

Institut für Pharmakologie

■ **Direktor: Prof. Dr. Klaus Resch** (bis 14.09.2008)

■ **Direktor: Prof. Dr. Roland Seifert** (ab 15.09.2008)

Tel.: 0511-532-2805 • E-Mail: seifert.roland@mh-hannover.de • <http://www.mh-hannover.de/213.html>

Forschungsprofil

Nach einer fast zweijährigen Interimsphase wurde am Institut für Pharmakologie der MHH die Nachfolge von Herrn Prof. Dr. Klaus Resch geklärt: Am 15. 9. 2008 trat Herr Prof. Dr. Roland Seifert, ehemals Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Toxikologie an der Universität Regensburg, seinen Dienst als Direktor des Instituts für Pharmakologie der MHH an. Der bisherige Forschungsschwerpunkt des Instituts für Pharmakologie lag auf dem Gebiet der Immunpharmakologie und Signaltransduktion. Dieser Forschungsschwerpunkt des Instituts, der exzellent in das Gesamtforschungskonzept der MHH passt, wird unter der neuen Institutsleitung fortgeführt und weiterentwickelt. Lag der Forschungsschwerpunkt des Instituts bisher eher auf dem Gebiet der Tyrosinkinase-gekoppelten Zytokinrezeptoren, so wird nun eine Schwerpunktverlagerung auf die über G-Protein-gekoppelten Histaminrezeptoren sowie bakterielle Adenylzyklase (AC)-Toxine erfolgen.

Forschungsschwerpunkt 1: Histamin H₄-Rezeptor (H₄R). Histamin spielt als Entzündungsmediator in der Pathogenese allergischer Erkrankungen wie der Rhinitis, der Konjunktivitis und des Asthma bronchiale eine entscheidende Rolle. Es ist gut bekannt, dass H₁R-Antagonisten die Symptome dieser Allergien, insbesondere des Asthmas, nur unvollständig unterdrücken können. Vor einigen Jahren wurde nun ein neuer Histaminrezeptor, der H₄R, kloniert. Es stellte sich heraus, dass dieser Rezeptor insbesondere in Zellen des Immunsystems exprimiert wird. Daher stellen H₄R-Antagonisten eine hochinteressante neuartige Klasse von Arzneistoffen zur Behandlung von Allergien und Autoimmunerkrankungen dar. Am Institut für Pharmakologie werden derzeit *in vivo*-Tiermodelle für das Asthma bronchiale, den Lupus erythematoses, die Colitis ulcerosa und die rheumatoide Arthritis etabliert, um die Rolle des H₄R bei diesen Erkrankungen besser als bisher verstehen zu lernen. Diese Untersuchungen werden von Herrn PD Dr. Detlef Neumann geleitet. Integraler Bestandteil dieses Forschungsschwerpunktes ist eine enge Zusammenarbeit mit der medizinisch-chemisch ausgerichteten Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Armin Buschauer der Universität Regensburg, die uns selektive Histaminrezeptorliganden zur Verfügung stellt, sowie den pathophysiologisch ausgerichteten Arbeitsgruppen von Prof. Dr. Thomas Werfel (Klinik für Dermatologie, MHH) und Prof. Dr. Wolfgang Bäumer (Institut für Pharmakologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover).

Forschungsschwerpunkt 2: Bakterielle AC-Toxine. ACs katalysieren die Umwandlung von ATP in den Second Messenger cAMP und spielen in der Regulation vieler physiologischer Zellfunktionen eine essentielle Rolle. Pathogene Bakterien wie *Bacillus anthracis*, *Bordetella pertussis* und *Pseudomonas aeruginosa* nutzen AC-Signaltransduktionswege aus, indem sie AC-Toxine produzieren, die mit sehr

