

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIEN (IBMT)

LEHR- UND FORSCHUNGSGBIET

ZELL- UND MOLEKULARBIOLOGIE AN GRENZFLÄCHEN

UNIV.-PROF. DR. RER. NAT. WILHELM JAHNEN-DECHENT

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 3

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 6, DAVON 4 WISS. MITARBEITER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Zell- und molekularbiologische Analyse der Wechselwirkung von Zellen und Geweben mit Biomaterialien (C. Adamzyk, M. Bienert., S. Neuß-Stein, J. van de Kamp)

Materialien, die im und am menschlichen Körper zum Einsatz kommen heißen Biomaterialien. Je nach geplantem Zweck sollen diese Materialien inert sein, also möglichst keine Reaktionen des umgebenden Gewebes hervorrufen, oder sie sollen die umgebenden Zellen gezielt in eine vorbestimmte Richtung differenzieren. Wir untersuchen diese Zell-Materialinteraktion, um toxische Effekte auszuschließen. Daneben untersuchen wir den Einfluss verschiedener Materialklassen, die in einer Biomaterialbank zusammengefasst sind, auf die gezielte Differenzierung von Stamm- und Vorläuferzellen bei der gesteuerten Geweberegeneration, dem *tissue engineering*. Nanoskalige Materialien, die für medizinische Anwendungen entwickelt werden (Nanomedizin) sind hinsichtlich ihrer Toxizität und Biokompatibilität erst wenig untersucht. Hier etablieren wir gemeinsam mit Kollegen der Fakultät 1 (AG Simon, Anorganische Chemie, AG Hollert, Biologie) automatisierte zellbiologische und molekularbiologische Verfahren zur Testung von Edelmetall-Nanopartikeln. Zur Analyse der Körperverträglichkeit von Nanopartikeln in einem komplexen Organismus führen wir Untersuchungen mit Zebrafischeiern durch.

Struktur und Funktion der Fetuine (A. Babler., E. Dietzel, J. Floehr, S. Gräber, D. Laaf)

Wir analysieren die biologische Funktion der Fetuine, einer kleinen Gruppe hepatischer Plasmaproteine aus der Typ 3-Cystatinfamilie, die in allen bekannten Säugergenomen unmittelbar nebeneinander angeordnet und daher entwicklungs-genetisch eng verwandt sind: Fetuin-A, Fetuin-B und Histidin-reiches Glykoprotein (HRG). Zur Aufklärung der Funktion mittels reverser Genetik erzeugen wir *knockout*-Mäuse. Diese Mäuse werden bezüglich der Rolle dieser Proteine im angeborenen Immunsystem, beim generellen Gewebeumbau (*remodelling*) sowie bei pathologischen Ablagerungserkrankungen, wie z.B. der Atherosklerose, untersucht. Die Mäuse dienen als Modelle menschlicher Erkrankungen, wie Arteriosklerose, Gefäßkalzifizierung und Krebs.

Weibliche Mäuse mit Fetuin-B Defizienz sind infertil. Wir untersuchen, welche Stadien der folliculären Eireifung und/oder der Befruchtung gestört sind. Parallel erheben wir Grunddaten über Fetuin-B-Serumspiegel beim Menschen.

Molekulare Mechanismen pathologischer Kalzifizierung (A. Babler., L. Brylka, S. Gräber, F. Plum, K. Schutters)

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit ist die pathologische Kalzifizierung. Fetuin-A defiziente Mäuse zeigen deutlich verstärkte Calciumphosphat-Ablagerungen in Niere, Herz- und Lungengewebe im Vergleich zum Wildtyp-Tier. Durch Beeinflussung des Mineral- und Fettstoffwechsels sowie der Blutgerinnung kann die pathologische Kalzifizierung in den Tieren deutlich reduziert werden. Mit optischen und elektronischen Methoden studieren wir die Mineralisierung in übersättigten Salzlösungen mit und ohne Zusatz von biologischen Kalzifizierungshemmstoffen. Ziel dieser Untersuchungen ist ein Bluttest, der das Kalzifizierungsrisiko von Dialysepatienten erfasst.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: DFG-Graduiertenkolleg "EUCAR"

