonne haben wir am 17. Juli um die Wette gestrahlt. Am späten Nachmittag erreichte uns die Nachricht, dass der Senat der Leibniz-Gemeinschaft dem HPI in einem unabhängigen wissenschaftlichen Evaluierungsverfahren sehr gute bis exzellente wissenschaftliche Leistungen und eine überzeugende strategische Planung bescheinigt hat. Aufgrund des in Deutschland einzigartigen und klaren Profils wird Bund und Ländern empfohlen, unser Institut für weitere sieben Jahre zu fördern. Wir freuen uns sehr darüber und werden auf unserem weiteren Weg an

unsere Überzeugung
und das unerschöpf-
liche Engagement an-
knüpfen.

Unsere neuen Flyer finden Sie
auf unserer Homepage im
Download-Bereich



www.hpi-hamburg.de



Bei herrlichem Wetter haben wir auch Anfang Juli unser Summer Network veranstaltet. Kolleginnen und Kollegen konnten sich untereinander und mit Zuwendungsgebern sowie Mitgliedern des Kuratoriums und des Wissenschaftlichen Beirats in lockerer Atmosphäre austauschen.

Eine Woche darauf wünschten wir uns bei der diesjährigen Heinrich-Pette-Lecture sogar eine Klimaanlage. Das Ferdinand-Bergen-Auditorium war bei dem Vortrag von Prof. Dr. Yoshihiro Kawaoka und Temperaturen von fast 30 Grad bis auf den letzten Platz besetzt. Last but not least möchte ich Sie noch auf unsere neuen Flyer und Pressemappen hinweisen, die uns gerade druckfrisch geliefert wurden.

Ich wünsche Ihnen viel Freude mit der Sommerausgabe unseres Newsletters!

Mit besten Grüßen,
Ihr

Thomas Dobner
Wissenschaftlicher Direktor des HPI

2/2014

Pette-Aktuell ist der regelmäßige Newsletter des Heinrich-Pette-Instituts, Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie (HPI).

Redaktion:
Antonia Seifert (V.i.S.d.P.)
Prof. Dr. Thomas Dobner

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

www.hpi-hamburg.de

Mitglied der

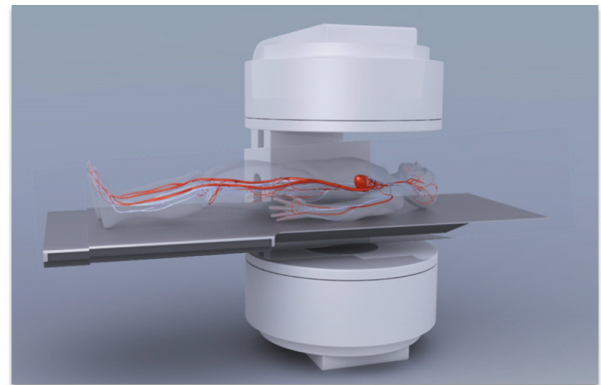

Leibniz-Gemeinschaft

Forschungsförderung am Heinrich-Pette-Institut

Die Forschung am Hamburger **Heinrich-Pette-Institut** deckt die wichtigsten Erreger und Verursacher weltweit verbreiteter viraler Infektionskrankheiten ab. Da biomedizinische Grundlagenforschung kostenintensiv und die Mittel begrenzt sind, ist das HPI auf Förderungen angewiesen. Neben der Grundförderung durch Bund (**Bundesministerium für Gesundheit**) und Land (**Behörde für Wissenschaft und Forschung, Hamburg**) wirbt das HPI stetig Drittmittel der EU, der öffentlichen Hand, der **Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)** und aus verschiedenen Stiftungen ein. Aktuell freut sich das HPI über drei neue Förderungen von der DFG, der **Landesforschungsförderung Hamburg** und dem **GILEAD Förderprogramm Infektiologie**.

