



Prof. Dr. med. Süleyman Ergün
(Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82707
Fax: 0931/31-82712
E-mail: sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/institute/institut_fuer_anatomie_und_zellbiologie/startseite/

Prof. Dr. Frank Edenhofer
Tel.: 0931/31-88113

Prof. Dr. med. Peter Kugler
Tel.: 0931/31-82704

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl II finden Forschungsarbeiten auf den Gebieten a) der endothelialen Barriere bei vaskulärer Inflammation und der Atherosklerose, b) der Gefäßneubildung durch Angiogenese und postnatale Vaskulogenese bei Wachstum und Metastasierung von Tumoren, c) der Stammzellen, einschließlich embryonaler Stammzellen, iPS und adulter Gefäßwand-residenter Stammzellen sowie d) der strukturellen Grundlagen komplexer Funktionen des Nervensystems statt. Die *kardiovaskuläre Arbeitsgruppe (AG)* (Leitung: Prof. S. Ergün) beschäftigt sich mit der Regulation der endothelialen Barriere. Sie ist essentiell für die vaskuläre Homöostase, und ihre Störung geht mit endothelialer Dysfunktion, vaskulärer Inflammation sowie der Atherosklerose einher. Hierbei wird insbesondere die Rolle des Zelladhäsionsmoleküls CEACAM1, der Isoprostane und der CEACAM1-Isoprostane-Interaktion untersucht. Die *Tumorangiogenese-AG* (Leitung: Prof. S. Ergün) am Lehrstuhl II untersucht zum einen die Rolle von CEACAM1 bei der Tumervaskularisierung und Metastasierung. Zum anderen wird die Rolle Gefäßwand-residenter Stammzellen bei diesen

Prozessen anhand von *in vivo*-Tumormodellen analysiert. Die *AG Stammzellen und Regenerative Medizin* (Leitung: Prof. F. Edenhofer, Prof. S. Ergün) beschäftigt sich mit der künstlichen Herstellung von neuronalen Stammzellen (iNS-Zellen) aus Bindegewebezellen und endogenen Reprogrammierungs- bzw. Transdifferenzierungsmechanismen mit Stammzellen aus der „Vaskulogenen Zone“ in der Adventitia adulter Blutgefäße. Die *AG Neuromorphologie* (Leitung: Prof. E. Asan, Prof. P. Kugler) untersucht den Einfluss monoaminerger und peptiderger Systeme sowie ihrer Wechselbeziehungen auf Verarbeitungsprozesse in der Amygdala (Mandelkernkomplex), und die subzelluläre Lokalisation und Translokation von Transportmolekülen für Glutamat in glutamatergen Neuronen.

Die Forschungen am Lehrstuhl II werden durch 10 promovierte Wissenschaftler/innen, 6 Doktoranden/innen und 5 technische Assistentinnen durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Endotheliale Barriere, vaskuläre Inflammation und Atherosklerose
(S. Ergün, N. Wagner, H. Bömmel, A. Hübner, J. Bauer)

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die Atherosklerose, stehen in der Statistik der zum Tode führenden Krankheiten an 1. Stelle. Der Spruch „der Mensch ist so alt oder jung wie seine Gefäße“ ist nach wie vor aktuell. Ziel unserer Untersuchungen ist es, anhand verschiedener *in vitro* (endotheliale Migration, Proliferation und Tubenbildung), *ex vivo* (Gefäßring-Assays) und *in vivo*-Modelle (Atherosklerose-Modelle) herauszufinden, wie die endotheliale Barriere geschützt, die Neointimabildung blockiert und die strukturelle Erneuerung geschädigter Blutgefäße therapeutisch gesteuert werden kann. Hierbei wird der Beitrag Gefäßwand-residenter Vorläufer- oder Stammzellen zur Entstehung der Neointima und der Atherosklerose, die mechanistische Rolle von CEACAM1 und der CEACAM1-Isoprostane-Interaktion bei diesen Prozessen und der Regulation der endothelialen Barriere *in vitro* und *in vivo* unter Verwendung der Mausmodelle wie *Ceacam1-KO*, *Ceacam1-Transgen* (Endothel) und *Thromboxan-Rezeptor-KO* studiert.

Tumorangiogenese, Lymphangiogenese und Tumormetastasierung
(S. Ergün, S. Hübner, J. Allmannritter, M. Veyhl-Wichmann, V. Pfeiffer)

