

MEDIZINISCHE KLINIK III

LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN

(GASTROENTEROLOGIE UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN)

UNIV.-PROF. DR. MED. DIPL.-BIOCHEM. SIEGFRIED MATERN

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 24

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 9 (4 WISSENSCHAFTL. MITARBEITER)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Der Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Klinik III liegt seit ihrer Gründung 1984 auf dem Gebiet der molekularen Pathogenese hepatobiliärer Erkrankungen. Im Rahmen der medizinischen Grundlagenforschung werden Stoffwechselwege von Gallensäuren untersucht, wobei die Physiologie des intrazellulären Gallensäuretransportes, Störungen der Gallesekretion mit dem klinisch bedeutenden Syndrom der Cholestase und die Regulation der Gallesekretion durch Zytokine einschließlich der Mechanismen der zellulären Signaltransduktion im Vordergrund stehen. Weitere grundlagenorientierte Forschungsschwerpunkte umfassen die molekulare Pathogenese der Leberfibrose und der Gallensteinbildung sowie die Entwicklung neuer antifibrotischer Therapien für Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Mehrere zunächst im Rahmen von DFG-Einzelprojekten geförderte Vorhaben konnten 1994 in die DFG-Forschergruppe "Molekulare Mechanismen akuter und chronischer Lebererkrankungen" integriert werden. Diese gemeinsam vom hiesigen Institut für Biochemie und der Medizinischen Klinik III getragene DFG-Forschergruppe wurde mit dem Ziel des Überganges in einen Sonderforschungsbereich in der zweiten dreijährigen Förderperiode von 1997-2000 thematisch erweitert und in "Molekulare Mechanismen der Entzündung: Zytokine, Signaltransduktion und Transport" umbenannt.

Diese über 6 Jahre bestehende DFG-Forschergruppe bildete schließlich die Grundlage für den ab 1999 von der DFG bewilligten und 2002 verlängerten SFB 542 "Molekulare Mechanismen zytokingesteuerter Entzündungsprozesse: Signaltransduktion und pathophysiologische Konsequenzen". Durch die Interaktion von theoretischen Instituten und Kliniken im SFB werden Methoden und Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in klinisch orientierte Projekte bei Patienten mit Leberfibrose und -zirrhose, medikamentös induzierter Cholestase und Gallensteinleiden integriert.

Neben den im SFB geförderten Projekten werden Untersuchungen zur Molekulargenetik polygener hepatobiliärer Erkrankungen seit 1999 über 5 Jahre im Rahmen einer Medizinischen Nachwuchsgruppe des Ministeriums für Schule, Wissenschaft und Forschung des Landes NRW gefördert. Zum Erwerb einer fundierten grundlagenwissenschaftlichen Ausbildung waren seit 1994 sechs Mitarbeiter vor dem Aufbau ihrer eigenen Arbeitsgruppen im Rahmen von Ausbildungsstipendien als Post-Doktoranden an führenden Forschungszentren in den USA (Harvard Medical School, Yale University, University of Texas Southwestern Medical Center), in den Niederlanden und in der Schweiz tätig. Insgesamt wurden seit 1994 von der DFG 20 Forschungsprojekte sowie 8 DFG-Ausbildungsstipendien bewilligt.

Die klinische Forschung in der Medizinischen Klinik III umfasst Untersuchungen zu Motilitätsstörungen im Ösophagus und Dünndarm, wobei eine enge Zusammenarbeit mit dem hiesigen Helmholtz-Institut für Biomedizinische Technik an der RWTH Aachen besteht, an dem neuartige Sondenkateter für die Impedanzmessung entwickelt werden. Weitere Projekte umfassen die Analyse extrazellulärer Matrixproteine beim kolorektalen Karzinom und deren Bedeutung als Prognosefaktoren bei gastrointestinalen Tumoren sowie die Analyse von genetischen Polymorphismen bei Patienten mit Leberfibrose, chronischer Virushepatitis und Sepsis. Darüber hinaus ist die Medizinische Klinik III an einer Vielzahl multizentrischer Interventionsstudien bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C, des inoperablen Pankreaskarzinoms, des kolorektalen Karzinoms und neuer Therapieformen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sowie im Rahmen der interventionellen Gastroenterologie beteiligt.

