

INSTITUT FÜR ZELL- UND MOLEKULARBIOLOGIE AN GRENZFLÄCHEN

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

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 3

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 5, DAVON 5 WISS. MITARBEITER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Zell- und molekularbiologische Analyse der Wechselwirkung von Zellen und Geweben mit Biomaterialien (M. Bienert, S. Neuß-Stein, S. Wein)

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, A. Büscher, L. Brylka, R. Dzhanayev, J. Floehr, S. Gräber, S. Köppert)

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.

Molekulare Mechanismen pathologischer Kalzifizierung (A. Babler, A. Büscher, L. Brylka, S. Gräber, S. Köppert)

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.

Reproduktionsbiologie (J. Floehr, C. Schmitz)

Ein weiterer Schwerpunkt ist das Feld der Reproduktionsbiologie. Als Inhibitor der Eizell-spezifischen Proteinase Ovastacin erhält Fetuin-B die Befruchtungsfähigkeit der Eizelle. Fetuin-B defiziente Mäuse sind folglich infertil. Die Eizellen dieser Tiere zeigen eine vorzeitige Härtung der Zona Pellucida (Extrazellulärmatrix, die die Eizelle umgibt). Wir erheben Grunddaten über Fetuin-B Serumspiegel im Menschen und untersuchen im Mausmodell den Einfluss von Fetuin-B auf die Befruchtungsfähigkeit der Eizelle *in vitro* und *in vivo*. Mithilfe von Struktur-Funktions-Analysen möchten wir die Domäne von Fetuin-B bestimmen, die für die Inhibition von Ovastacin - und somit für die Befruchtungsfähigkeit der Eizelle - essenziell ist. Forschungsergebnisse dazu können sowohl als Grundlage für mögliche Therapien bei Patientinnen mit bisher ungeklärter Unfruchtbarkeit, als auch als Target für ein Verhütungsmittel, dienen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Die Rolle des hepatischen Plasmaproteins Fetuin-B in der Fertilität

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, JA 562/16-1
 Bewilligungszeitraum: 01.12.2014 – 31.12.2018
 Kooperationen: Neulen, Frauenklinik;
 Weiskirchen, Klinische Chemie;
 UKA
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 2: Role of the plasma protein fetuin-A in lipic calcified debris metabolism

Projektleiter: Prof. Dr. W. Jahnen-Dechent
 Förderer: IZKF, K7-5
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2014 – 31.12.2017
 Kooperationen: Noels, Zandvoort, IMCAR; Boor,
 Pathologie; Vogt,
 Versuchstierkunde; Krusche
 MOCA; Leube, Molekulare
 Anatomie; UKA
 FSP der Fakultät: Kardiovaskuläre Forschung

P 3: Optimierung der Follikelkultivierung durch Fetuin-B Supplementierung

Projektleiter: Dr. E. Dietzel
 Förderer: START, 28/15
 Bewilligungszeitraum: 01.03.15 – 28.02.2017
 Kooperationen: Weiskirchen, Klinische Chemie;
 Tolba, Versuchstierkunde UKA
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 4: CeramActive - Entwicklung neuartiger Bioaktivierungstechniken für keramische Oberflächen zur verbesserten und schnelleren Knochenheilung medizinischer Implantate

Projektleiter: Prof. Dr. S. Neuß-Stein
 Förderer: BMBF (VIP Call) 03V0349
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2013 – 31.03.17
 Kooperationen: Fischer, ZWBF, Tingart,
 Orthopädie
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 5: ProImplant- Prozesskette zur Fertigung degradierbarer Magnesiumimplantate für individuelle Knochendefekte

Projektleiter: Prof. Dr. S. Neuß-Stein / PD Dr.
 Dr. B. Lethaus
 Förderer: Leitmarktagentur NRW
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2016 – 30.04.2019
 Kooperationen: MKG, Fa. Meotec
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 6: INTRICARE

Projektleiter: Jahnen-Dechent
 Förderer: EU – Marie Curie
 Bewilligungszeitraum: 01.03.2017 – 28.02.2021
 Kooperationen: IMCAR, Nephrologie,
 Kardiologie, Nuklearmedizin
 FSP der Fakultät: Kardiovaskuläre Forschung

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Bienert M, Hoss M, Bartneck M, Weinandy S, Böbel M, Jockenhövel S, Knüchel R, Pottbacker K, Wöltje M, Jahnen-Dechent W, Neuss S (2017) Growth factor-functionalized silk membranes support wound healing in vitro. *Biomed Mater.*12:045023 (IF 2,469)
- [2] Brylka LJ, Köppert S, Babler A, Kratz B, Denecke B, Yorgan TA, Etich J, Costa IG, Brachvogel B, Boor P, Boor P, Schinke T, Jahnen-Dechent W (2017) Post-weaning epiphysiolysis causes distal femur dysplasia and foreshortened hindlimbs in fetuin-A-deficient mice. *PLoS ONE.*12:e0187030 (IF 2,806)
- [3] Dietzel E, Floehr J, Van de Leur E, Weiskirchen R, Jahnen-Dechent W (2017) Recombinant fetuin-B protein maintains high fertilization rate in cumulus cell-free mouse oocytes. *Mol Hum Reprod.*23:25-33 (IF 3,585)
- [4] Dietzel E, Weiskirchen S, Floehr J, Horiguchi M, Todorovic V, Rifkin DB, Jahnen-Dechent W, Weiskirchen R (2017) Latent TGF- β binding protein-1 deficiency decreases female fertility. *Biochem Biophys Res Commun.*482:1387-1392 (IF 2,466)
- [5] El Hasni Akram, Schmitz Carlo, Bui-Goebbels Katrin, Braeunig Peter, Jahnen-Dechent Wilhelm, Schnakenberg Uwe (2017) Electrical impedance spectroscopy of single cells in hydrodynamic traps. *Sens Actuators B Chem.*248:419-429 (IF 5,401)
- [6] Floehr J, Dietzel E, Schmitz C, Chappell A, Jahnen-Dechent W (2017) Down-regulation of the liver-derived plasma protein fetuin-B mediates reversible female infertility. *Mol Hum Reprod.*23:34-44 (IF 3,585)
- [7] Kapustin AN, Schoppet M, Schurgers LJ, Reynolds JL, McNair R, Heiss A, Jahnen-Dechent W, Hackeng TM, Schlieper G, Harrison P, Shanahan CM (2017) Prothrombin Loading of Vascular Smooth Muscle Cell-Derived Exosomes Regulates Coagulation and Calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*37:e22-e32 (IF 6,607)

- [8] Kather M, Skischus M, Kandt P, Pich A, Conrads G, Neuss S (2017) Functional Isoeugenol-Modified Nanogel Coatings for the Design of Biointerfaces. *Angew Chem Int Ed Engl.*56:2497-2502 (IF 11,994)
- [9] Körschgen H, Kuske M, Karmilin K, Yiallourous I, Balbach M, Floehr J, Wachten D, Jahnen-Dechent W, Stöcker W (2017) Intracellular activation of ovastacin mediates pre-fertilization hardening of the zona pellucida. *Mol Hum Reprod.*23:607-616 (IF 3,585)
- [10] Maler MD, Nielsen PJ, Stichling N, Cohen I, Ruzsics Z, Wood C, Engelhard P, Suomalainen M, Gyory I, Huber M, Müller-Quernheim J, Schamel WWA, Gordon S, Jakob T, Martin SF, Jahnen-Dechent W, Greber UF, Freudenberg MA, Fejer G (2017) Key Role of the Scavenger Receptor MARCO in Mediating Adenovirus Infection and Subsequent Innate Responses of Macrophages. *MBio.*8: (IF 6,956)
- [11] Pasch A, Block GA, Bachtler M, Smith ER, Jahnen-Dechent W, Arampatzis S, Chertow GM, Parfrey P, Ma X, Floege J (2017) Blood Calcification Propensity, Cardiovascular Events, and Survival in Patients Receiving Hemodialysis in the EVOLVE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.*12:315-322 (IF 4,78)
- [12] van de Kamp J, Paefgen V, Wöltje M, Böbel M, Jaekel J, Rath B, Labude N, Knüchel R, Jahnen-Dechent W, Neuss S, Neuss S (2017) Mesenchymal stem cells can be recruited to wounded tissue via hepatocyte growth factor-loaded biomaterials. *J Tissue Eng Regen Med.*11:2988-2998 (IF 3,989)

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

Diplomarbeiten / Masterarbeiten:

- [1] Tessa Schleyen. MSc, Mechanical stimulation of human mesenchymal stem cells using a uniaxial cell stretcher. Juli 2017
- [2] Reinhold, Stefan. Klonierung, Expression und Aufreinigung von rekombinantem HGF mit tPA-Schnittstelle zur gerichteten Migration mesenchymaler Stammzellen im Rahmen des *Tissue Engineerings*. Aachen, September 2017
- [3] Sarah Peglow. BSc, Zytokompatibilitätstests degradierbarer Magnesium-Probenkörper sowie Isolation und Expansion von endothelialen Progenitorzellen. Oktober 2017,

Dissertationen:

- [1] Pierre Kandt Dr. med., Antimicrobial and tissue regenerating nanogels for implant coating. Juli 2017,

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent

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

Prof. Dr. rer. nat. Sabine Neuß-Stein

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- ERS Aachen
- 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

Prof. Dr. Sabine Neuß-Stein

- Acta Biomaterialia
- Annals of Medicine
- Biomaterials
- Biomedizinische Technik / Biomedical Engineering
- Bionanomaterials
- Cells Tissues Organs
- Cellular and Molecular Life Sciences
- Differentiation
- Journal of Biomaterials Applications
- Journal of Cellular Biochemistry
- Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine
- Nature Biomedical Engineering
- PLoS ONE
- Stem Cells
- Stem Cell Reviews and Reports
- Tissue Engineering

4.3 wissenschaftliche Ämter

Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent

- Deutsche Gesellschaft für Biomaterialien e.V., Vorsitzender
- Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik, Geschäftsführender Direktor