DFG fördert neues Bildgebungsverfahren

Am 10. Juli wurde das weltweit erste industriell gefertigte Magnetic Particle Imaging-System (MPI) an das **Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)**, einem engen Kooperationspartner des HPI, übergeben. Das aus Mitteln der DFG angeschaffte Großgerät ermöglicht Forschenden, mit einer völlig neuen Bildgebungsmethode zu arbeiten. Das Verfahren nutzt die magnetischen Eigenschaften von Eisenoxid-Nanopartikeln zur Realisierung eines schnellen und sehr genauen Bildgebungsprozesses mit bis zu 46 dreidimensionalen Bildern pro Sekunde. Laut Hersteller kann das MPI beispielsweise nie dagewesene Echtzeit-Aufnahmen des Blutflusses und der Pumpbewegung des Herzens darstellen. Für das HPI ist das MPI vor allem für das integrative Imaging interessant, welches eine Abbildungskette vom Organismus bis zum Molekül darstellen kann. „Zur Zeit nutzen wir für die Abbildung von kompletten Organen wie der infizierten Lunge das MRT am UKE. Das MPI soll eine weitaus bessere Auflösung besitzen und ist zum Beispiel aufschlussreich bei der Untersuchung einer Influenza-Infektion im Tiermodell“, erklärt **Dr. Rudolph Reimer**, Leiter der Technologieplattform „Mikroskopie & Bildanalyse“ am HPI. Das MPI wurde von der DFG mit 3,4 Mio. Euro gefördert. In dem Forschungsprojekt zu neuen Bildgebungsverfahren ist neben dem UKE und dem HPI auch das Institut für Physikalische Chemie der **Universität Hamburg** beteiligt.



Modell des Magnetic Particle Imaging-Systems (MPI) von Philips
© Philips GmbH

Graduiertenkolleg DELIGRAH

Das HPI ist Partner in der von der Landesforschungsförderung Hamburg geförderten **Degradation For Life Graduate School Hamburg (DELIGRAH)**. Gemeinsam mit Einrichtungen der Universität Hamburg (**Biozentrum Klein Flottbek, Institut für Biologie und Molekularbiologie**) und dem **Laboratorium für Strukturbioogie von Infektionen und Entzündungen am DESY** hat sich das HPI für den Zuschuss beworben, um die Nachwuchsförderung im Fachgebiet „Molekularbiologie“ zu sichern. Die Kooperation zwischen den beteiligten Institutionen ermöglicht den Graduierten eine exzellente und methodisch vielseitige Ausbildung mit den Schwerpunkten Bioimaging, Protein-Biochemie und Strukturbioogie. Am HPI sind **Prof. Dr. Thomas Dobner**, Wissenschaftlicher Direktor und Abteilungsleiter „Virale Transformation“, **Prof. Dr. Joachim Hauber**, Abteilungsleiter „Antivirale Strategien“ und **Dr. Charlotte Uetrecht**, Nachwuchsgruppenleiterin „Dynamik viraler Strukturen“ im Programm des Graduiertenkollegs eingebunden.

Die Landesförderung von DELIGRAH läuft über die **Landesexzellenzinitiative (LEXI)**, die das Graduiertenkolleg bis 2017 unterstützt.

Zwei HPI-Projekte durch GILEAD finanziert

Gleich zwei Forschungsprojekte von Wissenschaftlichen Mitarbeiterinnen am HPI wurden vom GILEAD Förderprogramm Infektiologie 2014 zur Förderung ausgewählt. **Dr. Gloria Martrus Zapater** plant in ihrem Projekt „Targeting the HIV-1 reservoir with antiviral NK cells“ zu untersuchen, ob eine bestimmte Art von NK-Zellen als



Dr. Susanne Ziegler (links) und Dr. Gloria Martrus Zapater vor ihrem Labor am Heinrich-Pette-Institut

Immuntherapie im Rahmen der HIV-1-Latenz-Reaktivierung verwendet werden können, kombiniert mit dem Einsatz von neuartigen Medikamenten, die zusätzlich HIV-1 Proteine bekämpfen.

In dem Projekt „Sex differences in the kinetics of immune reconstitution under ART“ untersucht

Dr. Susanne Ziegler die Unterschiede in der Immunrekonstitution während einer antiretroviralen Therapie zwischen HIV-positiven Männern und Frauen, aber auch schwangeren Frauen, um zu verstehen, welchen Einfluss Sexualhormone auf die Immunrekonstitution haben. „Es handelt sich um ein klinisches Kooperationsprojekt mit dem Ziel der nachhaltigen Stärkung des Gesundheitssystems in Drittländern“, erklärt Dr. Ziegler. Kooperationspartner in diesem Projekt ist Prof. Dr. Thumbi Ndung'u vom „HIV-1 Pathogenesis Program“ der Nelson Mandela School of Medicine (University of KwaZulu-Natal, Durban).