hoher Aktivität cAMP produzieren und damit die Funktionen von Zellen des Immunsystems hemmen. Am Institut für Pharmakologie werden derzeit zelluläre Modelle zur Analyse von Toxinwirkungen aufgebaut. Ferner suchen wir nach neuen AC-Toxinen in humanpathologisch relevanten Bakterien wie *Helicobacter pylori*, Mykobakterien sowie Clostridien. Hierbei spielt insbesondere die Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Ingo Just vom Institut für Toxikologie der MHH eine Rolle. Ein weiterer wichtiger Aspekt in diesem Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung von Nukleotid-basierten Toxin-Inhibitoren, die in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Burkhard König vom Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg erfolgt. Toxin-Inhibitoren können therapeutisch vor allem bei Toxinämie sowie Antibiotikaresistenz eingesetzt werden. Schließlich entwickelt das Institut für Pharmakologie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Volkhard Kaever sensitive massenspektrometrische Verfahren zum Nachweis zyklischer Nukleotide in biologischen Matrices.

Forschungsprojekte

Molekularanalyse des Adenylzyklasetoxins von *Bacillus anthracis*, Ödemfaktor

Das Sporenbildende Bakterium *Bacillus anthracis* stellt die Ursache des Milzbrandes dar. Der Milzbrand kann sich in kutanen, pulmonalen, gastrointestinalen und kutanen Formen manifestieren und verläuft in vielen Fällen tödlich. Die Infektion des Menschen erfolgt vor allem in ländlichen Gebieten von Entwicklungsländern über Tiere bzw. Tierprodukte. Wegen der hohen Resistenz der Sporen gegen Umwelteinflüsse wird *Bacillus anthracis* auch als Bioterrorismuswaffe missbraucht. Die hohe Letalität von *Bacillus anthracis*-Infektionen beruht vor allem auf der Wirkung von drei Toxinen, dem Protektiven Antigen (PA), dem Lethalfaktor (LF) und dem Ödemfaktor (EF).

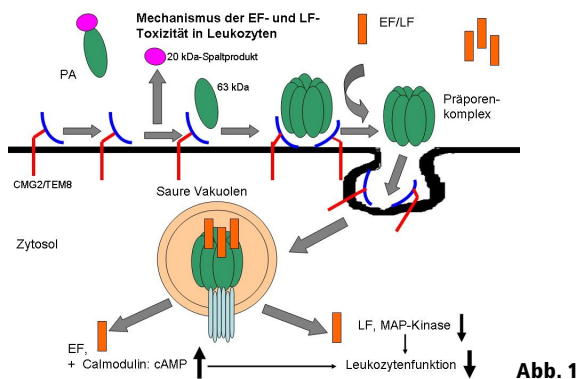


Abb. 1

Abbildung 1 zeigt den Wirkungsmechanismus der Toxine in Leukozyten [Abbildung 1]. Nach Bindung an einen spezifischen Membranrezeptor wird vom PA eine 20 kDa-Untereinheit proteolytisch abgespalten. Daraufhin kommt es zur Heptamerisierung von PA. Anschließend können EF oder LF an das PA-Heptamer binden; der sogenannte Präporenkomplex wird gebildet. Nach Internalisierung in saure Vakuolen werden EF und LF pH-abhängig ins Zytosol freigesetzt. LF hemmt die Mitogen-aktivierte

Kinase, und EF stimuliert nach Bindung an Calmodulin die cAMP-Produktion massiv. In Kombination führen beide Mechanismen zu einer Hemmung der Leukozytenfunktion, wodurch die Vermehrung der Bacillus anthracis-Bakterien begünstigt wird.

Zwar ist Bacillus anthracis gegenüber zahlreichen Antibiotika empfindlich, aber gegen die Toxinämie mit nachfolgender Hemmung der Leukozytenfunktion sind die Antibiotika wirkungslos. Daher wäre es sinnvoll, potente Toxininhibitoren in den Händen zu haben.

