

INSTITUT FÜR BIOMEDIZINISCHE TECHNOLOGIEN (IBMT)

LEHR- UND FORSCHUNGSGEBIET

ZELL- UND MOLEKULARBIOLOGIE AN GRENZFLÄCHEN

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

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 2

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 5, DAVON 4 WISS. MITARBEITER

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

Erzeugung, Zucht und phänotypische Analyse von *knockout*-Mäusen (J. Goldstein, S. Gräber, C. Schäfer.)

Wir analysieren die biologische Funktion der Plasmaproteine Fetuin-A und Fetuin-B durch Gen-*knockout* in Mäusen. Hierzu wird die Gendeletion auf Tiere eines genetisch definierten Hintergrundes zurückgekreuzt. Diese Mäuse werden bezüglich der Rolle dieser Proteine im angeborenen Immunsystem, beim generellen Gewebeumbau (*remodelling*) sowie pathologischen Ablagerungserkrankungen wie z.B. der Atherosklerose untersucht. Letztere wird an Mäusen durchgeführt, die für Fetuin-A sowie für Apolipoprotein E defizient sind.

Molekulare Mechanismen pathologischer Kalzifizierung (S. Brincker, S. Gräber, A. Heiss, M. Herrmann, C. Schäfer)

Im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms 1117 "Prinzipien der Biomineralisation" untersuchen wir natürliche Inhibitoren der Kalzifizierung am Beispiel von α_2 -HS Glycoprotein/Fetuin-A. Ziel dieser Untersuchung ist ein molekulares Verständnis des Mechanismus, der spontanes Ausfällen unlöslicher Calciumphosphate in Gegenwart von Fetuin-A verhindert. Dabei kooperieren wir mit Kollegen des Fachbereiches Chemie sowie des Forschungszentrums Jülich und haben so Zugang zu apparativ aufwändigen Methoden wie Neutronen-Kleinwinkelstreuung, Lichtstreuung, Synchrotronradiometrie und Rasterkraftmikroskopie.

Des Weiteren suchen wir nach weiteren Inhibitoren und Aktivatoren von ektopischer Kalzifizierung *in vivo*, indem wir Genexpressionsanalysen in Geweben von kalzifizierungssensitiven und -resistenten Mausstämmen in Kombination mit der Fetuin-Defizienz durchführen. Unser Tiermodell von experimenteller Niereninsuffizienz kombiniert mit einer phosphatreichen Diät (vergleichbar mit dem Krankheitsbild eines Dialyse-Patienten) zeigt deutlich verstärkte Calciumphosphat-Ablagerungen in Niere, Herz- und Lungengewebe in Fetuin-A defizienten Mäusen im Vergleich zum Wildtyp-Tier. Der Kalzifizierung geht die vermehrte Expression von Marker-Proteinen der Knochenbildung voraus. Pathologische Kalzifizierung wird daher häufig als fehlgeleitete Zelldifferenzierung in Richtung Osteogenese interpretiert. Umgekehrt besteht die Hoffnung, dass Kalzifizierung durch Mechanismen des Knochenabbaus und -umbaus auch wieder aufgelöst werden kann.

Daher untersuchen wir aktuell die Mechanismen der Entfernung von Ablagerungen aus der Zirkulation und aus Gewebe. Defekte in der Phagozytose und im zellulären *clearing* sind bei Ablagerungserkrankungen wie Atherosklerose, ektoper Kalzifizierung sowie Amyloidosen und Sklerosen mitverantwortlich für die Krankheitsentstehung. Die gezielte Reaktivierung dieser Mechanismen birgt neue Therapieansätze in sich.

Zell- und molekularbiologische Methoden der Materialtestung (Y. Pan)

Nanoskalige Materialien, die für medizinische Anwendungen entwickelt werden (Nanomedizin) sind hinsichtlich ihrer Toxizität und Biokompatibilität kaum untersucht. Hier etablieren wir automatisierte zellbiologische und molekularbiologische Verfahren zur Testung von Edelmetall-Nanopartikeln, die von Kollegen der Fakultät 1 (AG Simon, Anorganische Chemie) bereitgestellt werden.

Differenzierung von Makrophagen aus Stammzellen (D. Dreytmüller)

Neben der Frage, ob Stammzellen über die Keimblattgrenzen hinweg differenzierbar sind, nimmt die Frage, ob Stammzellen allein schon durch den Kontakt mit Biomaterialien differenzieren, zunehmenden Raum ein. Jede praktische Anwendung von Stammzellen im Verbund mit einer festen Unterlage (*scaffold*) hängt entscheidend vom Beitrag des *scaffolds* zur Zelldifferenzierung ab. Insbesondere die Makrophagendifferenzierung aus Vorläuferzellen sowie deren anschließende Aktivierung sind Gegenstand unserer Untersuchungen.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: DFG-Graduiertenkolleg "Biointerface"

Projektleiter: Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, GK 1035/1
 Bewilligungszeitraum: 07/04 – 12/08
 Kooperationen: Möller, TexMC RWTH Aachen; Universität Bonn
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 2: The Biological and Cellular Role of Fetuins in Biomineralization