GILEAD unterstützt jährlich maximal neun herausragende Projekte zu den Erkrankungen HIV, virale Hepatitis, invasive Pilzinfektionen und Mukoviszidose. Die Fördersumme des gesamten Programms beträgt bis zu 500.000 Euro pro Jahr, die die schnelle Umsetzung erfolgversprechender Projekte mit einem messbaren Nutzen für die betroffenen Patientengruppen ermöglicht. Die offizielle Preisverleihung der geförderten Projekte findet diesen Oktober in Berlin statt.

Aktuelles aus dem Institut

Heinrich-Pette-Lecture 2014

Zur diesjährigen Heinrich-Pette-Lecture hat das HPI Prof. Dr. Yoshihiro Kawaoka eingeladen. Der international renommierte Virologe ist der Einladung nach Hamburg gefolgt und wurde am 10. Juli 2014 für seine Forschungsarbeiten an Influenza-Viren geehrt.

Während seines Besuchs nahm sich Prof. Kawaoka Zeit für den wissenschaftlichen Nachwuchs und beantwortete den Doktorandinnen und Doktoranden sowie den PostDocs ihre Fragen. Zudem traf sich der Experte für Influenzaviren mit seiner Kollegin Prof. Dr. Gülsah Gabriel, Forschungsgruppenleiterin am HPI und ebenfalls spezialisiert auf Influenzaviren, um sich über aktuelle Forschungsinhalte auszutauschen.

Zur eigentlichen Lecture fanden sich Gäste sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des HPI zahlreich im Ferdinand-Bergen-Auditorium ein, um sich den Vortrag mit dem Titel „Current Progress in Influenza Research“ anzuhören. Sehr eindrücklich stellte der Influenza-Experte seine Forschungsinhalte vor. Unter anderem präsentierte er seine Arbeiten zu der Erkenntnis, dass sich das

hoch pathogene aviäre H5N1-Virus zwischen nicht-infizierten Frettchen verbreitet und somit theoretisch über das Potenzial verfügt, eine Pandemie auslösen zu können. Im Anschluss nutzten Interessierte die Chance, Prof. Kawaoka ihre Fragen zu stellen.

Der Besuch von Prof. Kawaoka und das damit verbundene Interesse an seinem Vortrag machen deutlich, wie wichtig es ist, virale Infektionen zu erforschen, um neue Therapieansätze entwickeln zu können.



Prof. Dr. Yoshihiro Kawaoka im Gespräch mit den Doktoranden und Doktorandinnen sowie PostDocs des HPI



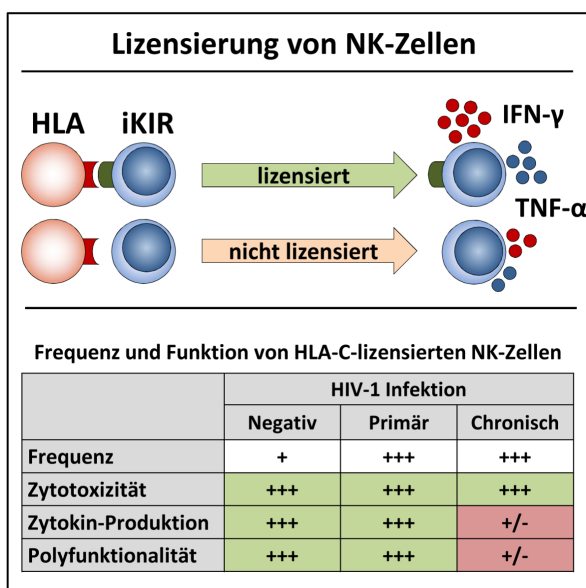
Neueste Erkenntnisse in der HIV-Forschung

KIR+NK-Zellen benötigen HLA-Interaktionen für bessere Funktionalität

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gelten als wichtige Effektorzellen der angeborenen antiviralen Immunantwort. Sie werden durch die Integration aktivierender und inhibitorischer Signale von verschiedenen Rezeptorfamilien reguliert. So genannte Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIRs), die HLA Klasse-I-Liganden erkennen, sind dabei entscheidend; wobei nicht bei jedem Patien-

ten der jeweilige KIR oder das humane Leukozytenantigen (HLA) vorhanden ist. Ein Team von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern um **Prof. Dr. Marcus Altfeld**, Abteilungsleiter am HPI, konnte nun zeigen, dass KIR-positive und NK-Zellen, die dem Einfluss ihres jeweiligen HLA Liganden ausgesetzt sind, in Patienten mit akuter HIV-1 Infektion expandieren und eine bessere Funktionalität aufweisen als NK-Zellen von denselben Patienten, die nicht die entsprechenden KIRs exprimieren.

„Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, welche die Funktion von antiviralen Immunzellen regulieren, ist für eine Übersetzung in immuntherapeutische Ansätze notwendig. Unsere Studie zeigt die wichtige Rolle, welche die Interaktionen zwischen HLA und KIR in der NK-Zellantwort während der akuten HIV-1 Infektion spielen“, erklärt **Prof. Altfeld**.



Die Abbildung zeigt, dass KIR-positive NK Zellen unter Einfluss des HLA Liganden expandieren und eine bessere Funktionalität aufweisen

Erfahren Sie mehr in der Publikation:

Sequence variations in HIV-1 p24 Gag-derived epitopes can alter binding of KIR2DL2 to HLA-C*03: 04 and modulate primary natural killer cell function. AIDS 28(10):1399-408.



Personalia

Neue Mitarbeiter & Verabschiedungen

Im Zeitraum vom 1. April bis 31. Juli 2014 haben folgende Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter am HPI begonnen: **Dr. Claudia Beisel** (Doktorandin, Abt. Virus Immunologie), **Renke Brixel** (Biologisch-technischer Assistent, Abt. Virus-Wirt-Interaktion), **Dr. Ana Caceres-Nunez** (Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Abt. Virus-Wirt-Interaktion), **Johannes Heidemann** (Doktorand, Nachwuchsgruppe Dynamik viraler Strukturen), **Jana Hennesen** (Biologisch-technische Assistentin, Abt. Virus Immunologie), **Svenja Janssen** (Doktorandin, Abt. Virus-Wirt-Interaktion), **Boris Krichel** (Doktorand, Nachwuchsgruppe Dynamik viraler Strukturen), **Sandra Röse** (Tierpflegerin), **Britta Wilkens** (Bio-

logisch-technische Assistentin, Abt. Virale Transformation) und **Maja Ziegler** (Masterstudentin, Abt. Virus Immunologie). Wir begrüßen alle neuen Kolleginnen und Kollegen ganz herzlich!

Verabschiedet haben wir **Friderike Hauschildt** (Forschungsgruppe Retrovirale Pathogenese), **Denis Henning** (Abt. Antivirale Strategien), **Alicja Iwanski** (Nachwuchsgruppen HCV Replikation und Neuauftretende Viren), **Dr. Madina Karimova** (Abt. Antivirale Strategien), **Hasso Münd** (Tierhaltung), **Nora Pällmann** (Abt. Antivirale Strategien) und **Nele Twisselmann** (Forschungsgruppe Virale Zoonosen und Adaptation).

Dr. Dennis Eggert (Technologieplattform *Mikroskopie & Bildanalyse*), **Dr. Sabrina Köcher** (Abt. *Virus Immunologie*) und **Dr. Gabor Rohaly** (Abt. *Virus Immunologie*) sind nach ihrer Verabschiedung weiterhin als Gäste für das HPI tätig.

Abschlüsse (1. April bis 31. Juli 2014)

Eggert, Dennis: *Application of nanoparticles in correlative super-resolution light and electron microscopy.*

Dissertation, Fachbereich Chemie, MIN-Fakultät, Universität Hamburg.

Hoffmann, Julia: *In vitro und in vivo Untersuchungen zur inhibitorischen Aktivität von synthetischen Anti-Lipopolysaccharid Peptiden (SALP) gegen Influenza A Viren.* Dissertation, Fachbereich Biologie, MIN-Fakultät, Universität Hamburg.

Publikationen (Veröffentlichungs-Zeitraum 1. April 2014 bis 31. Juli 2014)

Becher P, Fischer N, **Grundhoff A**, Stalder H, Schweizer M, Postel A (2014). Complete Genome Sequence of Bovine Pestivirus Strain PG-2, a Second Member of the Tentative Pestivirus Species Giraffe. *Genome Announc.* 2(3).

Bussey KA, Reimer E, Todt H, Denker B, **Gallo A**, Konrad A, Ottinger M, Adler H, Stürzl M, **Brune W**, Brinkmann MM (2014). The gammaherpesviruses KSHV and MHV68 modulate the TLR-induced proinflammatory cytokine response. *J Virol.* 88(16):9245-59.