Die Arbeitsgruppe Seifert beschäftigt sich schon seit vielen Jahren mit AC-Inhibitoren. In Vorarbeiten zeigte die Arbeitsgruppe, dass Nukleotide, die an der 2'(3')-O-Ribosyl-Position mit einer fluoreszierenden N-Methylantraniloyl (MANT)-Gruppe verestert sind, potente Inhibitoren von Mammalia-ACs sind [Abbildung 2]. Es zeigte sich außerdem, dass strukturell unterschiedliche MANT-Nukleotide verschiedene AC-Isoenzyme differentiell hemmen. Aus diesen Befunden kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es prinzipiell möglich ist, potente und AC-Isoform-selektive Inhibitoren zu entwickeln und somit bestimmte ACs und damit Zellfunktionen gezielt zu hemmen.

Hemmung der AC-Aktivität von EF durch (MANT)-Nukleotide

	EF
ATP	$K_m = 40.000 \text{ nM}$
MANT-CTP	60
MANT-ATP	130
MANT-GTP	2.500
MANT-UTP	3.700
CTP	5.100
GTP	9.200
UTP	64.000

K_i -Werte in nM

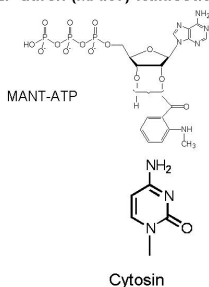


Abb. 2

Um dem Ziel der Entwicklung potenter und selektiver AC-Inhibitoren näher zu kommen, begann die Arbeitsgruppe Seifert vor einigen Jahren eine interdisziplinäre Kooperation: Herr Prof. Dr. Wei-Jen Tang (University of Chicago, IL, USA) stellte uns EF sowie verschiedene EF-Mutanten zur Verfügung. Inzwischen exprimieren und reinigen wir die Toxine selber in unserer Arbeitsgruppe. In der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Burkhard König (Institut für Organische Chemie der Universität Regensburg) wurde eine Reihe von MANT-Nukleotiden synthetisiert, und Herr Prof. Dr. Stefan Dove (Lehrstuhl für Medizinische Chemie II der Universität Regensburg) führt molekulare Modelling-Untersuchungen auf der Basis von existierenden EF-Kristallstrukturen sowie pharmakologischen und fluoreszenzspektroskopischen Daten durch. In diesen Untersuchungen zeigte sich, dass EF eine ungewöhnlich hohe Selektivität für die Base Cytosin im Vergleich zu anderen Pyrimidin- und Purinbasen besitzt. Dies zeigt sich darin, dass das MANT-CTP die katalytische AC-Aktivität von EF mit höherer Potenz als die entsprechenden Adenin-, Guanin- und Uracilnukleotide hemmte (Abbildung 2). Unter den nicht-substituierten natürlich vorkommenden Nucleosid 5'-triphosphaten zeigte das CTP ebenfalls die höchste Affinität für EF. Es zeigte sich aber auch, dass die MANT-Gruppe die Affinität der Nukleotide für EF ganz entscheidend steigert. Dies liegt an hydrophoben Wechselwirkungen der MANT-Gruppe mit Phenylalanin-586 des Toxins. Durch die Kombination von enzymologischen, fluoreszenzspektroskopischen und kristallografischen Untersuchungen konnten wir ein Modell der Interaktion von EF mit MANT-CTP entwickeln

[Abbildung 3]. Das Modell zeigt, dass das MANT-CTP mit allen strukturellen Komponenten (Nukleobase, MANT-Gruppe und Triphosphatkette) exzellent in das katalytische Zentrum von EF passt. Da nun Cytidinnukleotide eine geringere Affinität für Mammalia-ACs als für EF besitzen, besteht somit nun eine hervorragende Basis für die Entwicklung potenter und selektiver EF-Inhibitoren.

