

INSTITUT FÜR KLINISCHE CHEMIE UND PATHOBIOCHEMIE - ZENTRALLABOR

LEHRSTUHL FÜR KLINISCHE CHEMIE UND PATHOBIOCHEMIE

KOMMISSARISCHER LEITER: UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. RALF WEISKIRCHEN

WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DES INSTITUTS:

W2-PROFESSUR FÜR PATHOBIOCHEMIE UND EXPERIMENTELLE GENTHERAPIE

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. RALF WEISKIRCHEN

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 4

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 8 (DAVON 6 WISSENSCHAFTLER)

DRITTMITTELAUSGABEN (EINSCHLIEßLICH ALTPROJEKTEN):

	Ausgaben 2011 laut Verwaltung
DFG	165.901 €
BMBF	
EU	
Land	
Stiftungen mit peer-review-System	
Sonstige öffentliche Zuwender	
Summe begutachtete externe Drittmittel	165.901 €

	Ausgaben 2011 laut Verwaltung
Stiftungen ohne peer-review-System	
Industrie	
Fördervereine	
Freie Mittel	58 €
Summe nicht begutachtete externe Drittmittel	58 €

	Ausgaben 2011 laut Verwaltung
IZKF	6.630 €
START	
Summe interne Drittmittel	6.630 €

Gesamtsumme externe Drittmittel	165.959 €
Gesamtsumme interne Drittmittel	6.630 €

PUBLIKATIONEN:

	Anzahl	Σ IF ungew.	Σ IF gew. nach Autoren
In WoS/Medline gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials	13	66,85	61,22
<u>Nicht</u> gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials			
Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien			
Gesamtsumme	13	66,85	61,22

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Teilprojekt P1 (Projektleiter Dr. S. K. Meurer, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Funktionelle Analyse des TGF-β/ALK1-vermittelten Signalweges und dessen Modulation durch Endoglin (CD105) in hepatischen Sternzellen, Myofibroblasten und in fibrosierenden Lebererkrankungen (SFB 542, TP A9).

Teilprojekt P2 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen, Dr. Dr. E. Borkham-Kamphorst): Untersuchungen zur Funktion verschiedener PDGF-Isoformen in fibrosierenden Lebererkrankungen (SFB/TRR57, TP P13).

Teilprojekt P3 (Projektleiter Dr. Dr. E. Borkham-Kamphorst, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Untersuchungen zur Funktion, Regulation und diagnostischer Relevanz von Lipocalin 2 (LCN2) in entzündlichen und fibrosierenden Organerkrankungen (IZKF Aachen TP E6-11).

Teilprojekt P4 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Die Bedeutung von Genpolymorphismen für die Prognose fibrosierender Lebererkrankungen. Dieses Teilprojekt wird zusammen mit Herrn Prof. Dr. H. E. Wasmuth (Innere Medizin III) und Herrn Univ.-Prof. Dr. F. Lammert (Innere Medizin II, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg) durchgeführt.

Teilprojekt P5 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Entwicklung und Evaluation neuer innovativer Bestimmungsmethoden zur Identifikation und Risikoabschätzung von fibrosierenden Leber- und Nierenerkrankungen. Diese Arbeiten werden zusammen mit Herrn PD Dr. F. Tacke und Herrn PD Dr. A. Koch (Innere Medizin III) durchgeführt.

Teilprojekt P6 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen, Univ.-Prof. Dr. R. Büttner): Funktionelle Bedeutung der LIM Domänen Proteine CRP2 und FHL2 und ihrer Bindungspartner für die zelluläre Aktivierung hepatischer Sternzellen und experimentell ausgelöster Lebererkrankungen (SFB/TRR57, TP P05).

Teilprojekt P7 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Optimierung adenoviraler Expressionskonstrukte und Entwicklung neuer innovativer Strategien zur gerichteten Expression therapeutisch wirksamer Biomoleküle in Modellen experimentell ausgelöster Lebererkrankungen.