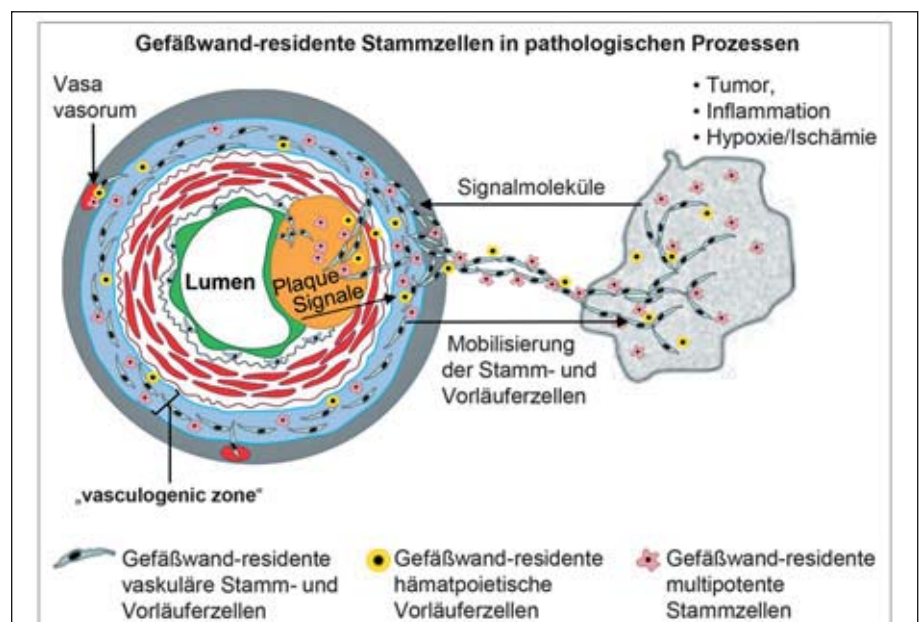


Abb. 1: Gefäßwand-residente Stamm- und Vorläuferzellen (VW-SCs) VW-SCs können offensichtlich in beide Richtungen mobilisiert werden: a) in die Umgebung der Gefäßwand, z. B. durch Signale, die im Falle einer Ischämie, Entzündung und/oder eines Tumors freigesetzt werden, und b) in Richtung zum Gefäßlumen, z. B. durch Hypoxie der Gefäßwand, Endothelschaden und atherosklerotische Plaques. In solchen Prozessen können VW-SCs zur Formierung neuer Blutgefäße und auch zur Akkumulation von Entzündungszellen führen. Letztendlich können VW-SCs hypothetisch aus ihrer Nische mobilisiert werden, dann in die Vasa vasorum gelangen und damit zum Pool der zirkulierenden Stamm- und Vorläuferzellen beitragen.

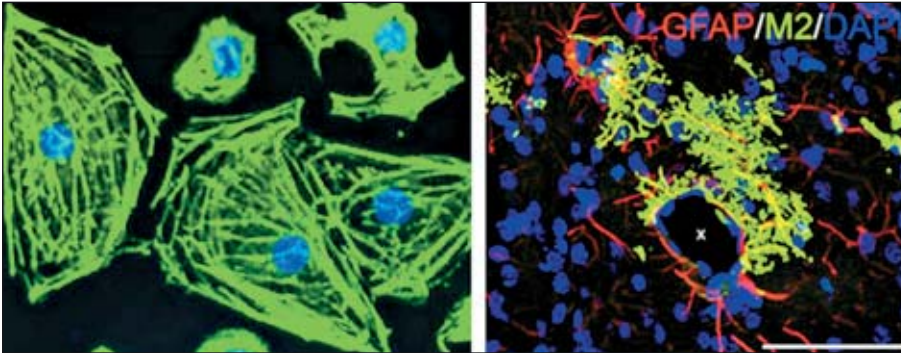


Abb. 2: Beispiele reprogrammierter Zellen. Links: Aus menschlichen Hautzellen abgeleitete Herzmuskelzellen (α -Actinin, grün; Zellkern: blau). Rechts: Aus Bindegewebezellen der Maus direkt konvertierte neurale Stammzellen (iNS-Zellen) bilden Astrozyten nach Transplantation in ein Tiermodell.

Tumore bilden die zweithäufigste Todesursache weltweit. „Tumor aushungern“, d. h. dem Tumor das eigene Gefäßbett zu entziehen, ist eines der wesentlichen Ziele in der weltweiten Tumorforschung. Wir versuchen die molekularen Mechanismen der Angiogenese (Gefäßneubildung aus bereits vorhandenen Gefäßen) und postnatalen Vasculogenese (Gefäßneubildung aus Vorläufer- oder Stammzellen) zu charakterisieren, neue Zellnischen und Faktoren zu identifizieren, die zur Gefäßneubildung bei Tumoren beitragen. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Rolle des Zell-Zell-Adhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Tumorvas-kularisierung. Im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes untersuchen wir die Rolle dieses Moleküls bei der Lymphangiogenese des Prostatakarzinoms. Des Weiteren konnten wir kürzlich zeigen, dass Gefäßremodeling unter anti-angiogenetischer Therapie, einen wesentlichen Einfluss auf die Effizienz der Tumorthherapie hat. Insbesondere die Rolle der Gefäßwand-residenten Stammzellen bei diesen Prozessen wird studiert.