Cosgun KN, Rahmig S, Mende N, Reinke S, **Hauber I**, **Schäfer C**, Petzold A, Weisbach H, Heidkamp G, Purbojo A, Cesnajevar R, Platz A, Bornhäuser M, Schmitz M, Dudziak D, **Hauber J**, Kirberg J, Waskow C (2014). Kit Regulates HSC Engraftment Across the Human-Mouse Species Barrier. *Cell Stem Cell.* In press.

Czudai-Matwich V, **Otte A**, Matrosovich M, **Gabriel G**, Klenk HD (2014). PB2 Mutations D701N and S714R Promote Adaptation of an Influenza H5N1 Virus to a Mammalian Host. *J Virol.* In Press.

Eggert D, **Rösch K**, **Reimer R**, **Herker E** (2014). Visualization and analysis of hepatitis C virus structural proteins at lipid droplets by super-resolution microscopy. *PLoS ONE* 9(7):e102511

Gabriel G and Fodor E (2014). Molecular determinants of pathogenicity in the polymerase complex. *Curr Top Microbiol Immunol.* In press.

Günther T, **Schreiner S**, **Tessmer U**, **Dobner T**, **Grundhoff A** (2014). Influence of ND10 components on epigenetic determinants of early KSHV latency establishment. *PLoS Pathog.* 10(7):e1004274.

Han Q, Chang C, Li L, Klenk C, Cheng J, Chen Y, Xia N, Shu Y, Chen Z, **Gabriel G**, Sun B, Xu K. (2014). Sumoylation of influenza A virus nucleoprotein is essential for intracellular trafficking and virus growth. *J Virol.* 88(16):9379-90.

Heidemann F, Schildt A, Schmid K, Bruns OT, Riecken K, Jung C, Ittrich H, Wicklein D, **Reimer R**, Fehse B, Heeren J, Lüers G, Schumacher U, Heine M (2014). Selectins mediate small cell lung cancer systemic metastasis. *PLoS One.* 9(4):e92327.

Henrich TJ, Hanhauser E, Marty FM, Sirignano MN, Keating S, Lee TH, Robles YP, Davis BT, Li JZ, Heisey A, Hill AL, Busch MP, Armand P, Soiffer RJ, **Altfeld M**, Kuritzkes DR (2014). Antiretroviral-Free HIV-1 Remission and Viral Rebound After Allogeneic Stem Cell Transplantation: Report of 2 Cases. *Ann Intern Med.* Epub ahead of print. PubMed PMID: 25047577.

Jost S, Tomezsko PJ, Rands K, Toth I, Lichterfeld M, Gandhi RT, **Altfeld M** (2014). CD4+ T-cell Help Enhances NK Cell Function Following Therapeutic HIV-1 Vaccination. *J Virol.* 88(15):8349-54.

Kolodziej S, Kuvardina ON, Oellerich T, **Herglotz J**, Backert I, Kohrs N, Buscató EI, Wittmann SK, Salinas-Riester G, Bonig H, Karas M, Serve H, Proschak E, Lausen J (2014). PADI4 acts as a coactivator of Tal1 by counteracting repressive histone arginine methylation. *Nat Commun.* 5:3995.

Körner C, Granoff ME, Amero MA, Sirignano MN, Vaidya SA, Jost S, Allen TM, Rosenberg ES, **Altfeld M** (2014). Increased frequency and function of KIR2DL1-3(+) NK cells in primary HIV-1 infection are determined by HLA-C group haplotypes. *Eur J Immunol.* Epub ahead of print.



Krause E, de Graaf M, **Fliss P**, Dölken L, **Brune W** (2014). Murine cytomegalovirus virion-associated protein M45 mediates rapid NF- κ B activation after infection. *J Virol.* 88(17):9963-75.

Linke SJ, Ren L, Frings A, Steinberg J, Wöllmer W, Katz T, **Reimer R**, Hansen NO, Jowett N, Richard G, Dwayne Miller RJ (2014). Perspectives of laser-assisted keratoplasty: Current overview and first preliminary results with the picosecond infrared laser ($\lambda = 3 \mu\text{m}$). (German) *Ophthalmologe* 111(6):523-30.