Hinsichtlich der zukünftigen Synthese von EF-Inhibitoren werden unterschiedliche Strategien verfolgt. Ein Ansatz besteht darin, den Substituenten an der 2'(3')-O-Ribosyl-Position systematisch zu variieren. Eine weitere wichtige Strategie besteht darin, die Isomerisierung des Substituenten an der 2'- und 3'-Position zu verhindern. Dies kann zum einen durch eine im Vergleich zur Veresterung stabilere Carbamylierung erfolgen oder zum anderen durch Deletion der 2'-OH- oder der 3'-OH-Gruppe. In Untersuchungen mit den entsprechenden 2'- und 3'-MANT-ATP-Derivaten konnten wir bereits zeigen, dass man unterschiedliche Inhibitorpotenzen sowie Fluoreszenzsignale bei Interaktion mit EF erzielen kann.

Eine weitere wichtige Herausforderung besteht darin, Zellmembran-permeable EF-Inhibitoren zu erhalten. Abbildung 2 zeigt, dass die MANT-Nukleotide sehr hydrophile Moleküle darstellen, die keinesfalls die Plasmamembran durchdringen können. Eine Möglichkeit, Nukleotide in Zellen zu schleusen, besteht darin, die negativen Ladungen der Phosphatgruppen mit Zinkzyklenkomplexen zu neutralisieren und somit Membrangängigkeit zu erzielen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, Pronukleotide zu synthetisieren, d. h. Nukleosid 5'-Monophosphate, in denen die negativen Ladungen des Phosphats durch Ester neutralisiert werden. Aus dem Bereich der Entwicklung von antiviralen Pharmaka weiß man bereits, dass dieser Ansatz sehr gut funktioniert.

Bindung von MANT-CTP an das katalytische Zentrum von EF

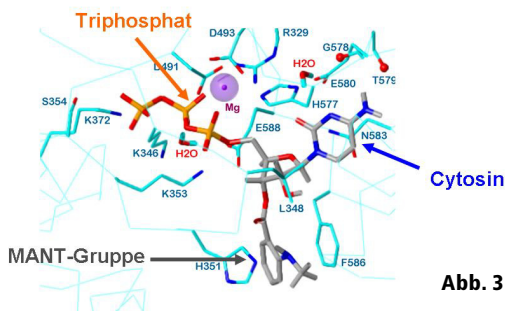


Abb. 3

Die unerwarteten Ergebnisse bezüglich der hohen Affinität von EF für Cytidinnukleotide werfen auch die Frage auf, ob EF außer ATP auch CTP als Substrat umsetzt und so die Bildung von zyklischem Cytidinmonophosphat (cCMP) katalysiert. Mittels massenspektrometrischer Untersuchungen wurde bereits die Existenz von cCMP in Mammaliagewebe dokumentiert; allerdings weiß man über die genaue Funktion von cCMP nur sehr wenig. Wir werden deshalb in zukünftigen Untersuchungen der Frage nachgehen, inwiefern EF neben AC-Aktivität auch Cytidylylzyklase (CC)-Aktivität besitzt. Falls dies der Fall wäre, so hätten wir dann ein exzellentes Werkzeug in den Händen, um die (patho)physiologische Funktion von cCMP aufklären zu können. Da die zellulären Konzentrationen von cCMP voraussichtlich

sehr gering sein werden, ist es erforderlich, hochsensitive und spezifische cCMP-Nachweisverfahren zu entwickeln. Unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Volkhard Kaefer entwickeln wir derzeit entsprechende HPLC-Massenspektrometrieverfahren.

Obwohl es zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht klar ist, ob EF andere enzymatische Aktivitäten als eine AC-Aktivität besitzt, so weiß man doch, dass bestimmte bakterielle AC-Toxine in Zellen biologische Wirkungen auslösen, die nicht ohne weiteres mit einem Anstieg der zellulären cAMP-Konzentration erklärt werden können. Wir werden deshalb auch die Wirkungen von EF in Leukozyten mit den Wirkungen anderer cAMP-erhöhender Substanzen wie Zellmembran-gängigen cAMP-Analoga sowie Aktivatoren von Mammalia-ACs wie Diterpenen und Phosphodiesterase-Inhibitoren vergleichen.