Projektleiter: Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, JA 562/10-2, (SPP 1117)
 Bewilligungszeitraum: 06/05 – 09/08
 Kooperationen: Universität Cambridge
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 3: Structural and Chemical Role of Fetuin-A in Biomineralization

Projektleiter: Dr. Alexander Heiss
 Förderer: DFG, HE 4596/1-1, (SPP 1117)
 Bewilligungszeitraum: 06/05 – 06/08
 Kooperationen: Richtering, Physikalische Chemie RWTH Aachen, FZ Jülich, Universität Bayreuth
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 4: Phagozytose und Zytotoxizität neuer, wasserlöslicher Edelmetallnanopartikel

Projektleiter: Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent
 Förderer: DFG, JA 562/13-1
 Bewilligungszeitraum: 03/06 – 03/08
 Kooperationen: Simon, Anorganische Chemie RWTH Aachen, Universität Duisburg - Essen,
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

P 5: Vaskularisiertes Biohydrid

Projektleiter: Dr. Michael Wöltje
 Förderer: Matricel GmbH
 Bewilligungszeitraum: 11/05 – 08/08
 Kooperationen: Brook, Neurologie RWTH Aachen
 Sind Probanden/ nein
 Patienten einbezogen?

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Kübler D, Gosenca D, Wind M, Heid H, Friedberg I, Jahnen-Dechent W, Lehmann WD (2007) Proteolytic processing by matrix metalloproteinases and phosphorylation by protein kinase CK2 of fetuin-A, the major globulin of fetal calf serum. *Biochimie*.89:410-8 (IF 2,899)
- [2] Wosnitza M, Hemmrich K, Groger A, Gräber S, Pallua N (2007) Plasticity of human adipose stem cells to perform adipogenic and endothelial differentiation. *Differentiation*.75:12-23 (IF 2,899)
- [3] Westenfeld R, Schäfer C, Smeets R, Brandenburg VM, Floege J, Ketteler M, Jahnen-Dechent W (2007) Fetuin-A (AHSG) prevents extrasosseous calcification induced by uraemia and phosphate challenge in mice. *Nephrol Dial Transplant*.22:1537-46 (IF 3,167)
- [4] Pan Y, Neuss S, Leifert A, Fischler M, Wen F, Simon U, Schmid G, Brandau W, Jahnen-Dechent W (2007) Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles. *Small*.3:1941-9 (IF 6,408)
- [5] Westenfeld R, Jahnen-Dechent W, Ketteler M (2007) Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med*.17:124-8 (IF 5,129)

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

- [1] Heiss A, Jahnen-Dechent W, Endo H, Schwahn D: Structural dynamics of a colloidal protein - mineral complex bestowing on calcium phosphate a high solubility in biological fluids. *Biointerphases 2007*, 2, 16-20.

3.3 Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien

- [1] Handbook of Biomineralization. Medical and Clinical Aspects: The Biological and Cellular Role of Fetuin Family Proteins in Biomineralization. Schäfer C; Jahnen-Dechent W. Wiley-VCH, Weinheim. 317 – 327. ISBN 978-3-527-31806-3.
- [2] Handbook of Biomineralization. Biological Aspects and Structure Formation: Formation and Structure of Calciprotein Particles: The Calcium Phosphate-Ahsg/Fetuin-A Interface. Heiss A; Schwahn D. Wiley-VCH, Weinheim. 415 – 431. ISBN 978-3-527-31641-0

3.4 Diplomarbeiten, Dissertationen, Habil.-schriften

Diplomarbeit:

- [1] Herrmann, Marietta. Pathologie der ektopischen Kalzifizierung in Fetuin-A defizienten Mäusen. Diplomarbeit RWTH Aachen Dezember/2007

Master Thesis:

- [1] Pan, Yu. Cytotoxicity of Gold Nanoparticles. MSc Biomed. Engineering, RWTH Aachen März/2007

Dissertation:

- [1] Goldstein, Jennifer. Gene Deletion and Functional Analysis of Fetuin-B. Dissertation RWTH Aachen November/2007

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent

- EU FP6
- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Deutscher Akademischer Austausch Dienst

4.2 Gutachtertätigkeit für Zeitschriften

Prof. Dr. Wilhelm Jahnen-Dechent

- Acta Biomaterialia
- 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
- Small
- Wound Repair and Regeneration

4.3 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

Institut für Biomedizinische Technologien, Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik

- BMT 2007, Aachen, 26. – 29. September 2007

5. METHODEN

- Zellkultur, pro- und eukaryontisch, Stammzellkultur,
- Molekularbiologie, alle Standard-Techniken
- DNA-, RNA- Protein-Analytik, DNA-Array Analyse
- Expression und Reinigung rekombinanter Proteine
- Antikörpererzeugung und Analyse, polyklonal und monoklonal
- Transgene und *knockout* Mäuse
- Histologie, Mikroskopie
- Durchfluss-Zytometrie