

ANATOMISCHES INSTITUT

LEHRSTUHL FÜR MOLEKULARE UND ZELLULÄRE ANATOMIE

UNIV.-PROF. DR. MED. RUDOLF LEUBE

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 7 (VOLLZEIT), 0 (TEILZEIT)

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 11 WISS. MA (TEILZEIT) 6. VOLLZEIT 0 MTA (TEILZEIT)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Die Untersuchung der Dynamik des Zytoskeletts und seiner Verankerungsstrukturen bildet den hauptsächlichen Forschungsschwerpunkt der zellbiologisch orientierten Abteilung.

Das **Zytoskelett** erfüllt nicht nur statische Aufgaben, sondern ist als flexibles System bei nahezu allen Zellfunktionen beteiligt. Dies trifft auch auf die an desmosomalen Zell-Zell-Kontakten verankerten epithelialen Intermediärfilamente zu, die bisher als besonders rigide und statisch angesehen wurden. So führen Mutationen der Intermediärfilament-Proteine zu verringerter mechanischer Stabilität, was sich z. B. in Form von Blasen-bildenden Hautkrankheiten äußert. Auf der anderen Seite müssen Zellformänderungen, die bei der Zellteilung, bei Differenzierungsvorgängen oder bei Wandlungsvorgängen während der Embryogenese, der Wundheilung und der Metastierung auftreten, mit präzise regulierten Umstrukturierungen einhergehen. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind bei den Intermediärfilamenten im Gegensatz zu den anderen Zytoskelettkomponenten nahezu unverstanden. Ergebnisse der letzten Jahre aus unserem Labor haben dazu geführt, dass neue Modelle der Intermediärfilament-Bildung entwickelt wurden, die erstmalig dem Aktin-reichen Zellcortex eine wesentliche Aufgabe bei der Neubildung und Erneuerung des Intermediärfilament-Netzwerks zusprechen und zeigen, wie Intermediärfilamente mit den anderen Filamentnetzwerken dynamisch interagieren. Darüber hinaus konnten wir als erste den Einfluss von Phosphorylierungsänderungen auf die Strukturbildung der Intermediärfilament-Netzwerke direkt in lebenden Zellen verfolgen. Weiterhin fanden wir heraus, dass bei Mutationen der epithelialen Keratin-Intermediärfilamente Aggregate auftreten, die unerwartet beweglich sind, einen hohen Turnover aufweisen, in spezifischen Zellregionen akkumulieren und unter dem Einfluss der proteasomalen Degradationsmaschinerie stehen. Diese Erkenntnisse, die zum großen Teil an lebenden Zellen gewonnen wurden, werden an transgenen Mausmodellen und in *Caenorhabditis elegans* weiter ausgearbeitet und in ihrer Bedeutung für die Morphogenese und Zellphysiologie bestimmt.

In dem anderen Projektbereich beschäftigen wir uns mit den **desmosomalen Zell-Zell-Adhäsionskomplexen**, die die Verankerung des Intermediärfilament-Zytoskeletts in den mechanisch stark beanspruchten Epithelien und im Herzmuskel vermitteln. Gegenwärtig stehen die desmosomalen Cadherine vom Desmoglein-Typ im Vordergrund unserer Forschungsbemühungen. Wir haben Mäuse hergestellt, die ein mutiertes Dsg2 synthetisieren, bei dem ein Teil der extrazellulären adhäsiven Domäne fehlt. Die Tiere entwickeln eine Rechtsherz-betonte, dilatative Kardiomyopathie, die mit dem Verlust von Kardiomyozyten und einer Fibrosierung des Myokard einhergeht. Die Krankheitssymptome ähneln denen, die bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie (ARVC) sowie anderen dilatativen Herzerkrankungen des Menschen beobachtet werden und die durch Mutationen im DSG2-Gen und weiteren Genen, die für desmosomale Komponenten kodieren, verursacht werden. Wir untersuchen zurzeit die Konsequenzen der Mutation für die zelluläre Biomechanik und die Induktion von Signalwegen. Wir erwarten, dass die gewonnenen Erkenntnisse zu neuen Konzepten therapeutischer Interventionsstrategien nicht nur bei der ARVC sondern auch bei anderen dilatativen und mit fibrotischen Narben einhergehenden Herzerkrankungen beitragen werden.

Methodologisch stehen Untersuchungen in **lebenden Systemen** im Vordergrund, um die Dynamik von Proteinen und markierten Zellstrukturen unter möglichst physiologischen Bedingungen zu analysieren. Als genetisch leicht manipulierbare Modellsysteme verwenden wir stabile Zelllinien, *Caenorhabditis elegans* und Mäuse.