Obwohl die Infektion mit *Bacillus anthracis* zumindest in Deutschland derzeit keine Rolle spielt, ist das EF-Toxin wegen seiner extrem hohen katalytischen Aktivität ein exzellentes Modell für bakterielle AC-Toxine allgemein. Wir betrachten daher die Arbeiten mit EF vor allem auch als Vorarbeiten, um später mit ACs von humanpathologisch wichtigeren Bakterien wie *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* zu arbeiten. Diese Forschungsarbeiten sollen dann in einen größeren Forschungsverbund über bakterielle Toxine integriert werden, in dem insbesondere die Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Ingo Just vom Institut für Toxikologie der MHH eine große Rolle spielen wird. Außerdem ist eine intensive Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Ulrich Kalinke vom Twincore (MHH und Helmholtz-Zentrum) geplant.

Zusammenfassend ist es uns bereits gelungen, potente und selektive EF-Inhibitoren zu entwickeln. Diese Inhibitoren stellen wichtige Werkzeuge zur Aufklärung von Toxinfunktionen und die Grundlage für die Entwicklung neuer Antitoxinpharmaka dar. Langfristig sollen die Toxinforschungsprojekte des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie der MHH integriert werden, um so die Basis für einen gemeinsamen Forschungsschwerpunkt zu bilden.

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: König, Burkhard (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg; Tang, Wei-Jen (PhD), University of Chicago, IL, USA; Förderung: DFG

Weitere Forschungsprojekte

Signaltransduktion beim Lesch-Nyhan-Syndrom

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Erdorf, Miriam, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Jinnah Hyder (MD PhD), Emory University, Atlanta, GA, USA; Förderung: Lesch-Nyhan Children's Research Foundation

Mechanismen der Clozapin-induzierten Agranulozytose

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Heidrun Appl, Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Förderung: Lesmüller-Stiftung

Molekularanalyse des Histamin H4-Rezeptors

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Schneider, Erich (Dr. rer. nat.), Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Regensburg; Buschauer, Armin (Prof. Dr. rer. nat.), Lehrstuhl für Medizinische Chemie II, Universität Regensburg; Förderung: DFG

Adenylylzyklase-Hemmung durch fluoreszierende Nukleotide

■ Projektleitung: Seifert, Roland (Prof. Dr. med.); Kooperationspartner: Burkhard König (Prof. Dr. rer. nat.), Institut für Organische Chemie, Universität Regensburg; Stephen Sprang (PhD), University of Montana, Missoula, MT, USA; Förderung: DFG

Molekulare Mechanismen der ICOS-Korezeptor-induzierten Signalübermittlung in T-Lymphozyten

■ Projektleitung: Szamel, Marta (Prof. Dr. med.); Förderung: DFG

Massenspektrometrische Analyse endogener Metabolite (Targeted Metabolomics)

■ Projektleitung: Kaever, Volkhard (Prof. Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Stoll, Matthias (Prof. Dr. med.), Klinische Immunologie; Koal, Therese (Dr. rer. nat.) - Fa. Biocrates, Innsbruck

Funktion von IL-18 im murinen Asthma

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Tschernig, Thomas (Prof. Dr. med.), Anatomie; Braun, Armin (PD Dr. rer. nat.), Fraunhofer ITEM

Phosphorylierungen in der IRAK-1 Todesdomäne?

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.); Kooperationspartner: Martin, Michael (Prof. Dr. rer. nat.), Immunologie, JLU Gießen

Analyse der IRAK-1 - IRF5 Interaktion

■ Projektleitung: Neumann, Detlef (PD Dr. rer. nat.)