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahn-Dechent
 Förderer: DFG, GK 1508/1
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2008 – 30.09.2013
 Kooperationen: Bernhagen, Biochemie und Molekulare Zellbiologie, UKA
 FSP der Fakultät: Kardiovaskuläre Forschung

P 2: DFG-Graduiertenkolleg "Biointerface"

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahn-Dechent
 Förderer: DFG, GK 1035/1
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2004 – 30.06.2013
 Kooperationen: Möller, TexMC RWTH Aachen; Universität Bonn
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 3: DFG-Graduiertenkolleg "Biointerface"**Auslauffinanzierung**

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, GK 1035/1
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2013 – 30.06.2014
 Kooperationen: Möller, TexMC RWTH Aachen;
 Universität Bonn
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 4: Role of anticoagulants in vascular calcification

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahnen-Dechent
 Förderer: Industrie
 Bewilligungszeitraum: 02.12.2010 – 31.12.2013
 FSP der Fakultät: Kardiovaskuläre Forschung

P 5: Untersuchung und Modellierung der physiologischen Wirkung neuer, wasserlöslicher Edelmetallnanopartikel

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, JA 562/13-2
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2010 – 30.06.2013
 Kooperationen: Simon, Anorganische Chemie
 RWTH Aachen, Universität Duis-
 burg - Essen
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 6: Fetuin-B u. Oozytenreifung/-befruchtung

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahnen-Dechent
 Förderer: Industrie
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2008 – 31.12.2010
 Kooperationen: Neulen, Frauenklinik, UKA
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 7: Multimodales Imaging bei der Erforschung molekularer Mechanismen der pathologischen Kalzifizierung

Projektleiter: Dr. M. Herrmann
 Förderer: START, 109/12
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2012 – 30.06.2014
 FSP der Fakultät: Kardiovaskuläre Forschung

P 8: Bedeutung von Fetuin-B für die weibliche Fertilität

Projektleiter: Dr. J. Weßling
 Förderer: START, 113/12
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2012 – 30.06.2014
 FSP der Fakultät: Kein FSP

3. PUBLIKATIONEN**3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline**

- [1] Adamzyk C, Emonds T, Falkenstein J, Tolba R, Jahnen-Dechent W, Lethaus B, Neuss S (2013) Different Culture Media Affect Proliferation, Surface Epitope Expression, and Differentiation of Ovine MSC. *Stem Cells Int.*:387324 (IF 2,806)
- [2] Brylka L, Jahnen-Dechent W (2013) The role of fetuin-A in physiological and pathological mineralization. *Calcif Tissue Int.*4:355-64 (IF 2,748)
- [3] Cedervall J, Zhang Y, Ringvall M, Thulin A, Moustakas A, Jahnen-Dechent W, Siegbahn A, Olsson AK (2013) HRG regulates tumor progression, epithelial to mesenchymal transition and metastasis via platelet-induced signaling in the pre-tumorigenic microenvironment. *Angiogenesis.*4:889-902 (IF 4,41)
- [4] Dietzel E, Wessling J, Floehr J, Schäfer C, Ensslen S, Denecke B, Rösing B, Neulen J, Veitinger T, Spehr M, Tropartz T, Tolba R, Renné T, Egert A, Schorle H, Gottenbusch Y, Hildebrand A, Yiallourous I, Stöcker W, Weiskirchen R, Jahnen-Dechent W (2013) Fetuin-B, a liver-derived plasma protein is essential for fertilization. *Dev Cell.*1:106-12 (IF 10,366)
- [5] Dreymueller D, Denecke B, Ludwig A, Jahnen-Dechent W (2013) Embryonic stem cell-derived M2-like macrophages delay cutaneous wound healing. *Wound Repair Regen.*1:44-54 (IF 2,768)
- [6] Duarte Campos DF, Blaeser A, Weber M, Jäkel J, Neuss S, Jahnen-Dechent W, Fischer H (2013) Three-dimensional printing of stem cell-laden hydrogels submerged in a hydrophobic high-density fluid. *Biofabrication.*1:015003 (IF 4,302)
- [7] Elsas J, Sellhaus B, Herrmann M, Kinkeldey A, Weis J, Jahnen-Dechent W, Häusler M (2013) Fetuin-A in the developing brain. *Dev Neurobiol.*5:354-69 (IF 4,189)
- [8] Ferreira MS, Schneider RK, Wagner W, Jahnen-Dechent W, Labude N, Bovi M, Piroth D, Knüchel R, Hieronymus T, Müller AM, Zenke M, Neuss S (2013) Two-dimensional polymer-based cultures expand cord blood-derived hematopoietic stem cells and support engraftment of NSG mice. *Tissue Eng Part C Methods.*1:25-38 (IF 4,254)
- [9] Hoss M, Saric T, Denecke B, Peinkofer G, Bovi M, Groll J, Ko K, Salber J, Halbach M, Schöler HR, Zenke M, Neuss S (2013) Expansion and differentiation of germline-derived pluripotent stem cells on biomaterials. *Tissue Eng Part A.*9-10:1067-80 (IF 4,254)
- [10] Hoss M, Apel C, Dhanasingh A, Suschek CV, Hemmrich K, Salber J, Zenke M, Neuss S (2013) Integrin 4 impacts on differential adhesion of preadipocytes and stem cells on synthetic polymers. *J Tissue Eng Regen Med.*4:312-23 (IF 4,428)