Marcos-Villar L, Gallego P, **Muñoz-Fontela C**, de la Cruz-Herrera CF, Campagna M, González D, Lopitz-Otsoa F, Rodríguez MS, Rivas C (2014). Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus *lanap2* protein interacts with the pocket proteins and inhibits their sumoylation. *Oncogene* 33(4):495-503.

Neill JD, Ridpath JF, Fischer N, **Grundhoff A**, Postel A, Becher P (2014). Complete genome sequence of pronghorn virus, a pestivirus. *Genome Announc.* 2(3).

Oestereich L, **Lüdtke A**, Wurr S, Rieger T, **Muñoz-Fontela C**, Günther S (2014). Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res.* 105:17-21.

Palmer C, Tomassilli J, Sirignano M, Romero-Tejeda M, Arnold KB, Che D, Lauffenburger DA, Jost S, Allen TA, Mayer KH, **Altfield M** (2014). Enhanced Immune Activation and Transient Endotoxemia in HIV-Exposed Seronegative Men who have Sex with Men. *AIDS* 2014. In press.

Perez-Giron JV, Belicha-Villanueva A, Hassan E, **Gomez-Medina S**, **Cruz JLG**, **Lüdtke A**, **Ruibal P**, Albrecht RA, Garcia-Sastre A, **Munoz-Fontela C** (2014). Mucosal poly IC improves protection elicited by replicating influenza vaccines via enhanced dendritic cell function and T cell immunity. *J Immunol* 193(3):1324-32.

Quante T, **Wegwitz F**, Abe J, Rossi A, **Deppert W**, **Bohn W** (2014). Aberrant proliferation of differentiating alveolar cells induces hyperplasia in resting mammary glands of SV 40-Tag transgenic mice. *Front Oncol.* 4:168.

Resa-Infante P, Thieme R, Ernst T, Arck PC, Ittrich H, Reimer R, **Gabriel G** (2014). Importin- $\alpha 7$ is Required for Enhanced Influenza A Virus Replication in the Alveolar Epithelium and Severe Lung Damage in Mice. *J. Virol* 88(14):8166-79.

Sievert H, **Pällmann N**, Miller KK, Hermans-Borgmeyer I, Venz S, Sandoel A, Preukschas M, Schweizer M, Böttcher S, Janiesch PC, Streichert T, Walther R, Hengartner MO, Manz MG, Brümmendorf TH, Bokemeyer C, Braig M, Hauber J, Duncan KE, Balabanov S (2014). A Novel Mouse Model for Inhibition of DOHH Mediated Hypusine Modification Reveals Crucial Function for Embryonic Development, Proliferation and Oncogenic Transformation. *Dis Model Mech.* 7(8):963-76.

Singh R, Patel V, Mureithi MW, Naranbhai V, Ramsuran D, Tulsi S, Hiramani K, Werner L, Mlisana K, **Altfield M**, Luban J, Kasprovicz V, Dheda K, Abdool Karim SS, Ndung'u T (2014). TRIM5 α and TRIM22 are differentially regulated according to HIV-1 infection phase and compartment. *J Virol.* 88(8):4291-303.

Spirin PV, Lebedev TD, Orlova NN, Gornostaeva AS, Prokofijeva MM, Nikitenko NA, Dmitriev SE, Buzdin AA, Borisov NM, Aliper AM, Garazha AV, Rubtsov PM, **Stocking C**, Prassolov VS (2014). Silencing AML1-ETO gene expression leads to simultaneous activation of both pro-apoptotic and proliferation signaling. *Leukemia*. Epub ahead of print.

van Teijlingen NH, Hölzemer A, Körner C, García-Beltrán WF, Schafer JL, Fadda L, Suscovich TJ, Brander C, Carrington M, Evans DT, van Baarle D, **Altfield M** (2014). Sequence variations in HIV-1 p24 Gag-derived epitopes can alter binding of KIR2DL2 to HLA-C*03: 04 and modulate primary natural killer cell function. *AIDS* 28(10):1399-408.

Vartiainen I, Warner M, Goeries D, **Herker E**, **Reimer R**, David C, Meents A (2014). Towards tender X-rays with Zernike phase-contrast imaging of biological samples at 50 nm resolution. *J Synchrotron Radiat.* 21(Pt 4):790-4.

Vereide DT, Seto E, Chiu YF, Hayes M, Tagawa T, **Grundhoff A**, Hammerschmidt W, Sugden B (2014). Epstein-Barr virus maintains lymphomas via its miRNAs. *Oncogene.* 33(10):1258-64.