2. DRITTMITTEL

2.1 Über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Polygenic Hepatobiliary Diseases

Projektleiter: PD Dr. F. Lammert
 Förderer: MSWF
 Art der Förderung: Nachwuchsgruppe
 Bewilligungszeitraum: 01/99 - 12/03
 Kooperationen: Prof. Carey, Harvard University, Boston; Dr. Paigen, Jackson Laboratory, Bar Harbor

Sind Probanden/ Patienten einbezogen? Nein

P 2: Molekulare Regulation organischer Anionentransporter in der entzündeten Leber und während der Leberregeneration (C1)

Verantwortliche: PD Dr. C. Gartung, Dr. A. Geier, Prof. Dr. S. Matern
 Förderer: DFG (SFB 542)
 Art der Förderung: Sachbeihilfe
 Bewilligungszeitraum: 07/02 - 06/05

Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 3: Die MMP-9/TIMP-1-Interaktion: Struktur-Funktionsanalysen und Charakterisierung eines TIMP-1-Antagonisten zur Hemmung der Fibrosierung entzündlicher Lebererkrankungen am transgenen Mausmodell

Projektleiter: PD Dr. E. Roeb
Förderer: DFG (SFB 542, Projekt C3)
Art der Förderung: Sachbeihilfe
Bewilligungszeitraum: 07/02 - 06/05
Kooperationen: Prof. Rose-John, Kiel; Prof. Rüther, Düsseldorf
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 4: Funktionelle Bedeutung von IL-6 und TNF- α für regenerative Prozesse der extrazellulären Matrix nach toxischer Leberschädigung und partieller Hepatektomie

Projektleiter: Dr. E. Siewert
Förderer: DFG (SI 633/3-1)
Art der Förderung: Sachbeihilfe
Bewilligungszeitraum: 8/01 - 8/04
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 5: Untersuchungen zur Funktion und Regulation der Gallensäuren- β -Glucosidase beim Menschen

Projektleiter: Prof. Dr. H. Matern, Prof. Dr. S. Matern
Förderer: DFG (MA 567/7-2)
Art der Förderung: Sachbeihilfe
Bewilligungszeitraum: 11/02 - 10/04
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 6: Rolle von hepatischen und intestinalen ABC-Transportern in der Exkretion von Umwelttoxinen, Karzinogenen und Medikamenten

Projektleiter: Dr. C.G. Dietrich
Förderer: DFG (DI 729/3-1)
Art der Förderung: Sachbeihilfe
Bewilligungszeitraum: 11/02 - 10/04
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 7: Analysis of the Genetic Predisposition for Fibrogenesis of Patients with Chronic Viral Hepatitis and Development of Molecular Antifibrotic Therapeutic Strategies

Projektleiter: Prof. Dr. S. Matern, PD Dr. E. Roeb, PD Dr. F. Lammert
Förderer: BMBF HepNet (Az 360042)

Art der Förderung: Sachbeihilfe
Bewilligungszeitraum: 2/02 - 1/05
Kooperationen: Prof. Gressner, Aachen; Prof. Schuppan, Erlangen
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Ja

P 8: Identifikation der durch TIMP-1 induzierten Genexpression

Projektleiter: PD Dr. E. Roeb
Förderer: START
Art der Förderung: Nachwuchsförderung
Bewilligungszeitraum: 5/01 - 07/02
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 9: Identifizierung von Suszeptibilitäts-Genen für die Leberfibrose im Mausmodell

Projektleiter: PD Dr. F. Lammert
Förderer: START
Art der Förderung: Nachwuchsförderung
Ausgaben '02: 13.197 €
Kooperation: Prof. Gressner, Aachen
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 10: Chemokinregulation bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

Projektleiter: Dr. H. Wasmuth
Förderer: START
Art der Förderung: Nachwuchsförderung
Bewilligungszeitraum: 9/01 - 9/02
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Ja

P 11: Differenzielle Regulation hepatisch exprimierter nukleärer Rezeptoren in gallenstein-sensiblen und -resistenten Mauseinzuchtstämmen unter lithogener Provokationsdiät