- [11] Kramann R, Brandenburg VM, Schurgers LJ, Ketteler M, Westphal S, Leisten I, Bovi M, Jahnen-Dechent W, Knüchel R, Floege J, Schneider RK (2013) Novel insights into osteogenesis and matrix remodelling associated with calcific uraemic arteriopathy. *Nephrol Dial Transplant.*4:856-68 (IF 3,488)
- [12] Küpper CE, Böcker S, Liu H, Adamzyk C, van de Kamp J, Recker T, Lethaus B, Jahnen-Dechent W, Neuss S, Müller-Newen G, Elling L (2013) Fluorescent SNAP-tag galectin fusion proteins as novel tools in glycobiology. *Curr Pharm Des.*30:5457-67 (IF 3,288)
- [13] Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, Schurgers LJ, van de Sandt AM, Boor P, Boor P, Schlieper G, Brandenburg VM, Fekete BC, Veulemans V, Ketteler M, Vermeer C, Jahnen-Dechent W, Floege J, Westenfeld R (2013) Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*11:2618-24 (IF 5,533)
- [14] Leifert A, Pan Y, Kinkeldey A, Schiefer F, Setzler J, Scheel O, Lichtenbeld H, Schmid G, Wenzel W, Jahnen-Dechent W, Simon U (2013) Differential hERG ion channel activity of ultrasmall gold nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A.*20:8004-9 (IF 9,809)
- [15] Leifert A, Pan-Bartnek Y, Simon U, Jahnen-Dechent W (2013) Molecularly stabilised ultrasmall gold nanoparticles: synthesis, characterization and bioactivity. *Nanoscale.*14:6224-42 (IF 6,739)
- [16] Pan Y, Leifert A, Graf M, Schiefer F, Thoröe-Boveleth S, Broda J, Halloran MC, Hollert H, Laaf D, Simon U, Jahnen-Dechent W (2013) High-sensitivity real-time analysis of nanoparticle toxicity in green fluorescent protein-expressing zebrafish. *Small.* 6:863-9 (IF 7,514)
- [17] Rizzo LY, Golombek SK, Mertens ME, Pan Y, Laaf D, Broda J, Jayapaul J, Mockel D, Subr V, Hennink WE, Storm G, Simon U, Jahnen-Dechent W, Kiessling F, Lammers T (2013) In Vivo Nanotoxicity Testing using the Zebrafish Embryo Assay *J Mater Chem B Mater Biol Med.*:3918-3925 (IF 0,2)
- [18] Schickle K, Korsten A, Weber M, Bergmann C, Neuss S, Neuss S, Fischer H (2013) Towards osseointegration of bioinert ceramics: Can biological agents be immobilized on alumina substrates using self-assembled monolayer technique? *J Eur Ceramic Society.*13-14:2705-2713 (IF 2,307)
- [19] van de Kamp J, Jahnen-Dechent W, Rath B, Knuechel R, Neuss S (2013) Hepatocyte growth factor-loaded biomaterials for mesenchymal stem cell recruitment. *Stem Cells Int.*:892065 (IF 2,806)
- [20] Ventura Ferreira MS, Labude N, Walenda G, Adamzyk C, Wagner W, Piroth D, Müller AM, Knüchel R, Hieronymus T, Zenke M, Jahnen-Dechent W, Neuss S (2013) Ex vivo expansion of cord blood-CD34(+) cells using IGFBP2 and Angptl-5 impairs short-term lymphoid repopulation in vivo. *J Tissue Eng Regen Med.*12:944-54 (IF 4,428)
- [21] Wessels I, Rosenkranz E, Ventura Ferreira M, Neuss S, Zenke M, Rink L, Uciechowski P (2013) Activation of IL-1 beta and TNF alpha genes is mediated by the establishment of permissive chromatin structures during monopoiesis. *Immunobiology.*6:860-8 (IF 3,18)