Stammzellen und Regenerative Medizin

(F. Edenhofer, P. Wörsdörfer, V. Stoll, S. Ergün)

Kürzlich entwickelte Verfahren zur gezielten Reprogrammierung von Zellen eröffnen vielversprechende, bislang unzugängliche Anwendungsgebiete der Biomedizin. Patienteneigene reprogrammierte Zellen, wie z. B. induzierte pluripotente Stamm- (iPS-) Zellen, stellen eine vielversprechende Grundlage für die Modellierung von Krankheiten und Entwicklung von Zell- und Gewebersatztherapien dar. Unserer AG ist erstmalig die künstliche Herstellung von neuronalen Stammzellen (iNS-Zellen) aus Bindegewebezellen der Maus gelungen. Diese künstlich hergestell-

ten Zellen haben wir erfolgreich in Tiermodellen für Entmarkungskrankheiten verwendet. Ebenso identifizierte unsere AG in der Adventitia adulter menschlicher Blutgefäße eine Stammzellnische, die nicht nur vaskuläre, sondern auch nicht-vaskuläre Stamm- und Progenitorzellen beherbergt und von uns als „Vaskulogene Zone“ benannt wurde. Unsere Forschungen zielen auf die Reprogrammierung bzw. endogene Rekrutierung adulter Stammzellen des Zentralnervensystems und des kardiovaskulären Systems für die Zellersatztherapie.

Neuromorphologie

(E. Asan, P. Kugler)

Die Erforschung struktureller Grundlagen für komplexe Funktionen des Nervensystems ist das übergeordnete Thema der neuromorphologischen Arbeitsgruppen. Untersucht werden u. a. der Einfluss monoaminerger und peptiderger Systeme sowie ihrer Wechselbeziehungen auf Verarbeitungsprozesse in der Amygdala (Mandelkernkomplex), einem Hirnareal mit entscheidender Bedeutung für emotionale Vorgänge. In einem weiteren zentralen Projekt wird die subzelluläre Lokalisation und Translokation von Transportmolekülen für Glutamat in glutamatergen Neuronen untersucht. Glutamat ist der wichtigste erregende Transmitter im Nervensystem und muss nach Ausschüttung durch die Transporter sofort beseitigt werden, um potentiell neurotoxische Wirkungen zu verhindern. Weitere licht- und elektronenmikroskopische Arbeiten werden in Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen durchgeführt, z. B. als Beiträge zur Untersuchung von Veränderungen spezifischer Neurone bei genetischen Mausmodellen für Erkrankungen des Nervensystems, zur Klärung der Morphologie von Verschaltungen innerhalb des Basalgangliensystems sowie zur Analyse der

zellulären und subzellulären Lokalisation von Molekülen mit Bedeutung für Signaltransduktionsprozesse im zentralen und peripheren Nervensystem.

Proteine des Zellkerns

(S. Hübner)

Der Zellkern ist die „Kommandozentrale“ der eukaryontischen Zelle. Eine Vielzahl von Proteinen spielt für die Integrität des Zellkerns eine wichtige Rolle. Wir befassen uns mit solchen Proteinen (z. B. Kanadap-tin, Lamine) und untersuchen diese hinsichtlich fundamentaler und pathophysiologischer Aspekte (z. B. Laminopathien).

Lehre

Unterrichtung von Studierenden der Medizin, Zahnmedizin und Biomedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie (insgesamt ca. 420 Studenten im Jahr). Der Lehrstuhl II organisiert alle zwei Jahre die Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft (nächste Veranstaltung in der letzten Septemberwoche 2015).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klein D, Benchellal M, Kleff V, Jakob HG, Ergün S. (2013) Hox genes are involved in vascular wall-resident multipotent stem cell differentiation into smooth muscle cells. *Sci Rep.* 3:2178.

Najjar SM, Ledford KJ, Abdallah SL, Paus A, Russo L, Kaw MK, Ramakrishnan SK, Muturi HT, Raphael CK, Lester SG, Heinrich G, Pierre SV, Benndorf R, Kleff V, Jaffa AA, Lévy E, Vazquez G, Goldberg IJ, Beauchemin N, Scalia R, Ergün S. (2013) Ceacam1 deletion causes vascular alterations in large vessels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 305:E519-29.

Szarvas T, László V, Vom Dorp F, Reis H, Szendrői A, Romics I, Tilki D, Rübber H, Ergün S. (2012) Serum endostatin levels correlate with enhanced extracellular matrix degradation and poor patients' prognosis in bladder cancer. *Int J Cancer* 130:2922-9.

Thier, M, Wörsdörfer P, Lakes Y B, Gorris R, Herms S, Opitz T, Seiferling D, Quandt T, Hoffmann P, Nöthen M M, Brüstle O & Edenhofer F. (2012) Direct conversion of fibroblasts into tripotent neural stem cells. *Cell Stem Cell* 10:473-9.

Bonn M, Schmitt A, Lesch KP, Van Bockstaele EJ, Asan E. (2013) Serotonergic innervation and serotonin receptor expression of NPY-producing neurons in the rat lateral and basolateral amygdaloid nuclei. *Brain Struct Funct.* 218:421-35.