Teilprojekt P8 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Erstellung und Charakterisierung von diversen *knock out* Mausmodellen (*Csrp2 nulls*, *Ltbp-1 nulls*) zum Verständnis fibrosierender Erkrankungen. Diese Arbeiten werden in Kooperation mit dem Max-Planck-Institut für Biochemie (Martinsried) durchgeführt.

Teilprojekt P9 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen, Dr. S. K. Meurer): Untersuchungen Antigen-präsentierender Eigenschaften hepatischer Sternzellen. Diese Untersuchungen werden in enger Kooperation mit Dr. F. Winau (Immune Disease Institute, Harvard Medical School) durchgeführt.

Teilprojekt P10 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Identifikation neuer Prädispositionsmarker für Lebererkrankungen. Diese Arbeiten werden in Kooperation mit einer Vielzahl anderer nationaler und internationaler Arbeitsgruppen durchgeführt und sind u.a. eingebettet in den SFB/TRR57.

Teilprojekt P11 (Projektleiter Dr. S. K. Meurer, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Funktionelle Analyse von BMP-Signalkomponenten und Endoglin (CD105) und deren Antagonismus zur TGF- β Signalkaskade in entzündlich fibrosierenden Lebererkrankungen.

Teilprojekt P12 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Serumprotein-Profilierung mittels SELDI-TOF-MS-Verfahren zur Identifizierung krankheitsassoziierter Biomarker aus Serum- und Gewebeproben. Dieses Projekt wird gemeinsam mit dem Institut für Pathologie, der Inneren Medizin III und dem Medizinischen Proteomcenter (Bochum) durchgeführt.

Teilprojekt P13 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Regulatorische und funktionelle Aspekte der CTGF/CCN2 und NOV/CCN3 Expression in Hepatozyten und hepatischen Sternzellen (SFB/TRR57 TP P13).

Teilprojekt P14 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Herstellung und Charakterisierung adenoviraler Expressionskonstrukte zur Zelltyp-spezifischen Expression antifibrotisch wirksamer Genkassetten.

Teilprojekt P15 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): FACS-basierte Sortierung parenchymaler und nicht-parenchymaler Zellen aus Leber und Niere. Diese Arbeiten werden gemeinsam mit Herrn PD Dr. F. Tacke (Innere Medizin III) durchgeführt (SFB/TRR57, TP Q03).

Teilprojekt P16 (Projektleiter Dr. S. K. Meurer, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Funktionelle Relevanz des akzessorischen TGF- β Rezeptors Endoglin bei Lebererkrankungen. Diese Arbeiten werden zusammen mit Herrn Dr. D. Scholten (Innere Medizin III) durchgeführt.

Teilprojekt P17 (Projektleiter Dr. Dr. E. Borkham-Kamphorst, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Die Relevanz der Faktor VII-aktivierenden Protease (FSAP) für fibrosierende Lebererkrankungen. Dieses Projekt wird in Kooperation mit Prof. Dr. S. M. Kanse (Institut für Biochemie der Medizinischen Fakultät, Universität Giessen) und der Firma Miltenyi Biotec GmbH, Bergisch Gladbach) bearbeitet.

Teilprojekt P18 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Analyse von Prozessen, die bei der gestörten Gewebshomöostase, Zelluntergang und Regeneration beteiligt sind. Diese Arbeiten werden in enger Kooperation mit vielen Mitarbeitern anderer Institute und Kliniken des UKA durchgeführt.

Teilprojekt P19 (Projektleiter Dr. S. K. Meurer, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Funktionelle Charakterisierung von ITIH5 und Beeinflussung seiner Expression durch TGF- β 1 in Mammakarzinomzellen. Dieses Projekt wird in enger Kooperation mit Herrn Prof. E. Dahl (Institut für Pathologie) bearbeitet.

Teilprojekt P20 (Projektleiter Dr. S. K. Meurer, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Beeinflussung der Glomerulärsklerose durch TGF- β 1 und funktionelle Analyse von Parietalzellen. Diese Arbeiten werden gemeinsam mit Herrn PD Dr. M. Moeller (Innere Medizin II) und verschiedenen Forschungsabteilungen des SFB/TRR57 durchgeführt.