Verantwortliche: Dr. S. Hillebrandt
Förderer: START
Art der Förderung: Nachwuchsförderung
Bewilligungszeitraum: 2/01 - 2/02
Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

2.2 Nicht über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel

P 1: Analyse Lipoproteinrezeptor-gesteuerter Signaltransduktionsmechanismen

Projektleiter: Dr. H.H. Bock
Förderer: DFG
Art der Förderung: Forschungsstipendium
Bewilligungszeitraum: 4/01 - 4/03

Kooperation: Prof. Herz, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA

Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

P 2: Signaltransduktion über Lipoproteinrezeptoren und ihre Bedeutung für die Atheroskleroseentstehung

Projektleiter: Dr. P. May

Förderer: DFG

Art der Förderung: Emmy-Noether-Programm

Bewilligungszeitraum: 3/02 – 3/04

Kooperation: Prof. Herz, Univ. of Texas Southwestern Medical Center, Dallas

Sind Probanden/
Patienten einbezogen? Nein

3. PUBLIKATIONEN

Mittlerer IF des Faches (mIF): 2,183

3.1 Originalarbeiten

- [1] Beales PE, Bibby N, Elliott RB, Flohe S, Gruber H, Hill JP, Harris DP, Kolb H, Rosignoli G, Pozzilli P, Wang GS, **Wasmuth HE**, Scott FW. The effect of milk components on the incidence of type 1 diabetes in different animal models of the disease: an international blind trial. *Diabetologia* 2002;45:1240-1246 [IF 5,2]
- [2] Brandenburg VM, Ketteler M, **Fassbender WJ**, Heussen N, Freuding T, Floege J, Ittel TH. Development of lumbar bone mineral density in the late course after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2002;40:1066-1074 [IF 3,6]
- [3] Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, Stumptner C, Weiglein AH, **Lammert F**, **Marschall HU**, Tsybrovskyy O, Zatloukal K, Denk H, Trauner M. Ursodeoxycholic acid aggravates bile infarcts in bile duct-ligated and Mdr2 knockout mice via disruption of cholangiocytes. *Gastroenterology* 2002;123:1238-1251 [IF 13,0]
- [4] **Geier A**, **Dietrich CG**, **Lammert F**, Orth T, Mayet WJ, **Matern S**, **Gartung C**. Regulation of organic anion transporters in a new rat model of acute and chronic cholangitis resembling human primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002;36:718-24 [IF 4,8]
- [5] **Geier A**, **Kim SK**, Gerloff T, **Dietrich CG**, **Lammert F**, Karpen SJ, Stieger B, Meier PJ, **Matern S**, **Gartung C**. Hepatobiliary organic anion transporters are differentially regulated in acute toxic liver injury induced by carbon tetrachloride. *J Hepatol* 2002;36:198-205 [IF 4,8]
- [6] Gerloff T, **Geier A**, Roots I, Meier PJ, **Gartung C**. Functional analysis of the rat bile salt export pump gene promoter. *Eur J Biochem* 2002;269:3495-503 [IF 2,8]
- [7] Gewaltig J, Mangasser-Stephan K, **Gartung C**, Biesterfeld S, Gressner AM. Association of polymorphisms of the transforming growth factor-beta1 gene with the rate of progression of HCV-induced liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 2002;316:83-94 [IF 0,9]
- [8] **Hillebrandt S**, **Goos C**, **Matern S**, **Lammert F**. Genome-wide analysis of hepatic fibrosis in inbred mice identifies the susceptibility locus Hfib1 on chromosome 15. *Gastroenterology* 2002; 123 (6): 2041-2051 [IF 13,0]
- [9] **Lammert F**, Wang DQ, Wittenburg H, Bouchard G, Taenzler B, **Hillebrandt S**, Carey MC, Paigen B. *Lith* genes control mucin accumulation, cholesterol crystallization, and gallstone formation in A/J and AKR/J inbred mice. *Hepatology* 2002;36:1145-1154 [IF 8,1]
- [10] **Lammert F**, **Nguyen HN**. Familiäre Hypolipoproteinämie mit Lebersteatose. *Dtsch Med Wschr* 2002;127:1964-1965 [IF 0,8]
- [11] **Purucker E**, **Marschall HU**, **Geier A**, **Gartung C**, **Matern S**. Increase in renal glutathione in cholestatic liver disease is due to a direct effect of bile acids. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002;283:F1281-F1289 [IF 4,5]
- [12] Wittenburg H, **Lammert F**, Wang DQ, Churchill GC, Li R, Bouchard G, Carey MC, Paigen B. Interacting susceptibility loci for cholesterol gallstones and gallbladder mucin in inbred mice. *Physiol Genomics* 2002;8:67-77 [IF 3,4]
- [13] **Roeb E**, Schleinkofer K, Kernebeck T, Behrmann I, **Jansen B**, **Matern S**, Grötzing J. The MMP-9 hemopexin domain is a novel gelatin binding domain and acts as an antagonist. *J Biol Chem* 2002;277:50326-50332 [IF 7,2]
- [14] Töpfer R, **Gartung C**, Block F. Neurologic complications in inflammatory bowel diseases. *Nervenarzt* 2002;73:489-501 [IF 1,3]