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

Bachelorarbeiten:

- [1] Emmonds, Tanja. Expression stammzellenspezifischer Marker in Abhängigkeit der Mediumzusammensetzung: hMSC vs. oMSC, RWTH Aachen, Juni 2013.
- [2] Laaf, Dominic. Lipidbindung des Serumproteins Fetuin-A. RWTH Aachen, Oktober 2013.

Masterarbeiten:

- [1] Päfgen, Vera. HGF-loaded Biomaterials in a Murine Model: Short- and long-term *in vivo* Reactions. RWTH Aachen, Dezember 2013.
- [2] Pottbacker, Kirsten: Establishment of an *in vitro* wound model to assess application of growth factor-loaded silk matrices for wound healing.
- [3] Shen, Nian. Development of a bioreactor system for tissue engineering. RWTH Aachen, Januar 2013
- [4] Schulze, Torben. Nanoskalige Untersuchung biophysikalischer Eigenschaften aktivierter Leukozyten. RWTH Aachen, Juli 2013.
- [5] Parrish, Jonathon. Development of a Cell-Separation Device Targeting Circulation Tumor Cells. RWTH Aachen & Morphogenesis Inc., September 2014.

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Deutscher Akademischer Austausch Dienst
- Swiss National Foundation

PD Dr. rer. nat. Sabine Neuß-Stein

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Swiss National Foundation
- Chinese Research Council
- Qatar National Research Fund

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent

- Acta Biomaterialia
- Advanced Materials
- Atherosclerosis Thrombosis Vascular Biology
- Biochemical Journal
- Biochimie
- Biological Chemistry
- Circulation Research
- Calcified Tissues International
- European Journal of Biochemistry

- FEBS Letters
- Journal of Bone and Mineral Research
- Journal of Cellular Physiology
- Journal of Clinical Investigations
- Small

PD Dr. rer. nat. Sabine Neuß-Stein

- Acta Biomaterialia
- Annals of Medicine
- Biomaterials
- Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering
- Differentiation
- Journal of Biomaterials Applications
- Journal of Cellular Biochemistry
- Stem Cells
- Stem Cell Reviews and Reports
- Tissue Engineering

4.3 Preise/ Auszeichnungen

Mónica Ventura Ferreira

- Borchers Plakette, 21.06.2013

4.4 Patente

Prof. Dr. Wilhelm-Jahnen-Dechent

- Producing three-dimensional structure containing viable cells, useful e.g. as tissue substitute, preferably artificial soft tissue, comprises pressing or extruding structural material immersed in a fluid into mixture containing viable cells
- Patent Number: DE102012100859-A1; WO2013-113883-A1, Patent Assignee: RWTH Aachen
- Determining propensity of fluid for calcification, by adding soluble calcium salt and phosphate salt to sample of fluid, allowing formation of calciprotein particles (CPPs) in sample, and determining primary and/or secondary CPPs . Patent Number: EP2589964-A1; WO2013068372-A1, Patent Assignee: RWTH Aachen