Gastrische Zell-Linien als Ersatz für native Magendrüsenzellen zur Untersuchung der Säuresekretion unter Berücksichtigung präklinischer Studien

■ Projektleitung: Fähmann, Michael (PD Dr. rer. nat.); Förderung: BfR/ZEBET (Berlin)

Originalpublikationen

- Bakker H, Routier F, Ashikov A, Neumann D, Bosch D, Gerardy-Schahn R. A CMP-sialic acid transporter cloned from *Arabidopsis thaliana*. *Carbohydr.Res.* 2008;343(12):2148-2152
- Burkhardt O, Hafer C, Langhoff A, Kaefer V, Kumar V, Welte T, Haller H, Fliser D, Kielstein JT. Pharmacokinetics of ertapenem in critically ill patients with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2009;24(1):267-271
- Deters M, Knochenwefel H, Lindhorst D, Koal T, Meyer HH, Hänsel W, Resch K, Kaefer V. Different curcuminoids inhibit T-lymphocyte proliferation independently of their radical scavenging activities. *Pharm.Res.* 2008;25(8):1822-1827
- Fährmann M. Targeting Protein Kinase C (PKC) in Physiology and Cancer of the Gastric Cell System. *Curr.Med.Chem.* 2008;15(12):1175-1191
- Fährmann M, Honisch S, Kaufhold MA, Leitges M, Beil W. Stringent time-dependent transregulation of calcium calmodulin kinase II (CaMKII) is implicated in anti-apoptotic control. *Biochim.Biophys. Acta - Mol Cel Res* 2008;1783(2):214-223
- Fiedler HP, Bruntner C, Riedlinger J, Bull AT, Knutson G, Goodfellow M, Jones A, Maldonado L, Pathom-aree W, Beil W, Schneider K, Keller S, Süsmuth RD. Proxamicin A, B and C, novel aminofuran antibiotic and anticancer compounds isolated from marine strains of the actinomycete *Verrucosipora*. *J.Antibiot.(Tokyo)* 2008;61(3):158-163
- Hartwig C, Constabel H, Neumann D, Gerd Hoymann H, Tschernig T, Behrens GM. Impact of boosting for the strength of asthma parameters and dendritic cell numbers in a C57BL/6 model of allergic airway inflammation. *Exp.Toxicol.Pathol.* 2008;60(6):425-434
- Hartwig C, Tschernig T, Mazzega M, Braun A, Neumann D. Endogenous IL-18 in experimentally induced asthma affects cytokine serum levels but is irrelevant for clinical symptoms. *Cytokine* 2008;42(3):298-305
- Hoffmann E, Ashouri J, Wolter S, Doerrie A, Dittrich-Breiholz O, Schneider H, Wagner EF, Troppmair J, Mackman N, Kracht M. Transcriptional regulation of EGR-1 by the Interleukin-1-JNK-MKK7-cJUN pathway. *J.Biol.Chem.* 2008;283(18):12120-12128
- Kaufhold MA, Krabbenhöft A, Song P, Engelhardt R, Riederer B, Fährmann M, Klöcker N, Beil W, Manns M, Hagen SJ, Seidler U. Localization, trafficking, and significance for acid secretion of parietal cell Kir4.1 and KCNQ1 K⁺ channels. *Gastroenterology* 2008;134(4):1058-1069
- Neumann D, Kollwe C, Pich A, Cao P, Resch K, Martin MU. Threonine 66 in the death domain of IRAK-1 is critical for interaction with signaling molecules but is not a target site for autophosphorylation. *J.Leukoc.Biol.* 2008;84(3):807-813
- Nickl K, Gardner EE, Geiger S, Heilmann J, Seifert R. Differential coupling of the human cannabinoid receptors hCB(1)R and hCB(2)R to the G-protein Galpha(i2)beta(1)gamma(2). *Neurosci.Lett.* 2008;447(1):68-72
- Rohdewald P, Beil W. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* growth and adherence to gastric mucosal cells by Pycnogenol((R)). *Phytother.Res.* 2008;22(5):685-688
- Schneider K, Keller S, Wolter FE, Röglin L, Beil W, Seitz O, Nicholson G, Bruntner C, Riedlinger J, Fiedler HP, Süsmuth RD. Proxamicins A, B, and C-antitumor furan analogues of netropsin from the marine actinomycete *Verrucosipora* induce upregulation

of p53 and the cyclin kinase inhibitor p21. *Angew. Chem.Int.Ed Engl.* 2008;47(17):3258-3261