3.2 Übersichtsarbeiten/Reviews

- [1] **Backes B**, **Gartung C**, **Matern S**. Zöliakie und einheimische Sprue. *Ernährung Med* 2002;17:12-15 [IF 0,2]
- [2] **Dietrich CG**, **Lammert F**, **Matern S**. Beeinflusst Rauchen den Verlauf der Colitis ulcerosa? *Dtsch Med Wschr* 2002;127:2581-2582 [IF 0,8]
- [3] **Figge A**, **Matern S**, **Lammert F**. Molekulargenetik der Cholesterin-Cholelithiasis: Identifizierung humaner und muriner Gallensteingene. *Z Gastroenterol* 2002;40:425-432 [IF 0,9]
- [4] **Geier A**, **Gartung C**. Moderne Diagnostik benignen und malignen Raumforderungen der Leber. *Dt. Ärzteblatt* 2002; 99:A 2206 [IF 0,2]
- [5] **Koppitz P**, **Lammert F**, **Matern S**. Laktoseintoleranz: Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Ernährung Med* 2002;17:78-81 [IF 0,2]
- [6] **Lammert F**, **Nguyen HN**, **Matern S**. Therapieoptionen bei vaskulären Ektasien des Magenantrums (Wassermelonenmagen). *Dtsch Med Wschr* 2002;127:287 [IF 0,8]

- [7] **Lammert F.** Molekulare Genetik der Cholesterincholelithiasis: Identifizierung und Charakterisierung muriner Gallensteingene. *Dtsch Med Wschr* 2002;127:1157-1158 [IF 0,8]
- [8] **Lammert F, Matern S.** Volkskrankheit Gallensteineiden: Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie. *Ernährung Med* 2002;17:61-65 [IF 0,2]
- [9] **Purucker E, Hoff C.** Diabetische Osteoarthropathie: das schmerzlose Disaster. *Othopädie-Technik* 2002;53:22-26 [IF 0,2]
- [10] **Roeb E.** Aktuelle therapeutische Strategien der chronischen Hepatitis B und C. *Ernährung und Medizin* 2002;17:82-86 [IF 0,2]
- [11] **Wasmuth HE, Lammert F, Geier A, Gartung C.** Die glutensensitive Enteropathie (Zöliakie, Sprue). Aspekte der Klassifizierung, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Ernährung Med* 2002;17:74-77 [IF 0,2]
- [12] **Wasmuth HE, Matern S.** Nutrition in childhood and autoimmune diseases. *Annales Nesté* 2002;60:22-31 [IF 0,2]

3.3 Editorials

- [1] **Bock HH, Lammert F.** Nuclear xeno-sensors as receptors for cholestatic bile acids: the second line of defense. *Hepatology* 2002;35:232-234 [IF 8,1]