Forschungsarbeiten der **AG Classen-Linke** beschäftigen sich im Rahmen der „Reproduktionsbiologie“ mit der **Rezeptivität des Endometriums**. Auf molekularer und zellulärer Ebene werden in vivo (an humanem Biopsiematerial sowie im Mausmodell) und in vitro (an primären humanen Zellkulturen und endometrialen Stroma- und Epithelzelllinien) die Differenzierungsprozesse des Endometriums, seine Hormonabhängigkeit sowie Synthese und Sekretion spezifischer Progesteron-abhängiger Proteine untersucht. Hierbei ist das Ziel die Etablierung prospektiver endometrialer Rezeptivitätsmarker. Bei den Studien der Differenzierungsprozesse liegt der Fokus auf Veränderungen der Zell-Zell-Adhäsion im humanen Endometrium als Vorbereitung auf die Implantation des Embryos. Als Modell für frühe Implantationsvorgänge und zur Untersuchung der Trophoblast-endometrialen Interaktion haben wir ein 3D-Zellkultursystem entwickelt. Durch Konfrontation drüsenähnlicher endometrialer Sphäroide mit der Trophoblastzelllinie AC-1M88 wird die Invasion der Trophoblastzellen verfolgt und analysiert. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen letztlich zur Verbesserung von Strategien im Zuge von Behandlungsmaßnahmen in der assistierten Reproduktion (ART) beitragen.

Die Forschung der **AG Bossinger** ist darauf ausgerichtet, die genetischen und molekularen Mechanismen der Zelldifferenzierung besser zu verstehen. In unseren laufenden Studien benutzen wir den Nematoden *Caenorhabditis elegans* als Modellsystem. Hier können wir genomweite, molekulargenetische und Hochdurchsatz-Ansätze verfolgen, um zellbiologisch relevante Fragestellungen am Beispiel des Darmepithels zu adressieren. Das Hauptinteresse unserer Arbeit gilt dem Auf- und Abbau interzellulärer Kontaktstrukturen, der dynamischen Organisation des Intermediärfilament Zytoskeletts, dem Transport von siRNAs und dem Alterungsprozess in *C. elegans*.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Stipendium

Projektleiter: MSC Jahnel
 Förderer: Manchot Stiftung
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2013 – 31.07.2016
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 2: EI/ZUK2/ERS Boost/OPBF071

Projektleiter: Prof. Dr. med. Leube
 Förderer: DFG üb. RWTH
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2013 – 31.07.2016
 Kooperationen: FZ Jülich
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 3: Genetische und funktionelle Analyse der Intermediärfilament-Funktion für die Zell-Zell Adhäsion und Biomechanik im C. elegans Darm

Projektleiter: Prof. Dr. med. Leube
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 22.08.2014 – 21.08.2017
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 4: Trophoblast-endometriale Interaktion im 3D Kultursystem als Modell für frühe Implantationsvorgänge beim Menschen

Projektleiter: Dr. rer. nat. Buck
 Förderer: START
 Bewilligungszeitraum: 01.09.2014 - 31.08.2016
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 5: EU Marie Curie InCeM

Projektleiter: Prof. Dr. med. Leube
 Förderer: EU
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2015 – 31.12.2018
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 6: The keratin filament cycle of assembly and disassembly

Projektleiter: Prof. Dr. rer. nat. Windoffer
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 10.03.2011- 09.03.2014
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 7: Stipendium

Projektleiter: Dr. rer. nat. Geisler
 Förderer: H. Hertz- Stiftung
 Bewilligungszeitraum: 25.06.2016 -24.09.2016
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 8: Analyse der Keratindynamik im frühen Mausembryo: Regulatorische Mechanismen und funktionelle Konsequenzen

Projektleiter: Prof. Dr. med. Leube
 Förderer: DFG (LE 566/20-1)
 Bewilligungszeitraum: 2013 - 2018
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 9: Consequences of desmosome anchorage for keratin network dynamics