Schöffski O, Kostev K, Beil W. Valide Kosten-Nutzenbewertung im Gesundheitssystem - Fehlsteuerung vermeiden durch Abbildung der Versorgungswirklichkeit (eine „Real-World“-Studie am Beispiel der Refluxerkrankung). *Gesundh.ökon. Qual.manag.* 2008;13(04):228-233

Sommer PS, Almeida RC, Schneider K, Beil W, Süßmuth RD, Fiedler HP. Nataxazole, a New Benzoxazole Derivative with Antitumor Activity Produced by *Streptomyces* sp. Tu 6176. *J.Antibiot.(Tokyo)* 2008;61(11):683-686

Tschernig T, Neumann D, Pich A, Dorsch M, Pabst R. Experimental bronchial asthma - the strength of the species rat. *Curr.Drug Targets* 2008;9(6):466-469

Warnecke G, Hutchinson JA, Riquelme P, Kruse B, Thissen S, Avsar M, Zehle G, Steinkamp T, Peters C, Baumann R, Gövert F, Ungefroren H, Länger F, Simon AR, Karstens JH, Kaefer V, Haverich A, Fändrich F, Strüber M. Postoperative intravenous infusion of donor-derived transplant acceptance-inducing cells as an adjunct immunosuppressive therapy in a porcine pulmonary allograft model. *Transpl.Int.* 2009;22(3):332-341

Wolter S, Doerrie A, Weber A, Schneider H, Hoffmann E, von der Ohe J, Bakiri L, Wagner EF, Resch K, Kracht M. c-Jun controls histone modifications, NF- κ B recruitment and RNA polymerase II function to activate the *ccl2* gene. *Mol.Cell.Biol.* 2008;28(13):4407-4423

Buchbeiträge, Monografien

Kaefer V, Szamel M. Immunosuppressive Agents. In: Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]: *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. -2. Aufl.-Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.618-622

Martin M, Resch K. Immune Defense. In: Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]: *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. -2. Aufl.-Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.612-617

Resch K. Autoimmune Diseases. In: Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]: *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. -2. Aufl.-Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.238-242

Resch K, Martin M. Allergy. In: Offermanns S, Rosenthal W. [Hrsg.]: *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. -2. Aufl.-Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2008.-S.58-64

Abstracts

2008 wurden 8 Abstracts publiziert.

Promotionen

Renger, Isabell (Dr. med.): Translationsregulation des Transkriptionsfaktors NRF: Strukturelle und funktionelle Charakterisierung von NRF-IRES.

Sascha Rother (Dr. rer. nat.): Regulation der Phosphorylierung des NF-kappaB reprimierenden Faktors (NRF).

Diplome

Grönninger, Elke (Dipl.-Biochem.): Funktionelle Untersuchungen zur Adipogenese mittels siRNA-Transfektionstechnik.

Rauch, Kerstin Yvonne (Dipl.-Biochem.): Erkennung von Arzneimittelinteraktionen beim Therapeutischen Drug Monitoring immunsuppressiver Pharmaka mittels Massenspektrometrie.

Weitere Tätigkeiten in der Forschung

Seifert, Roland (Prof. Dr. med.): Associate Editor, *Journal of Pharmacology and Experimental*

Therapeutics; Gutachter für Organisationen der Forschungsförderung (Deutsche Forschungsgemeinschaft, National Institutes of Health, French Research Agency (ANR), Telethon (Stiftung für genetische Erkrankungen in Italien), New Zealand Neurological Society); Gutachter für wissenschaftliche Zeitschriften (Molecular Pharmacology, Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, Journal of Neurochemistry, Journal of Biological Chemistry, Nature Reviews Drug Discovery, Pharmacology & Therapeutics, Journal of Medicinal Chemistry); Ko-Organisator der Tagungen Frontiers in Medicinal Chemistry sowie der 4. Summer School of Medicinal Chemistry in Regensburg.