3.4 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Bokemeyer C, Classen M, Lammert F, Matern S, Schmiegel W. Gallenblase, Gallenwege. In: Classen M, Dierkesmann R, Heimpel H, Koch KM, Meyer J, Müller OA, Specker C, Ziegler R (Hrsg.). *Rationelle Diagnostik und Therapie in der Inneren Medizin. Leitlinien.* Urban & Fischer, München 2002, S. A6:1-6 (ISBN 3-437-22136-1)
- [2] Lammert F, Hillebrandt S, Matern S. Identification of fibrogenic genes in a polygenic mouse model of liver fibrosis. In: Gressner AM, Heinrich PC, Matern S (Hrsg.). *Cytokines in liver injury and repair.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2002, S. 173-176 (ISBN 0-7923-8775-9)
- [3] Geier A, Matern S, Gartung C. Regulation of hepatocellular organic anion transporters by cytokines. In: Gressner AM, Heinrich PC, Matern S (Hrsg.). *Cytokines in liver injury and repair.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2002, S. 201-203 (ISBN 0-7923-8775-9)
- [4] Lammert F, Wellmeier M, Matern S. Hepatologische Diäten. In: Müller SD (Hrsg.). *Praxis der Diätetik und Ernährungsberatung.* Hippokrates, Stuttgart 2002, S. 582-595 (ISBN 3-8304-5235-7)

3.5 Herausgeberschaften

- [1] Gressner AM, Heinrich PC, Matern S (Hrsg.). *Cytokines in liver injury and repair.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht 2002, S. 1-377 (ISBN 0-7923-8775-9)

3.6 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Dissertationen:

- [1] Figge A. Der kanalikuläre Gallensäuretransporter der Leber als Kandidatengen für den Gallensteinlocus *Lith1* (3.12.2002)

4. SONSTIGES

4.1 Preise/ Auszeichnungen

PD Dr. F. Lammert

- Theodor-Frerichs-Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (7.4.2002)

4.2 Berufungen

PD Dr. F. Lammert

- Berufung auf die Juniorprofessur für Molekulare und Klinische Hepatologie an der RWTH Aachen

4.3 Gutachtertätigkeit für Organisationen

Prof. Dr. S. Matern

- Deutsche Forschungsgemeinschaft

PD Dr. F. Lammert

- Wellcome Trust
- Ministry of Health of the Czech Republic

PD Dr. E. Roeb

- Robert-Koch-Institut
- Wellcome Trust

4.4 Gutachtertätigkeit für Zeitschriften

Prof. Dr. S. Matern

- Digestion
- European Journal of Clinical Investigation
- Hepatology
- Journal of Hepatology
- Medizinische Klinik
- Zeitschrift für Gastroenterologie

PD Dr. C. Gartung

- Journal of Hepatology

PD Dr. F. Lammert

- Hepatology
- Journal of Hepatology
- Physiological Genomics
- Digestive Diseases and Sciences
- Cellular and Molecular Life Sciences

PD Dr. E. Roeb

- Deutsche Medizinische Wochenschrift
- Gastroenterology
- Biochimica et Biophysica Acta
- Pathobiology
- Biochemical Journal

4.5 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

PD Dr. F. Lammert

- Journal of Hepatology
- Hepatology
- Liver International

4.6 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

- 11. Diabetikertag (06.03.2002)
- Jahrestagung der European Study Group for Hepatobiliary Transport, Vaalsbroek (06.-08.09.2002)
- 10. Aachener Diätetik-Fortbildung (20.-22.09.2002)
- Aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie der Sprue/Zöliakie (09.11.02)
- Aktuelle Gastroenterologie und Hepatologie „Leitlinien-orientierte Medizin“ (16.11.02)
- Third Meeting „Inflammatory bowel diseases across the borders“ (28.-29.11.02)

4.7 Wissenschaftliche Ämter

Prof. Dr. S. Matern

- Senator der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- Mitglied des Hauptausschusses der Deutschen Forschungsgemeinschaft
- Mitglied der DFG-Senatskommission für Klinische Forschung
- Mitglied des DFG-Senatsausschusses „Perspektiven der Forschung“
- Mitglied des Kuratoriums der DFG
- Mitglied des DFG-Bewilligungsausschusses für Allgemeine Forschungsförderung
- Mitglied des Ausschusses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
- Mitglied des Stiftungsvorstands der Dr. Mildred-Scheel-Stiftung

PD Dr. E. Roeb

- Mitglied des Programmkomitees der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber

5. METHODEN

Automatische DNA-Sequenzierung (Labor PD Dr. F. Lammert)