Teilprojekt P21 (Projektleiter Dr. S. K. Meurer, Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Microarray-basierte Signalnetzwerkerkennung in primären und immortalisierten Hepatozyten unter besonderer Berücksichtigung pro- und antifibrotisch wirksamer Zytokineffekte. Dieses Projekt wird gemeinsam mit Herrn Dr. K. Hoffmann (Fraunhofer Institut, Aachen) und Herrn Prof. H. Fröhlich (Bonn-Aachen International Center for IT (B-IT) Algorithmic Bioinformatics, Universität Bonn) bearbeitet.

Teilprojekt P22 (Projektleiter Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen): Entwicklung neuer massenspektrometrischer Verfahrenstechniken zum diagnostischen Metallimaging gesunder, entzündlicher und fibrosierter Leberbiopsien. Diese Arbeiten

werden in Kooperation mit Frau Dr. J. S. Becker (Forschungszentrum Jülich), B. Lüscher (Biochemie), K. Amunts (Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik) und K. Zilles (Forschungszentrum Jülich) durchgeführt. Dieses Projekt erhielt kürzlich rund 900.000 € Fördergelder von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), um entsprechende Technologien weiterzuentwickeln und Untersuchungen an Gewebe von Patienten und Tiermodellen durchzuführen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Die Bedeutung der LIM Domänen Proteine FHL2 und CRP2 für die Aktivierung von hepatischen Sternzellen und deren Einbindung in TGF- β Signalwege bei fibrosierenden Lebererkrankungen

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen/
Univ.-Prof. Dr. R. Büttner (Bonn)
Förderer: DFG, SFB/TRR57 (TP P05)
Bewilligungszeitraum: 01/09-12/12
Ausgaben '11: 39.009 €
Kooperationen: Univ.-Prof. Dr. F. Lammert (Homburg), Univ.-Prof. Dr. J. Floege (Aachen), Univ.-Prof. Dr. P. Knolle (Bonn), Univ.-Prof. Dr. Chr. Trautwein (Aachen)
FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 2: Exogene und endogene Modulatoren der PDGF/TGF- β Signalkaskaden in fibrosierenden Lebererkrankungen und deren therapeutische Modulation

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen
Förderer: DFG, SFB/TRR57 (TP P13)
Bewilligungszeitraum: 01/09-12/12
Ausgaben '11: 66.671 €
Kooperationen: Univ.-Prof. Dr. J. Floege (Aachen), Univ.-Prof. Dr. Chr. Trautwein (Aachen),
FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 3: FACS-basierte Sortierung parenchymaler und nicht-parenchymaler Zellen aus Leber und Niere

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen/
PD Dr. F. Tacke (Innere III)
Förderer: DFG, SFB/TRR57 (TP Q03)
Bewilligungszeitraum: 01/09-12/12
Ausgaben '11: 37.149 €
Kooperationen: alle Projekte des SFB/TRR57 in Aachen und Bonn
FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 4: Modulation der TGF- β Signaltransduktion während der Transdifferenzierung hepatischer Sternzellen

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen/
Dr. S. K. Meurer
Förderer: DFG SFB 542 TP A9
Bewilligungszeitraum: 07/05-06/11
Ausgaben '11: 23.090 €
Kooperationen: Univ.-Prof. Dr. M. Zenke (Aachen), Univ.-Prof. Dr. J. Floege (Aachen), Univ.-Prof. Dr. B. Lüscher (Aachen)
FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 5: Lipocalin 2 (LCN2), ein zentraler Mediator in entzündlichen Organerkrankungen

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen/
Dr. Dr. E. Borkham-Kamphorst
Förderer: IZKF Aachen
Bewilligungszeitraum: 07/11-06/14
Ausgaben '11: 6.630 €
Kooperationen: Univ.-Prof. M. Huber (Aachen),
PD Dr. C. Liedtke (Aachen)
FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