Projektleiter: Prof. Dr. med. Leube
 Förderer: DFG (LE 566/22-1)
 Bewilligungszeitraum: 2015 - 2019
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Arslan E, Nellesen T, Bayer A, Prescher A, Lippross S, Nebelung S, Jahr H, Jaeger C, Huebner WD, Fischer H, Stoffel M, Shakibaei M, Pufe T, Tohidnezhad M (2016) Effect of platelet mediator concentrate (PMC) on Achilles tenocytes: an in vitro study. *BMC Musculoskelet Disord*.17:307 (IF 1,739)
- [2] Coch RA, Leube RE (2016) Intermediate Filaments and Polarization in the Intestinal Epithelium. *Cells*.5: (IF 0,2)
- [3] Eichler C, Schell J, Uener J, Prescher A, Scaal M, Puppe J, Warm M (2016) Inframammary Fold Reconstruction: A Biomechanical Analysis. *Plast Reconstr Surg Glob Open*.4:e634 (IF 0,2)
- [4] Geisler F, Gerhardus H, Carberry K, Davis W, Jorgensen E, Richardson C, Bossinger O, Leube RE (2016) A novel function for the MAP kinase SMA-5 in intestinal tube stability. *Mol Biol Cell*.27:3855-3868 (IF 3,685)
- [5] Geisler F, Leube RE (2016) Epithelial Intermediate Filaments: Guardians against Microbial Infection? *Cells*.5: (IF 0,2)

- [6] Ghassemi A, Köhlen D, Braunschweig T, Modabber A, Prescher A, Nanhekhan L (2016) Histopathological Differences of the Pedicle Artery in Commonly Used Free Flaps: The Influence of Age, Gender, and Side. *J Oral Maxillofac Surg.*74:836-43 (IF 1,916)
- [7] Ghassemi A, Schreiber L, Prescher A, Modabber A, Nanhekhan L (2016) Regions of ilium and fibula providing clinically usable bone for mandible reconstruction: "A different approach to bone comparison". *Clin Anat.*29:773-8 (IF 1,824)
- [8] Hajji M, Franzen R, Grümer S, Modabber A, Nasher R, Prescher A, Gutknecht N (2016) Removal of Dental Implants Using the Erbium,Chromium:Yttrium-Scandium-Gallium-Garnet Laser and the Conventional Trepphine Bur: An in Vitro Comparative Study. *Photomed Laser Surg.*34:61-7 (IF 1,68)
- [9] Janel O, Hoffmann B, Merkel R, Bossinger O, Leube RE (2016) Mechanical Probing of the Intermediate Filament-Rich Caenorhabditis Elegans Intestine. *Methods Enzymol.*568:681-706 (IF 0,2)
- [10] Kant S, Krusche CA, Gaertner A, Milting H, Leube RE (2016) Loss of plakoglobin immunoreactivity in intercalated discs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: protein mislocalization versus epitope masking. *Cardiovasc Res.*109:260-71 (IF 5,878)
- [11] Knoke M, Nagel P, Maier KJ, Gradl G, Buecking B, Sönmez TT, Modabber A, Prescher A, Pape HC (2016) Rotationally Stable Screw-Anchor With Locked Trochanteric Stabilizing Plate Versus Proximal Femoral Nail Antirotation in the Treatment of AO/OTA 31A2.2 Fracture: A Biomechanical Evaluation. *J Orthop Trauma.*30:e12-8 (IF 2,251)
- [12] Lauria I, Kramer M, Schröder T, Kant S, Hausmann A, Böke F, Leube R, Telle R, Fischer H (2016) Inkjet printed periodical micropatterns made of inert alumina ceramics induce contact guidance and stimulate osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells. *Acta Biomater.*44:85-96 (IF 6,319)
- [13] Martin I, Moch M, Neckernuss T, Paschke S, Herrmann H, Marti O (2016) Both monovalent cations and plectin are potent modulators of mechanical properties of keratin K8/K18 networks. *Soft Matter.*12:6964-74 (IF 3,889)
- [14] Moch M, Windoffer R, Schwarz N, Pohl R, Omenzetter A, Schnakenberg U, Herb F, Chaisawong K, Merhof D, Ramms L, Fabris G, Hoffmann B, Merkel R, Leube RE (2016) Effects of Plectin Depletion on Keratin Network Dynamics and Organization. *PLoS ONE.*11:e0149106 (IF 2,806)
- [15] Möhlhenrich SC, Modabber A, Kamal M, Fritz U, Prescher A, Hölzle F (2016) Three-dimensional effects of pterygomaxillary disconnection during surgically assisted rapid palatal expansion: a cadaveric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.*121:602-8 (IF 1,416)
- [16] Rafai N, Lemos M, Kennes LN, Hawari A, Gerhardt-Szép S, Classen-Linke I (2016) Anatomy meets dentistry! Linking anatomy and clinical practice in the preclinical dental curriculum. *BMC Med Educ.*16:305 (IF 1,572)
- [17] Schoeb DS, Brennecke E, Andert A, Grommes J, von Trotha KT, Prescher A, Neumann UP, Binnebösel M (2016) Assessment of a course of realistic surgical training during medical education as a tool for pre-residential surgical training. *BMC Med Educ.*16:45 (IF 1,572)
- [18] Schwarz N, Leube RE (2016) Intermediate Filaments as Organizers of Cellular Space: How They Affect Mitochondrial Structure and Function. *Cells.*5: (IF 0,2)
- [19] Schwarz N, Moch M, Windoffer R, Leube RE (2016) Multidimensional Monitoring of Keratin Intermediate Filaments in Cultured Cells and Tissues. *Methods Enzymol.*568:59-83 (IF 0,2)
- [20] Wöfler MM, Küppers M, Rath W, Buck VU, Meinhold-Heerlein I, Classen-Linke I (2016) Altered expression of progesterone receptor isoforms A and B in human eutopic endometrium in endometriosis patients. *Ann Anat.*206:1-6 (IF 1,864)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