P 6: Gestörten Gewebshomöostase, Zelluntergang und Regeneration

Projektleiter: Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen
Förderer: Akquisitionsfonds
Bewilligungszeitraum: 08/09-05/11
Ausgaben '11: 17 €
Kooperationen: Univ.-Prof. M. Huber (Aachen),
PD Dr. C. Liedtke (Aachen)
FSP der Fakultät: Entzündung und Folgen

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Bergmann C, Weiskirchen R (2011) It's not all in the cilium, but on the road to it: genetic interaction network in polycystic kidney and liver diseases and how trafficking and quality control matter. *J Hepatol*.56:1201-3 (IF 9,264)

- [2] Borkham-Kamphorst E, Drews F, Weiskirchen R (2011) Induction of lipocalin-2 expression in acute and chronic experimental liver injury moderated by pro-inflammatory cytokines interleukin-1 β through nuclear factor- κ B activation. *Liver Int.*31:656-65 (IF 3,824)
- [3] Gressner OA, Peredniene I, Gressner AM (2011) Connective tissue growth factor reacts as an IL-6/STAT3-regulated hepatic negative acute phase protein. *World J Gastroenterol.*17:151-63 (IF 2,471)
- [4] Hellerbrand C, Weiskirchen R (2011) Does it matter not only how much but also when we eat to induce fatty liver? *Hepatology.*54:1096-9 (IF 11,665)
- [5] Henkel C, Schwamborn K, Zimmermann HW, Tacke F, Kühnen E, Odenthal M, Groseclose MR, Caprioli RM, Weiskirchen R (2011) From proteomic multi-marker profiling to interesting proteins: thymosin- α 2 and kininogen-1 as new potential biomarkers for inflammatory hepatic lesions. *J Cell Mol Med.*15:2176-88 (IF 4,125)
- [6] Kaemmerer E, Peuscher A, Reinartz A, Liedtke C, Weiskirchen R, Kopitz J, Gassler N (2011) Human intestinal acyl-CoA synthetase 5 is sensitive to the inhibitor triacsin C. *World J Gastroenterol.*17:4883-9 (IF 2,471)
- [7] Klemmer I, Yagi S, Gressner OA (2011) Oral application of 1,7-dimethylxanthine (paraxanthine) attenuates the formation of experimental cholestatic liver fibrosis. *Hepatol Res.*41:1094-109 (IF 2,199)
- [8] Meurer SK, Esser M, Tihaa L, Weiskirchen R (2011) BMP-7/TGF- β 1 signalling in myoblasts: components involved in signalling and BMP-7-dependent blockage of TGF- β -mediated CTGF expression. *Eur J Cell Biol.*91:450-63 (IF 2,806)
- [9] Meurer SK, Tihaa L, Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R (2011) Expression and functional analysis of endoglin in isolated liver cells and its involvement in fibrogenic Smad signalling. *Cell Signal.*23:683-99 (IF 4,058)
- [10] Pieper-Fuerst U, Hall R, Huss S, Hochrath K, Fischer HP, Tacke F, Weiskirchen R, Lammert F (2011) Expression of the megalin C-terminal fragment by macrophages during liver fibrogenesis in mice BBA - MOL BASIS DIS.1812:1640-1648 (IF 5,387)
- [11] Rauen T, Weiskirchen R, Floege J (2011) In search of early events in the development of chronic kidney disease: the emerging role for lipocalin-2/NGAL. *Nephrol Dial Transplant.*26:445-7 (IF 3,396)
- [12] Scholten D, Weiskirchen R (2011) Questioning the challenging role of epithelial-to-mesenchymal transition in liver injury. *Hepatology.*53:1048-51 (IF 11,665)
- [13] Weiskirchen R (2011) CCN proteins in normal and injured liver. *Front Biosci.*16:1939-61 (IF 3,52)

3.2 Diplomarbeiten / Bachelor-/Masterarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

- [1] **Demirci, Ilhan.** Expression von connective tissue growth factor (CTGF, CCN2) in kultivierten hepatischen Sternzellen und Myofibroblasten der Rattenleber unter Einfluss von Zytokinen und Signalinhibitoren (Dr. med.).
- [2] **Steger, Christoph.** Markeridentifikation beim Urinscreening auf illegale Drogen im geschlossenen Strafvollzug am Beispiel der JVA Geldern: Akzeptanz bei Strafgefangenen und Vollzugsbediensteten (Dr. med.).

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Deutschland
- Homburger Forschungsförderungsprogramm der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes (HOMFOR), Deutschland
- European Association for the Study of the Liver (EASL), Genf, Schweiz
- Health Research Board (HRB), Irland
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), Paris, Frankreich
- Interfakultatives Zentrum für Pharmakogenomik und Arzneimittelforschung (icepha), Robert Bosch Stiftung, Eberhard Karls Universität Tübingen, Deutschland
- IZKF Aachen, Aachen, Deutschland
- National Institute of Health (NIH), Bethesda, MD, USA
- Medical Research Council (MRC), England
- National Natural Science Foundation of China, China
- Netherlands Organisation for Health Research and Development (ZonMw), Niederlande
- Raine Medical Research Foundation, Australien
- Research Foundation Flanders, Belgien
- Robert Bosch Stiftung (ICEPHA), Tübingen, Deutschland
- START Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät des UKA, Aachen, Deutschland
- Studienstiftung des Deutschen Volkes, Deutschland
- Swiss National Science Foundation, Bern, Schweiz
- Wilhelm-Roux-Programm, Medizinische Fakultät der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg, Deutschland

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen

- Acta Pharmacologica Sinica
- American Journal of Physiology- Gastrointestinal and Liver Physiology
- American Journal of Physiology- Cell Physiology

- American Journal of Transplantation
- Biochemical Journal
- Biophysical Reviews
- BMC Biology
- BMC Gastroenterology
- British Journal of Pharmacology
- British Journal of Surgery
- Cellular Physiology and Biochemistry
- Circulation
- Clinical Science
- Comparative Hepatology
- Cytokine
- Digestion
- Disease Markers
- European Journal of Cell Biology
- Experimental Dermatology
- FEBS Letters
- Fibrogenesis & Tissue Repair
- Frontiers in Bioscience
- Gastroenterology
- Gene Therapy
- GUT
- Hepatitis Monthly
- Hepatology
- International Journal of Biochemistry and Cell Biology
- Journal of Biological Chemistry
- Journal of Cellular Biochemistry
- Journal of Hepatology
- Journal of Molecular Medicine
- Laboratory Investigation
- Life Sciences
- Liver International
- Molecular Biology of the Cell
- Oncogene
- Thrombosis and Haemostasis
- Transplantation

Dr. S. K. Meurer

- Laboratory Investigation
- European Journal of Cell Biology

Dr. Dr. E. Borkham-Kamphorst

- European Journal of Cell Biology

4.3 wissenschaftliche Ämter

Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen

- Wissenschaftlicher Sekretär des SFB/TRR 57 „Organ Fibrosis: From Mechanisms of Injury to Modulation of Disease.“
- Sprecher und Mitorganisator des sich entwickelnden Graduiertenkollegs “*Impaired tissue homeostasis: cell loss and regeneration.*”
- Mitglied des Internen Forschungsrates des IZKF Aachen
- Mitglied des Organisationskommittees zur Neueinrichtung des SFBs “*Inflammatory organ damage: From molecular mechanisms to therapeutic intervention.*”
- Mitglied der Faculty 1000 of Medicine
- Mitglied des medizinischen und wissenschaftlichen Beirats der Morbus Osler Stiftung Deutschland

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Univ.-Prof. Dr. R. Weiskirchen

- Journal of Cellular Biochemistry
- Hepatitis Monthly
- Faculty 1000 of Medicine (Section: Gastroenterology & Hepatology)
- Frontiers in Gastrointestinal Sciences