- [1] Prescher, A. : Anatomie und Chirurgie in der Krise. *Passion Chirurgie* (2016) OL 2016, p 27-28
- [2] Möhlhenrich, SC; Ayoub, N; Fritz, U; Prescher, A ; Hölzle F; Modabber, A: Evaluation of ultrasonic and conventional surgical techniques for genioplasty combined with two different ostesynthesis plates: a cadaveric study. *Clin Oral Investig.* 2017 Nov;21(8):2437-2444.
- [3] Michalik R, Schradling S, Dirrichs T, Prescher A, Kuhl CK, Tingart M, Rath B: New approach for predictive measurement of knee cartilage defects with three dimensional printing based on CT-arthrography: A feasibility study. *J Orthop.* 2016 Oct 31;14(1):95-103.
- [4] Roessler PP, Schüttler KF, Stein T, Gravius S, Heyse TJ, Prescher A, Wirtz DC, Efe T.: Anatomic dissection of the anterolateral ligament (ALL) in paired fresh-frozen cadaveric knee joints. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2017 Feb;137(2):249-255.
- [5] Arslan E, Nellesen T, Bayer A, Prescher A, Lippross S, Nebelung S, Jahr H, Jaeger C, Huebner WD, Fischer H, Stoffel M, Shakibaei M, Pufe T, Tohidnezhad M.: Effect of platelet mediator concentrate (PMC) on Achilles tenocytes: an in vitro study *BMC Musculoskelet Disord.* 2016 Jul 22;17:307.
- [6] Eichler C, Schell J, Uener J, Prescher A, Scaal M, Puppe J, Warm M. Inframammary Fold Reconstruction: A Biomechanical analysis *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016 Mar 7;4(3):e634.

- [7] Ghassemi A, Schreiber L, Prescher A, Modabber A, Nanhekhan L. Regions of ilium and fibula providing clinically usable bone for mandible reconstruction: "A different approach to bone comparison". Clin Anat. 2016 Sep;29(6):773-8. Möhlhenrich SC, Modabber A, Kamal M, Fritz U, Prescher A, Hölzle F. Three dimensional effects of pterygomaxillary disconnection during surgically assisted rapid palatal expansion: a cadaveric study Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Jun;121(6):602-8.
- [8] Knoke M, Nagel P, Maier KJ, Gradl G, Buecking B, Sönmez TT, Modabber A, Prescher A, Pape HC. Rotationally Stable Screw-Anchor With Locked Trochanteric Stabilizing Plate Versus Proximal Femoral Nail Antirotation in the Treatment of AO/OTA 31A2.2 Fracture: A Biomechanical Evaluation. J Orthop Trauma. 2016 Jan;30(1):e12-8.
- [9] Sauerwald A, Niggel M, Puppe J, Prescher A, Scaal M, Noé GK, Schiermeier S, Warm M, Eichler C. Labaroscopic Pectopexy: A Biomechanical Analysis. PLoS One. 2016 Feb 4;11(2):e0144143.
- [10] Hajji M, Franzen R, Grümer S, Modabber A, Nasher R, Prescher A, Gutknecht N. Removal of Dental Implants Using the Erbium,Chromium:Yttrium-Scandium-Gallium-Garnet Laser and the Conventional Trephine Bur: An in Vitro Comparative Study. Photomed Laser Surg. 2016 Feb;34(2):61-7.
- [11] Ghassemi A, Köhlen D, Braunschweig T, Modabber A, Prescher A, Nanhekhan L. Histopathological Differences of the Pedicle Artery in Commonly Used Free Flaps: The Influence of Age, Gender, and Side. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Apr;74(4):836-43.

3.3 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Expedition ins Knie- Knieanatomie. In Rixen, Schoepp, Tingart: Kniechirurgie. München, Elsevier, 2016, S. 2-13, ISBN-Nr. 978-3-437-25601-2

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

Dissertationen:

- [1] Oliver Krings, 2016: Untersuchungen zum Invasionsverhalten des extravillösen Trophoblasten auf unterschiedlich rezepptive endometriale Epithelzelllinien in vitro
- [2] Matthias Hodecker, 2016: Ultrastrukturelle Untersuchung uteriner Desmosomen einer murinen Desmoglein 2-Deletionsmutante
- [3] Jost, M. 2016 Factors influencing the necessity for preoperative vascular imaging before harvesting a vascularized fibular flap
- [4] Benning, A. K., 2016 Die Entwicklung eines Injektionsphantoms für Ultraschall-gesteuerte Injektionen in die Facettengelenke der Hals- und Lendenwirbelsäule
- [5] Köhlen, Dominik, 2016 Histopathological differences of the pedicle artery in commonly used free flaps: the influence of age, gender and side

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. Henning M. Beier

- Friedrich-Wilhelm-Preise der Friedrich-Wilhelm-Stiftung der RWTH Aachen
- Förderung der Klinischen Forschung am UK Giessen/ UK Marburg und Nachwuchsforscherpreise der Von-Behring-Röntgen-Stiftung, Marburg
- Postdoc-Förderung der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- Stipendien und Preise der Alexander-von-Humboldt-Stiftung, Bonn
- Stipendien und Preise der Ernst-Schering-Foundation, Berlin

Prof. Dr. med. Rudolf. Leube

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Bossinger

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

PD Dr. rer.nat. Claudia Krusche

- Stipendien der RWTH Aachen
- Studienstiftung des Deutschen Volkes

Prof. Dr. med Andreas Prescher

- Gutachter für Normalverfahren DFG
- Studienstiftung des Deutschen Volkes

Prof. Dr. rer. nat. Irmgard Classen-Linke

- Studienstiftung des Deutschen Volkes

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Prof. Dr. med. Rudolf. Leube

- BMC Cell Biology
- Cells
- Journal of Cell Science
- Journal of Investigative Dermatology
- Cellular and Molecular Life Sciences
- Molecular Biology of the Cell
- Proceedings of the National Academy of Sciences USA
- PLOS ONE
- The Journal of Cell Biology

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier

- Human Reproduction
- Molecular Human Reproduction
- Reproductive Biomedicine Online

Prof Dr. rer. nat. Irmgard Classen-Linke

- Human Reproduction
- Reproductive Biomedicine online
- Annals of Anatomy
- Nature Communications

Prof. Dr. med. Andreas. Prescher

- Cells Tissues Organs
- Annals of Anatomy
- Surgical and Radiologic Anatomy
- Journal of Anatomy

- Anatomy and Embryology
- Hernia
- ROEFO Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der neuen bildgebenden Verfahren
- Anatomical Record
- Clinical Anatomy
- Microscopy Research and Technique
- Clinical Orthopaedics and Related Research
- The Scientific Worldjournal

Prof. Dr. rer. nat. Olaf Bossinger

- MBoC
- J.Neuroscience

4.3 wissenschaftliche Ämter

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier

- Vorsitzender (Stellvertreter) des Kuratoriums der Studienstiftung des deutschen Volkes, Bonn-Bad Godesberg
- Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Emil von Behring und Conrad Röntgen-Stiftung, Marburg
- Mitglied der Jury der Friedrich-Wilhelm-Stiftung der RWTH Aachen

Prof. Dr. rer.nat Irmgard Classen-Linke

Mitglied der Studienkommission/ des Studienbeirates der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Mitglied der Prüfungskommission des Modellstudien-ganges der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Mitglied der Vergabekommission Studienbeitrags-ersatzmittel der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen

Prof. Dr. med. A. Prescher

- Beiratsmitglied in der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie
- Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für klinische Anatomie

4.4 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier

- Mitglied des „Editorial Board“ der Zeitschrift Reproductive Biomedicine Online, Cambridge, UK)

Prof. Dr. med. Andreas. Prescher

- Assistant Editor: Surgical and Radiologic Anatomy

Prof. Dr. med. Rudolf Leube

- Associate Editor; BMC Cell Biology

4.5 Herausgeber/ Mitherausgeber von Zeitschriften

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Henning M. Beier

- Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie