

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

PRÄSIDIUM

Präsident	Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Mannheim
Vizepräsident	Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg
Schriftführer	Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus P. Kohse, Oldenburg
Schatzmeister	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden
Weiteres Präsidiumsmitglied	PD Dr. rer. nat. Uta Ceglarek, Leipzig
Weiteres Präsidiumsmitglied	PD Dr. med. Matthias Orth, Stuttgart

GESCHÄFTSSTELLE

Dr. Roland Augustin
Geschäftsstelle DGKL
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn

Telefon: 0228 92 68 95 17
e-mail: geschaeftsstelle@dgkl.de
Geschäftsstelle Berlin
Alt Moabit 9b
10559 Berlin
Telefon: +49-(0)30-39 40 54 15
e-mail: berlin@dgkl.de

STÄNDIGE KOMMISSIONEN

Kommission für die Weiterbildung und Anerkennung als klinischer Chemiker	Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Schimke, Berlin
Kommission für die Ausbildung	Univ.-Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe, Bad Oeynhausen

REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Geschäftsstelle

Dr. Rolf Kruse
Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser
Friesdorfer Str. 153, D-53175 Bonn
Telefon: 02 28 - 92 68 95-0
Telefax: 02 28 - 92 68 95-29

Wissenschaftlicher Beirat

Univ.-Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe, Bad Oeynhausen

MITTEILUNGEN

Schriftleitung

Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Dresden

AUS DEM PRÄSIDIUM

IV. Berliner Strategietreffen -
Die Stärkung der Sichtbarkeit steht im Vordergrund 197
Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg

Konferenz der Hochschullehrer und Lehrbeauftragten in der Klinischen Chemie
und Laboratoriumsmedizin am 22. November 2014 in Berlin 200
Dr. Roland Augustin, Bonn

AUS DER GESCHÄFTSSTELLE

Gesunderhaltung und Früherkennung: Die 12. Jahrestagung der DGKL
vom 14. bis 17. Oktober 2015 zu Gast in Leipzig 202

Das neue Mitgliederverzeichnis geht in den Druck 203

AUS DEM REFERENZINSTITUT FÜR BIOANALYTIK

Erfolgreiche Re-Akkreditierung des RfB 204

Das RfB unterwegs in 2015 205

AUS DER GESELLSCHAFT

Protokoll der Mitgliederversammlung der DGKL Jahrestagung 2014 206
Prof. Dr. Klaus Peter Kohse Oldenburg; Univ.-Prof. Dr. Michael Neumaier, Mannheim

Impressionen DKLM Mannheim 2014 212

Forschungsbericht
Analysis of novel gene regulatory mechanisms, the control of blood coagulation
and processes beyond blood coagulation 218
Prof. Dr. Sven Danckwardt, Mainz

Forschungsbericht
„Agonistic Autoantibody Disease“ - 226
Schritte auf dem Weg zu einer neuen Therapie?
Prof. Dr. Ingolf Schimke, Berlin

Forschungsbericht
Characterization of the LMTP signaling principle in
myelomonocytic cells with C/EBP β as a model 243
Dr. René Huber, Thomas Panterodt, Bastian Welz, Prof. Dr. Korbinian Brand; Hannover

AUS DEM MITGLIEDERKREIS

Neue Datenbank zum Thema „Einfluss von Arzneimittel, prä-analytischer
Phase, Nahrungsergänzungsmittel und Erkrankungen auf Laborwerte“ verfügbar 251
Oswald Sonntag, München

Gemeinsam unterwegs in Sachen Labordiagnostik 254
Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen, Hannover

VERANSTALTUNGEN

Sicherheit und Anwendung der Blutprodukte - die Jahrestagung der DGTI Dresden 256
Prof. Dr. Michael Schmidt, Frankfurt

Deutsch-Französisches Gesundheitsforum - Forum Franco-Allemand 258
de Santé auf den Journées Internationales de Biologie 2014
Prof. Dr. Mariam Klouche, Bremen

2. Mitteldeutsche Laborkonferenz vom 16. bis 18. April 2015 in Magdeburg 261

15th FEBS, Young Scientists Forum vom 2. bis 4. Juli 2015 in Berlin 262

Veranstaltungskalender 263

PREISE

Dr. Konstantin Neumann mit dem Gábor-Szász-Preis ausgezeichnet 264

Walter Guder Präanalytik-Preis 2014 an Johannes Zander 265

Ausschreibung Preis Biochemische Analytik 2015 269

Ausschreibung Preis Felix-Hoppe-Seyler 2015 270

Ausschreibung Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis 2015 271

PERSONALIA

Nachruf Prof. Dr. Hans Joachim Dulce	269
Neue Mitglieder, Verstorbene Mitglieder, Verschollene Mitglieder	271
Stellenanzeigen	272

Impressum

Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.

HERAUSGEBER	Univ.-Prof. Dr. med. Michael Neumaier, Universitätsmedizin Mannheim, Institut für Klinische Chemie, Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Tel.: +49 (0621) 3832222, e-Mail: Praesident@dgkl.de
SCHRIFTLLEITUNG	Prof. Dr. Dr. med. Thomas Demant, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Friedrichstr. 41, 01067 Dresden, Tel: +49 (0351) 480-3900, e-Mail: demant-th@khdf.de
REDAKTION LAYOUT & ANZEIGENVERWALTUNG	Silke Wiesemann und Vanessa Dietrich Vanessa Dietrich, Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorfer Str. 153, 53175 Bonn, Tel: +49 (0228) 926895-22, e-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de
DRUCK UND VERSAND	Brandt GmbH, Rathausgasse 13, 53111 Bonn Tel: +49 (0228) 65 19 19, e-Mail: info@druckerei-brandt.de
AUFLAGE	ca. 1200 Stück
ERSCHEINUNGSWEISE	vierteljährlich
ISSN	0173-6647

Die Stärkung der Sichtbarkeit steht im Vordergrund

Es war das insgesamt IV. Strategietreffen, zu dem das Präsidium der DGKL am 21. und 22. November 2014 nach Berlin eingeladen hatte. Erstmals fand das Meeting, an dem mehr als 30 Personen teilgenommen haben, in den Räumen der im September zusätzlich eingerichteten Geschäftsstelle Berlin statt.

Zahlreiche Impulse für die Positionierung der Fachgesellschaft waren aus den ersten drei Strategietreffen bereits hervorgegangen, unter anderem die Gründung der DGKL Nachwuchsakademie. Und auch bei dem jüngsten Treffen konnte dieser Prozess fortgeführt und verschiedene „Arbeitsaufträge“ an die DGKL Geschäftsstelle, an verschiedene Arbeitsgruppen sowie an neu gegründete Task Forces erteilt werden.

Im Mittelpunkt des IV. wie aber auch der vergangenen Strategietreffen stand die Frage: Wie kann die Sichtbarkeit der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin gestärkt werden? Wie sorgt man für eine positive Wahrnehmung und wie kann dadurch gleichzeitig mehr Nachwuchs zur

Zukunftssicherung des Faches generiert werden? Wieder einmal zeigten die Diskussionen, dass das Fach sehr attraktiv ist und über Stärken verfügt, gerade im Vergleich zu anderen Fächern. Ziel muss daher sein, dieses Potential deutlicher darzustellen und zu nutzen. Ansatzpunkte lieferte bereits die Agenda, die genau an dieser Stelle ansetzte, um für mehr Sichtbarkeit zu sorgen.

Zunächst im Plenum und nachfolgend in Kleingruppen wurden folgende Themen diskutiert: die flächendeckende Einführung eines PJ-Tertials in der Laboratoriumsmedizin, die Realisierbarkeit eines Masterstudiengangs Klinische Chemie, die Möglichkeiten einer Netzworkebildung in der DGKL, neue Karrierewege in Form einer Junior Professur mit Tenure Track sowie konkrete Schritte horizontaler Vernetzung am Beispiel standortübergreifender Forschung. Geleitet wurde das Treffen in diesem Jahr von Prof. Dr. Berend Isermann.

Bei dem Thema PJ-Tertial stellte Dr. Kathrin Borucki aus Magdeburg ein dort bereits



umgesetztes Modell vor, mit dem versucht wird, Medizinstudenten über das PJ für das Fach Labormedizin zu gewinnen. Beeindruckend präsentierte sie Auszüge aus Internetforen, in denen Erfahrungsberichte über PJ-Tertiale im Internet veröffentlicht werden. Die Labormedizin war unter 14.000 Treffern nicht vertreten. Auch wissenschaftliche Daten zum Thema PJ in der Labormedizin seien nicht vorhanden, kritisierte Borucki. Um das Wahlfach Klinische Chemie an den Fakultäten zu etablieren, müssten diese an die Landesprüfungsämter herantreten und dieses beantragen. Damit künftig alle Institute auf den gleichen Stand kommen, wurde im Rahmen des Strategietreffens eine „Projektgruppe PJ“ unter der Leitung von Dr. Borucki gegründet. Aufgabe dieser Task Force ist es, allen Institutsleitern bis zum 31. März 2015 einen Wegweiser an die Hand zu geben, wie man seine Fakultät davon überzeugt, eine PJ-Einheit Klinische Chemie zu etablieren, welche Rahmenbedingungen bestehen müssen und wer angesprochen werden muss. Hierzu werden Musterschreiben entworfen, seitens der Geschäftsstelle wird ein Flyer erstellt, mit dem an den jeweiligen Instituten Werbung für das PJ in der Labormedizin gemacht werden kann. Ein Muster-Logbuch für künftige PJ-ler wurde bereits in einem der bisherigen Strategietreffen erstellt und kann bei der DGKL Geschäftsstelle angefordert werden.

Nahezu ineinander über ging an dieser Stelle auch die Diskussion über die Netzwerkbildung in der Labormedizin und der DGKL. Welche Möglichkeiten bietet die Fachgesellschaft ihren Mitgliedern, miteinander ins

Gespräch zu kommen, sich auszutauschen und miteinander zu kooperieren.

Eine Übersicht, präsentiert von Dr. Doris Hendig aus Bad Oeynhausen, zeigte, dass es eine Vielzahl an Networking-Möglichkeiten in der DGKL gibt, angefangen von der Mitarbeit in AGs und Sektionen, über die Teilnahme an Veranstaltungen wie der Jahrestagung, dem Staudinger Symposium, den Strategietreffen, der Nachwuchsakademie bis hin zur Teilnahme an den Social Media Aktivitäten. Mehr im Vordergrund soll künftig auch thematische, wissenschaftliche Vernetzung stehen, so dass gemeinsam Ressourcen genutzt werden können, ein Technologie-Austausch aktiv praktiziert wird, um als Einheit nach außen aufzutreten. Networking dürfe nicht nur innerhalb des Nachwuchses als Chance verstanden werden, die eigene Karriere nach vorne zu treiben, sondern auch als Option als Fach stärker aufzutreten.

Das Thema Profilbildung stellte auch Prof. Dr. Karl Lackner in den Vordergrund seines Vortrages. Er vertrat die These, dass die Labormedizin – trotz guter bundesweiter Präsenz – auch seitens der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zu wenig wahrgenommen wird. Als Gründe hierfür nannte er neben der mangelnden Fokussierung des Faches nach wie vor das Fehlen der Identifikation mit der Klinischen Chemie bei DFG-Anträgen. Diese würden zu oft noch unter dem Mantel anderer Fachrichtungen eingereicht, so dass die Verbindung zur bzw. der Ursprung aus der Klinischen Chemie für die DFG nicht erkennbar sei.

Um als starke Einheit gegenüber anderen Fächern wahrgenommen zu werden, warb Prof. Dr. Harald Renz dafür, sich auf krankheitsbedingte Forschung zu konzentrieren und sich translational zu vernetzen. Die Labormedizin müsse sich auf die Zukunftsfelder der biomedizinischen Forschung konzentrieren, von der Grundlagenforschung bis hin zur Klinik. Auch er warnte davor, dass sich die Wahrnehmung der Labormedizin zu stark auf die Diagnostik beschränkt und die Forschung zu wenig mit dem Fach identifiziert wird. Insbesondere Biobanking dürfe nicht aus der Hand gegeben werden, sondern müsse als Kernkompetenz der Labormedizin fest etabliert werden. Hierzu wird die DGKL Geschäftsstelle in Kooperation mit der AG Biobanken ein Treffen organisieren.

Unterstützt wurde diese Forderung auch von Prof. Dr. Thomas Renné, der sich dafür einsetzte, dass Standardisierung und Qualität bei den Biobanken im Vordergrund stehen müsse. Er setzte sich zudem für die Fokussierung des wissenschaftlichen Profils, z.B. durch Teilnahme an oder idealerweise Initiierung von Verbundprojekten, ein und warb dafür, den Technologieaspekt in der Labormedizin stärker zu nutzen. Dabei solle auch die Etablierung und Evaluierung innovativer Biomarker nicht aus dem Auge verloren werden, da dies letztlich eine Kernkompetenz des Faches bleiben müsse.

Intensiv diskutiert wurde auch über den Vorschlag, der von Dr. Jürgen Hallbach in das Strategietreffen eingebracht wurde, der verschiedene Zukunftsperspektiven für die

Klinische Chemie hinsichtlich der bestehenden parallelen Ausbildungswege seitens der Mediziner und Naturwissenschaftler enthielt. Internationale Vergleiche konnten allerdings nicht dahingehend auf das deutsche System übertragen werden, so dass der Vorschlag, einen Masterstudiengang begleitend zum Klinischen Chemiker anzubieten und ein Konzept hierfür zu erarbeiten, als Ergebnis mitgenommen wurde.

Eine Perspektive, die es bislang in Deutschland nur zwei Mal gibt, für die aber im Rahmen des Strategietreffens stark geworben wurde, wurde unter dem Titel „Neue Karrierewege für jüngere Kolleginnen und Kollegen“ vorgestellt. Prof. Dr. Lesca Holdt, die an der LMU diesen Karriereweg eingeschlagen hat, stellte die Junior Professur mit Tenure Track vor. Sie erläuterte die Vielzahl an Möglichkeiten, die eine solche Junior Professur für den Nachwuchswissenschaftler, für das Institut und für das Fach mit sich bringt.

Mit zahlreichen Aufgaben ausgestattet, sind die Geschäftsstelle, verschiedene AGs und neu gegründete Task Forces aus dem Strategietreffen herausgegangen. Nun geht es an die Umsetzung der Projekte, mit dem Ziel, die Sichtbarkeit und Profilbildung des Faches zu schärfen und die Attraktivität und Stärken der Labormedizin und Klinischen Chemie nach außen zu tragen.

VERFASSER:

Univ.-Prof. Dr. Berend Isermann, Magdeburg
Vizepräsident DGKL

Konferenz der Hochschullehrer und Lehrbeauftragten in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin am 22. November 2014 in Berlin

Auf Einladung des DGKL-Präsidenten, Professor Dr. Michael Neumaier, fand am 22. November 2014 in den neuen Räumlichkeiten der Berliner Geschäftsstelle das diesjährige Treffen der Hochschullehrer und Lehrbeauftragten in der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin statt. Gut 20 Vertreter der verschiedenen universitären Lehrstühle waren der Einladung gefolgt. Die Themen der Agenda, u.a. die Gründung einer AG Benchmarking wie auch der Nationale Kompetenzbasierte Lernzielkatalog Medizin (NKLM) spiegelten aktuelle Fragestellungen und Herausforderungen der Fakultäten wider.

Mit einem Überblick über das Leistungs-Benchmarking eröffnete Dr. Judith



Dr. Judith Friesenhagen aus Hannover präsentierte einen Überblick zum Thema Leistungs-Benchmarking.

Friesenhagen von der MHH Hannover dieses spannende Thema, gefolgt von einem Impulsvortrag von PD Dr. Matthias Orth zum Thema Kosten-Benchmarking. Nach einer intensiv geführten Diskussion herrschte Einigkeit darüber, dass sich die DGKL auf das Leistungs-Benchmarking beschränken sollte. Dabei wurde dazu aufgerufen, die von der MHH Hannover aus gestartete Initiative von Professor Dr. Ralf Lichtinghagen und Dr. Judith Friesenhagen hinsichtlich der Zusammentragung von Daten tatkräftig zu unterstützen.

Die Bildung einer eigenen Arbeitsgruppe unter der Leitung von Professor Dr. Peter Schuff-Werner zu diesem Thema wurde allerdings nicht befürwortet. Das Thema Kosten-Benchmarking ist zwar von enormer Bedeutung für die tägliche Praxis, in der Komplexität jedoch derzeit nicht zu bearbeiten.

Einigkeit bestand bei der Diskussion über den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin (NKLM) hinsichtlich der Befürchtung, dass insbesondere die diagnostischen Querschnittsfächer in der Medizin, wie die Laboratoriumsmedizin, aber auch die Radiologie oder die Humangenetik,

in dem aktuellen Lernzielkatalog nur unzureichend bis gar nicht berücksichtigt werden. Eine entsprechende Stellungnahme, initiiert vom DGKL-Präsidium wurde bereits eingereicht. Zudem hat auf Initiative von Professor Dr. Michael Neumaier die DGKL gemeinsam mit der Gesellschaft für Humangenetik, der Deutschen Röntgengesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie in einem Schreiben Stellung zu dem NKLM-Entwurf bezogen. Aus Sicht der Fachgesellschaft wird es für zwingend notwendig erachtet, den anstehenden Delphi-Prozess fachkundig zu begleiten und die notwendige Expertise der Klinischen Chemie einfließen zu lassen. Prof. Dr. Cornelius Knabbe wird als Delegierter diese Aufgabe für die DGKL wahrnehmen.

Abschließend wurden die Möglichkeiten von interdisziplinären Kooperationen in der diagnostischen Medizin erörtert. In einer intensiven Diskussion wurden Themen wie eine Summer-School und die Nutzung der Arbeitsgemeinschaften als Technologieplattformen besprochen.

Ein weiterer Schwerpunkt wurde zudem auf die intensivere Zusammenarbeit mit anderen wissenschaftlichen Fachgesellschaften gelegt. Neben einem Austausch auf Präsidiums- und Vorstandsebene ist geplant, mit konkreten Symposien und Vorträgen wie zum Beispiel zum Thema Biobanking, stärkere Präsenz bei Kongressen anderer



Nahmen an der Hochschullehrerkonferenz teil: Professor Dr. Harald Renz, Professor Dr. Daniel Teupser und Professor Dr. Rudolf Tauber (v.l.)

Fachgesellschaften zu zeigen und für eine größere Sichtbarkeit der Laboratoriumsmedizin zu sorgen. Lokale Ansätze in den Fakultäten wurden als ebenso wichtig wie die großen übergreifenden Themen erachtet.

Als Arbeitsauftrag an alle Anwesenden wurde vom Präsidenten eine Sammlung der Themen bis Mitte Januar 2015 formuliert. Diese sollen direkt an die Geschäftsstelle geleitet werden.

Mit einem Dankeschön für die Teilnahme und die Diskussionen beendete der Präsident die Konferenz am späten Samstag Nachmittag.

VERFASSER:

Dr. Roland Augustin

Vorstand Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

Gesunderhaltung und Früherkennung: Die 12. Jahrestagung der DGKL vom 14. bis 17. Oktober 2015 zu Gast in Leipzig

Das Jahr 2015 stellt für die Stadt Leipzig Leipzig etwas ganz Besonderes dar: Die Stadt feiert zum einen ihr 1000jähriges Bestehen, zum anderen beehrt die Medizinische Fakultät ihren 600. Gründungstag. Damit besitzt Leipzig nach Heidelberg die zweitälteste, durchgehend lehrende Medizinerfakultät Deutschlands.

Anlässlich dieses Jubiläumsjahres haben sich viele medizinische Fachgesellschaften dazu entschlossen, ihren Jahreskongress im Jahr 2015 nach Leipzig zu legen. So auch die DGKL, die vom 14. bis 17. Oktober mit ihrer 12. Jahrestagung zu Gast im Congress Center der Messe Leipzig sein wird. Bei der Auswahl der Veranstaltungsorte wurde auch das Jubiläumsjahr berücksichtigt. Der Kongresspräsident Prof. Dr. Joachim Thiery hat ermöglicht, dass die Eröffnungsveranstaltung der Jahrestagung in der berühmten Universitätsbibliothek „Albertina“ stattfinden wird. Umrahmt von einer Ausstellung mit unschätzbaren medizinhistorischen Dokumenten werden dann auch der mit 50.000 Euro

höchstdotierte Preis der DGKL, der Preis Biochemische Analytik, der Felix-Hoppe-Seyler-Preis sowie der Preis für den Nachwuchs, der Ivar-Trautschold-Förderpreis in einem besonders feierlichen Rahmen verliehen.

Im Zentrum des Kongresses werden aktuelle diagnostische Herausforderungen der Labormedizin für die Gesunderhaltung und die Früherkennung von Krankheiten stehen. Besondere Schwerpunkte bilden dabei die Gebiete Prävention von Volkserkrankungen, Evidenz neuer Biomarker, Diagnostik seltener Erkrankungen, Leitlinien und Referenzbereiche der Labordiagnostik sowie neue Methodenentwicklungen für eine Systemdiagnostik und individualisierte Medizin, die in drei



„Aktuelle Herausforderungen der Labormedizin für die Gesunderhaltung und die Früherkennung von Erkrankungen“

Schwerpunkthemen

- Labormedizin in der Gesundheitsvorsorge
- Früherkennung von Volkserkrankungen
- Prüfbedingungen für neue Biomarker
- Früherkennung seltener Erkrankungen
- Neue Referenzwerte und Leitlinien
- Aktuelle Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien

Wissenschaftlicher Kongress mit praktischen Kursen und Workshops
Fachmesse für Labordiagnostik und Bioanalytik

Abstract-Deadline 31. Juli 2015

www.dgkl2015.de

Themensträngen das wissenschaftliche Programm darstellen. Das Team von Professor Thiery und PD Dr. Uta Ceglarek hat hervorragende Referenten gewonnen, die national und international besondere Aufmerksamkeit auf sich ziehen werden. Begleitet wird der wissenschaftliche Teil des Kongresses traditionell von der begleitenden Fachmesse für Labordiagnostik und Bioanalytik, die rund um die Veranstaltungsräume auf einer Ebene aufgebaut wird.

Ziel des Kongresses ist es, Erkenntnisse der Grundlagen- und Klinischen Forschung mit der gezielten Anwendung medizinischer Labordiagnostik zu verbinden. Es werden rund 1.000 Teilnehmer aus der Labormedizin, den einschlägigen Fachbereichen der

Klinischen Medizin, aus Klinikverwaltungen und naturwissenschaftlichen Disziplinen erwartet. Um neben dem interdisziplinären auch den internen Austausch unter den DGKL-Mitgliedern weiter zu fördern, wäre es wichtig, dass möglichst viele Mitglieder an der 12. Jahrestagung in Leipzig teilnehmen.

VERFASSER:

PD Dr. Uta Ceglarek
Universitätsklinikum Leipzig
Institut f. Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie u. Molekulare Diagnostik
Liebigstraße 27
04103 Leipzig
E-Mail: Uta.Ceglarek@medizin.uni-leipzig.de

Das neue Mitgliederverzeichnis geht in den Druck

Auch in diesem Jahr möchte die Geschäftsstelle alle Mitglieder darum bitten, noch einmal genau zu prüfen, ob die persönlichen Angaben wie Firma, Adresse, Telefonnummer oder E-Mail-Account aus dem Mitgliederverzeichnis des vergangenen Jahres noch aktuell sind. Denn Mitte Januar geht das neue Mitgliederverzeichnis in den Druck und alle Änderungen können bis dahin noch berücksichtigt werden. Aktualisierungen leiten Sie bitte per Mail an geschaeftsstelle@dgkl.de

weiter oder rufen Sie uns unter 0228 / 92 68 95 17 an und teilen uns Ihre geänderten Daten mit. Herzlichen Dank!



Erfolgreiche Re-Akkreditierung des RfB



Anfang Oktober stand für das RfB die Re-Akkreditierung nach DIN EN ISO 17043 durch die DAkkS auf dem Programm. An insgesamt vier Tagen wurde das komplette Ringversuchsangebot des RfB durch Gutachter verschiedener Fachgebiete auditiert. Neben dem leitenden Begutachter, Herrn Dr. Peil, waren insgesamt sieben Fachgutachter vertreten, die je nach ihrem Fachgebiet die einzelnen Bereiche detailliert und ausführlich überprüft haben. Neben den organisatorischen Belangen des Qualitätsmanagementsystems wurde die Durchführung der Ringversuche in den Bereichen der medizinischen Laboratoriumsdiagnostik, im Bereich der Klinischen Chemie und Immunologie, der Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Humangenetik, Mikrobiologie, Neugeborenen-Screening und Virologie begutachtet. Auch die statistische Auswertung wurde durch einen Fachgutachter überprüft.

Durch die exzellente Vorbereitung der Dokumentation und notwendigen Unterlagen gestalteten sich die vier Audit-Tage zwar anstrengend, aber kurzweilig. Das RfB-Team, bestehend aus Dr. Rolf Kruse, Dr. Wolf-Jochen Geilenkeuser und Chantal Klein, war immer in der Lage, die Nachfragen der Auditoren zu beantworten und die notwendigen Dokumente problemlos zu liefern.

Der positive Eindruck des Gesamtsystems der Ringversuchsorganisation wurde mehrfach betont. Am Ende der vier Audit-Tage wurde zwar eine Reihe von Abweichungen mitgeteilt, die Re-Akkreditierung war jedoch zu keinem Zeitpunkt gefährdet. Die Ringversuchsorganisation des RfB wurde von allen Gutachtern als sehr gut bewertet, so dass einer Verlängerung der Akkreditierung nichts im Wege steht.

Der Dank geht an alle Beteiligten, die durch Ihre gute Vorbereitung und Dokumentation ein so gutes Audit ermöglicht haben.

Das RfB unterwegs in 2015

Auch im Jahr 2015 ist das Referenzinstitut für Bioanalytik wieder auf zahlreichen Messen zu Gast, um sich und das Ringsversuchsangebot vorzustellen. Wir würden uns freuen, Sie am RfB Stand begrüßen zu dürfen.

Veranstaltung	Zeitraum
GTH - 59. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, CCD Congress Center Düsseldorf	24.-27. Februar 2015
IGDL - 19. Jahrestagung der Interdisziplinären Gruppe für Labormedizin & Durchflusszytometrie e.V., Max Delbrück Conference Center Berlin	12.-14. März 2015
2. Mitteldeutsche Laborkonferenz, Herrenkrug Parkhotel Magdeburg	16.-18. April 2015
15. Bundeskongress Pathologie Berlin 2015, Maritim Hotel Berlin	24.-26. April 2015
DGP - 99. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie 2015, Kap Europa Frankfurt am Main	28.-31. Mai 2015
IFCC - EFLM EuroMedLab 2015 (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Paris	21.-25. Juni 2015
48. Jahreskongress der DGTI, Basel	15.-18. September 2015
12. Jahrestagung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V., Congress Center Leipzig	14.-17. Oktober 2015
DGHM - 67. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Münster	27.-30. September 2015

Protokoll der Mitgliederversammlung der Deutschen Vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. (DGKL)

Freitag, 26. September 2014, 17:45 Uhr – 19:00 Uhr

Congress Center Rosengarten, Stamitzsaal, Rosengartenplatz 2, 68161 Mannheim

TOP 1 FESTSTELLUNG DER ORDNUNGSGEMÄSSEN LADUNG UND DER BESCHLUSSFÄHIGKEIT DER MITGLIEDERVERSAMMLUNG

Der Präsident stellt die satzungs- und fristgemäße Ladung sowie die Beschlussfähigkeit der Mitgliederversammlung fest. Dem wird nicht widersprochen. Zu diesem Zeitpunkt befinden sich 93 stimmberechtigte Mitglieder im Raum.

Als Gäste melden sich auf Befragen Frau Silke Wiesemann, Frau Dr. Gesa Albert, Mitarbeiterinnen in der DGKL-Geschäftsstelle, sowie Herr Dr. Roland Augustin, Stiftungsvorstand der Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik. Gegen ihre Anwesenheit erhebt sich kein Widerspruch.

TOP 2 ANNAHME DER TAGESORDNUNG

Die Tagesordnung wird ohne Änderungswünsche angenommen.

TOP 3 BERICHT DES PRÄSIDENTEN UND AUSSPRACHE ÜBER DEN BERICHT

Zu Beginn seines Berichts erinnert der Präsident an die im vergangenen Jahr verstorbenen Mitglieder unserer Gesellschaft. Es sind dies Dr. Hartmut Klein, Offenbach a.M.; Univ.-Prof. Dr. Werner Kübler, Gießen; Dr. Ursula Meier, Bayreuth; Prof. Dr. Wolfgang Nocke, Bonn; Prof. Dr.

Dr. Dr. Max Georg Bachem, Universitätsklinikum Ulm, Zentrale Einrichtung Klinische Chemie, Dr. Thorsten Becker, Labor Becker, Olgemöller & Kollegen, München, Dr. Wolfgang Gärtner, MVZ Labor Dr. Gärtner & Kollegen, Ravensburg, Prof. Dr. Paul Kiefer, MVZ Dr. Eberhard & Partner Dortmund, Prof. Dr. Hans-Joachim Dulce, Freie Universität Berlin. Die Anwesenden erheben sich zum stillen Gedenken an die Verstorbenen.

Zu Beginn seines Berichtes gibt Herr Michael Neumaier als Kongresspräsident einen Zwischenstand zum laufenden Deutschen Kongress für Laboratoriumsmedizin (DKLM) 2014 bekannt. Insgesamt sind circa 800 Teilnehmer und 221 Personen als Aussteller mit Stand vom 25.09.2014 zu verzeichnen. 7 parallele „Tracks“ für Wissenschaft und Fortbildung, 11 Lunchsymposien der Aussteller, 4 Gast-Symposien befreundeter Partnergesellschaften (BDL, BNLD, ÖGLMKC, SGK), 15 Seminare und Kurse haben stattgefunden bzw. finden noch statt. Eine Steigerung der Einnahmen um 84T€ im Vergleich zum letzten Kongress in Mannheim kann festgestellt werden. Von Teilnehmern und Vertretern der Diagnostica-Industrie erfolgte ein gutes spontanes Feed-Back. Allem

Anschein nach trifft der gemeinsame Kongress zwischen DGKL und DVTA die Wünsche der Teilnehmer. Es ist daher eine Fortsetzung dieses Konzeptes im Jahr 2016 in Mannheim mit dem Titel „DKLM 2.0“ geplant.

Der Präsident berichtet über die laufenden bzw. geplanten Verfahren zur Wiederbesetzung der Lehrstühle für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin an den Medizinischen Fakultäten in Kiel, Rostock, Göttingen, Regensburg, Ulm und Köln. In intensiven Diskussionen sowie Besuchen vor Ort mit Gesprächen mit den Dekanen bzw. den Ärztlichen Direktoren der Universitätsklinik versuchen Präsident und Vizepräsident, die Fakultäten von der Notwendigkeit der Wiederbesetzung unseres Faches zu überzeugen.

Herr Neumaier gibt anschließend den Sachstand zur Entwicklung einer durch die DFG geförderten Nachwuchsakademie im Fach Klinische Chemie bekannt. Der entsprechende Antrag wurde im Juni 2014 eingereicht. Die Begutachtung ist bei der DFG erfolgt; mit einer Entscheidung im Hauptausschuss wird im vierten Quartal 2014 gerechnet. Nach einer erfolgreichen Begutachtung wird die Ausschreibung durch die DGKL im ersten Quartal 2015 erfolgen. Es wird noch einmal betont, dass die DFG Nachwuchsakademie allen Teilnehmern der DGKL offensteht. Die Bewertung der Nachwuchsakademie durch den wissenschaftlichen Beirat wird im zweiten Quartal 2015 vorgenommen werden, so dass die DFG Nachwuchsakademie für das

Fach Klinische Chemie noch vor der Sommerpause geplant werden kann und eine Förderung erfolgreicher Kandidatinnen/Kandidaten ab dem dritten Quartal 2015 möglich sein könnte.

Der Präsident berichtet weiterhin über den soeben erfolgten Bezug der Berliner Geschäftsstelle der DGKL. Diese befindet sich unter der Adresse „Alt Moabit 96“ im gleichen Gebäude wie der Medizinische Fakultätentag (MFT), auf der gleichen Ebene wie dieser und der Verband der Universitätsklinik Deutschlands (VUD). Hier ist eine Nutzung von bis zu 5 Konferenzräumen möglich, in denen DGKL-Präsidiumssitzungen, Tagungen von DGKL-Arbeits- oder Expertengruppen, Stiftungsratssitzungen oder Treffen der Delegierten stattfinden können.

Zum Stand des Verfahrens bei der Erstellung des Nationalen Lernkatalogs Medizin (NKLM) ist zu berichten, dass zu seiner Finalisierung ein so genanntes Delphi-Verfahren geplant ist, bei dem die Anmerkungen der verschiedenen Fachgesellschaften Berücksichtigung finden können. Die Position der DGKL zum NKLM wird auch ein Thema bei der Hochschullehrerkonferenz am 22. November 2014 in Berlin sein. Als Delegierter der DGKL ist Prof. Dr. Cornelius Knabbe (Bad Oeynhausen) tätig.

Für die zukünftige Entwicklung unseres Faches ist es unabdingbar, klare Strategien zu erarbeiten, deren Umsetzung nachverfolgt werden kann und muss. Zu diesem Zweck

wird am 21. November 2014 in Berlin ein Strategietreffen mit Teilnehmern aus möglichst vielen Instituten der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin in Universitäten und großen Krankenhäusern nichtuniversitärer Einrichtungen stattfinden. Als Themen für dieses Treffen wurden vorgeschlagen: Neue Karriere-Wege für jüngere Kolleginnen und Kollegen: Junior-Professur mit Tenure track; die Einführung eines PJ-Tertials bzw. Quartals in der Laboratoriumsmedizin; Berufschancen/ Rekrutierung für Mediziner; Standortübergreifende Forschung innerhalb des Faches - konkrete Schritte; horizontale Vernetzung; Update zur DFG Nachwuchsakademie für das Fach Klinische Chemie. Die Einladung zu diesem Strategietreffen wird durch die DGKL Geschäftsstelle im Anschluss an diesen Kongress erfolgen. Interessierte können sich bei der DGKL Geschäftsstelle melden.

Unmittelbar im Anschluss an das Strategietreffen wird ebenfalls in Berlin die Konferenz der Hochschullehrer stattfinden. Hier sollen Themen wie der NKLM, die Gründung aus AG „Benchmarking in der Laboratoriumsmedizin“ sowie das Problem eines „Franchising“ in unserem Fach behandelt werden. Als Gäste sind Herr Fischer, Projektleiter des NKLM, sowie der Geschäftsführer des MFT, Herr Hildebrandt, angefragt.

Der Präsident berichtet ferner über die erfolgreiche Präsenz der DGKL und des RfB auf

zahlreichen nationalen und internationalen Kongressen im Jahre 2014 sowie über die Planungen zur Teilnahme an Kongressen im kommenden Jahr. Da für die weitaus überwiegende Zahl dieser Kongresse eine positive Beurteilung der Präsenz zu verzeichnen war, werden sich Fachgesellschaft und Referenzinstitut wiederum an den meisten dieser Veranstaltungen beteiligen.

Herr Neumaier dankt den Kollegen im Präsidium und der Geschäftsstelle sehr herzlich, aber auch den Mitgliedern der DGKL, dass sie allen Präsidiumsmitgliedern ihr Vertrauen geschenkt haben.“

Im Anschluss an den Bericht des Präsidenten stellt Herr Thiery in einer kurzen Übersicht den Planungsstand der DGKL-Jahrestagung 2015 in Leipzig vor und lädt alle Mitglieder zur aktiven Teilnahme an der Jahrestagung ein, die vom 14. bis 17. Oktober 2015 stattfindet.

In der anschließenden Aussprache erfolgen keine Wortmeldungen.

TOP 4 BERICHT DES SCHATZMEISTERS (GESCHÄFTSJAHR 2013)

Herr Demant erläutert die in der Tabelle (S. 209) wiedergegebene Einnahmen-Ausgabenrechnung für das Jahr 2013.

Herr Thomas Demant schließt seinen Bericht mit dem Dank an alle Mitglieder, die ihm im Schatzmeister-Amt ihr Vertrauen gewährt haben und den Vorstands- und

I.	EINNAHMEN	
	Mitgliedsbeiträge Natürliche Personen	73.525,00 €
	Juristische Personen	27.665,00 €
	Repetitorium Bremen	21.750,00 €
	Tagungen	79.472,44 €
	Erträge Rechteüberlassung	15.000,00 €
	Kapitalerträge	61.248,34 €
	Anzeigengeschäft, Sponsoring	37.273,12 €
	einmalige Steuerrückzahlung aus 2011	42.094,48 €
	Sonstiges	19.976,24 €
	Summe Einnahmen	378.004,62 €
II.	AUSGABEN	
	Administration Geschäftsstelle BN	-15.241,50 €
	Kosten Vorstand/Präsidium	-12.543,08 €
	DKI-Studie	-31.761,10 €
	Personal	-85.522,85 €
	Sonstiges (Beiträge, Versicherungen, Steuerberater)	-11.968,80 €
	Absetzungen für Abnutzungen (Afa)	-4.011,60 €
	Zeitschriften (LabMed, CCLM, KCM, Trillium, MG-Verzeichnis)	-101.284,89 €
	Tagungen	-70.606,95 €
	Repetitorium	-26.442,76 €
	AGs, Kommissionen, Projekte	-44.953,43 €
	Delegierte (Reisekosten)	-14.217,18 €
	Sonstiges	-454,15 €
	Zwischensumme Ausgaben	-419.008,29 €
	Abschreibung auf Wertpapiere, sonstige Wertberichtigungen	-18.525,79 €
	Freie Rücklage	60.000,00 €
	Summe Ausgaben	-377.534,08 €
III.	JAHRESABSCHLUSS	470,54 €
IV.	VERMÖGEN zum 31.12. 2013	4.686.372,45 €

Präsidiumskollegen, mit denen er im vergangenen Jahr stets harmonisch und geprägt von der gemeinsamen Verantwortung für die Gesellschaft zusammen arbeiten durfte.

TOP 5 BERICHT DES KASSENPRÜFERS (GESCHÄFTSJAHR 2013)

Herr Matthias Bauer berichtet über die Kassenprüfung, die am 09. Juli 2014 in der Geschäftsstelle der DGKL in Bonn von 10.45 Uhr bis 12.00 Uhr unter Hinzuziehung des vorliegenden vollständigen Jahresabschlusses 2013 stattfand. Die Erstellung des Jahresabschlusses war durch das Rechnungswesen der DGKL, Frau Ulrike Steuernagel, in Bonn in Abstimmung mit dem Schatzmeister der DGKL, Herrn Demant, erfolgt. Die Steuerberatungsgesellschaft Flick, Gocke, Schaumburg, vertreten durch Herrn Vater, stand beratend zur Seite. Bei der Kassenprüfung waren außer dem Kassenprüfer der Schatzmeister sowie Frau Steuernagel und Frau Katja Steinbach für das Rechnungswesen anwesend. Sämtliche Belege lagen zur Kassenprüfung vor. Im Rahmen seiner Stichprobenprüfung der vorliegenden Belege bestätigt der Kassenprüfer die ordnungsgemäße Verbuchung und Ableitung des Jahresabschlusses aus den Konten und Einzelbelegen.

TOP 6 AUSSPRACHE ÜBER DIE BERICHTE VON TOP 4 UND TOP 5

Herr Daniel Teupser stellt eine Frage zur Zielsetzung und den Resultaten der DKI-Studie. Herr Neumaier erklärt kurz den Rahmen und die wesentlichen Ergebnisse der Studie.

Herr Walter Guder fragt nach der Finanzierung des Berliner Büros. Der Präsident erläutert die zu erwartenden Steigerungen der Einnahmen, die für die Gegenfinanzierung zur Verfügung stehen.

TOP 7 ENTLASTUNG DES PRÄSIDIUMS

Herr Lorenz stellt den Antrag auf Entlastung des Präsidiums. Das Präsidium wird ohne Gegenstimmen und bei 8 Enthaltungen entlastet.

TOP 8 BEITRAGSORDNUNG 2015

Die gegenüber der für das Jahr 2014 geltende unveränderte Beitragsordnung (Anlage 1) wird durch Herrn Neumaier zur Abstimmung gestellt und in der so vorliegenden Form mehrheitlich bei 2 Enthaltungen ohne Gegenstimmen angenommen.

TOP 9 ANTRAG AUF ÄNDERUNG DES § 11 DER SATZUNG DER DGKL

Nach ausführlicher Diskussion wird die vom Präsidium vorgeschlagene Satzungsänderung mehrheitlich bei 20 Gegenstimmen und 11 Enthaltungen angenommen.

TOP 10 ÄNDERUNGEN DER RICHTLINIEN ZUR ERTEILUNG DER ANERKENNUNG ALS KLINISCHER CHEMIKER

In der Diskussion über die vorgeschlagenen Änderungen wird die Frage nach der mehrmaligen Wiederwahl der Mitglieder der Anerkennungskommission gestellt. Es herrscht Konsens, dass die Satzung eine mehrmalige

Wiederwahl zulässt. Den vom Präsidium vorgeschlagenen Änderungen wird bei 5 Gegenstimmen und 15 Enthaltungen mehrheitlich zugestimmt.

TOP 11 VORSTELLUNG DES NEUEN VORSTANDS DER STIFTUNG PATHOBIOCHEMIE UND MOLEKULARE DIAGNOSTIK, DR. ROLAND AUGUSTIN

Der vom Stiftungsrat der Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik mit Wirkung vom 1. Oktober 2014 bestellte Stiftungsvorstand, Dr. Roland Augustin, der gleichzeitig mit Aufgaben der Geschäftsführung der DGKL betraut ist, stellt sich den Mitgliedern vor und wird von den anwesenden Mitgliedern herzlich willkommen geheißen.

TOP 12 VORSTELLUNG DER NEUEN MITARBEITERIN DER DGKL GESCHÄFTSSTELLE BERLIN, DR. GESA ALBERT

Frau Dipl.-Biol. Dr. Gesa Albert, die ab dem 1. Oktober 2014 die Geschäftsstelle der DGKL in Berlin betreut, stellt sich ebenfalls den Mitgliedern vor. Zu ihren Aufgaben werden der Aufbau und die Pflege der Beziehungen der DGKL zu Verbänden wie dem VDGH sowie zu Entscheidungsträgern in Politik und Behörden, die Weiterentwicklung der DKI Studie (Organisation „Runder Tisch“), der Auf- und Ausbau von „social media“ wie Facebook oder Twitter für das RfB und die DGKL, die Entwicklung und Propagierung einer MTA-Schulungskonzeptes, die Unterstützung des Schriftleiters der „LaboratoriumsMedizin“

sowie die Unterstützung und Archivierung der Dokumente für die Weiterbildungskommission gehören. Die Anwesenden begrüßen Frau Dr. Albert mit herzlichem Applaus.

TOP 13 WAHLEN: WAHL DES KASSENPRÜFERS FÜR 2015 UND 2016. VORSCHLAG DES PRÄSIDIUMS: PROF. DR. MATTHIAS BAUER, LUDWIGSHAFEN

Herr Bauer wird ohne Gegenstimmen bei einer Enthaltung als Kassenprüfer für die Jahre 2015 und 2016 gewählt. Er nimmt die Wahl mit Dank in das in ihn gesetzte Vertrauen an.

TOP 14 SONSTIGES

Der Präsident spricht allen Fachredakteuren der „LaboratoriumsMedizin“ seinen Dank für ihre tatkräftige Unterstützung bei der Herausgabe der Zeitschrift durch Einwerben qualifizierter Beiträge aus, verbunden mit der Hoffnung, dass auch zukünftig weiterhin zahlreiche Mitglieder für das Verfassen von interessanten Manuskripten gewonnen werden können.

Da keine weiteren Wortmeldungen bestehen, schließt der Präsident um 19:00 Uhr die Mitgliederversammlung.

Prof. Dr. med. Dr. K. P. Kohse
Schriftführer DGKL

Prof. Dr. med. M. Neumaier
Präsident DGKL

Eröffnungsveranstaltung DKLM Mannheim 2014



Impressionen DKLM Mannheim 2014



Impressionen DKLM Mannheim 2014



Impressionen DKLM Mannheim 2014



Gesellschaftsabend DKLM Mannheim 2014



Gesellschaftsabend DKLM Mannheim 2014



Statusbericht der Stiftungsprofessur, Universitätsmedizin Mainz

Analysis of novel gene regulatory mechanisms in the control of blood coagulation and processes beyond blood coagulation

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL
Prof. Dr. Sven Danckwardt

INTRODUCTION & STRUCTURAL ACHIEVEMENTS

In December 2012, S. Danckwardt took over the Professorship "Laboratory Medicine and Experimental Hemostasis" jointly affiliated with the Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (Director: Prof. Dr. K. Lackner) and the Center for Thrombosis and Hemostasis (Director: Prof. Dr. U. Walter). After a short transition period, Sven Danckwardt has taken over full responsibilities for laboratory diagnostics in hemostatology at the Institute for Clinical Chemistry (in February 2013). At the same time, he successfully relocated the preexisting part of his research group (supported by generous funds from the DFG and the Hella-Bühler Award for his work in cancer research) from MLU Halle to the University Medical Center Mainz and established an international research team at the Center for Thrombosis and Hemostasis (CTH, module Experimental Research "Laboratory Medicine and Experimental Hemostasis"). In this context, the module was able to generate funds for a pre-clinical non-invasive 3D whole body animal *in vivo* imaging system (German Research

Foundation "DFG-Großgeräteantrag") to implement a novel technology for the investigation and visualization of dynamic processes in thrombosis and hemostasis (T&H) research and beyond. Further, the module contributed to and successfully promoted the implementation of the CTH "advanced diagnostics" platform, which - in its current status - is mainly concerned with high throughput targeted sequencing technologies for molecular diagnostics of hemostasis-relevant genes, but also genes involved in platelet- and vascular function as well as disease states such as atherosclerosis or vascular inflammation ("vasculo-thrombogenesis-screen"). This platform has meanwhile become part of the DZHK (Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauforschung, shared expertise SE076).

RESEARCH PROJECTS

Research in the CTH module "Laboratory Medicine and Experimental Hemostasis" is mainly concerned with the underlying molecular principles of (de)regulated blood coagulation and the resulting implication for diagnostics and therapy.

In this context, the module focuses on processes of posttranscriptional gene regulation and their role in the regulated (patho) physiology of blood coagulation (and beyond). We dissect gene regulatory mechanisms integrating environmental cues with the aim to understand how these mechanisms might explain previously enigmatic links between deregulated blood coagulation and tumor biology. The other main research focus is the intricate connection between blood coagulation, inflammation and immunity and how this contributes to various pathophysiological processes.

Applying an integrative approach, all scientific projects include elements of basic research (biochemistry, molecular and cellular biology), modeling of diseases in animals and finally understanding the translational implications in patients. Complemented by the development and implementation of novel diagnostic technologies such as Con-CLIP (detailed below) or preclinical (molecular) optical imaging, the module aims to illuminate such processes on a systems level non-invasively in living subjects. The ultimate goal is to integrate this knowledge into novel diagnostic and therapeutic concepts.

RESEARCH PROJECT 1: THROMBIN (F2) IN TUMORIGENESIS

This project focuses on mechanisms governing F2 gene expression during tumorigenesis and how these contribute to tumor biology. To this end, we generated novel reporter

mouse strains (i.e. enabling non-invasive 3D *in vivo* real time imaging of (ectopic e.g. extrahepatic) F2 gene expression; Figure 1 and 2). These lines will for example be used to non-invasively explore the F2 gene expression dynamics in dedicated mouse tumor

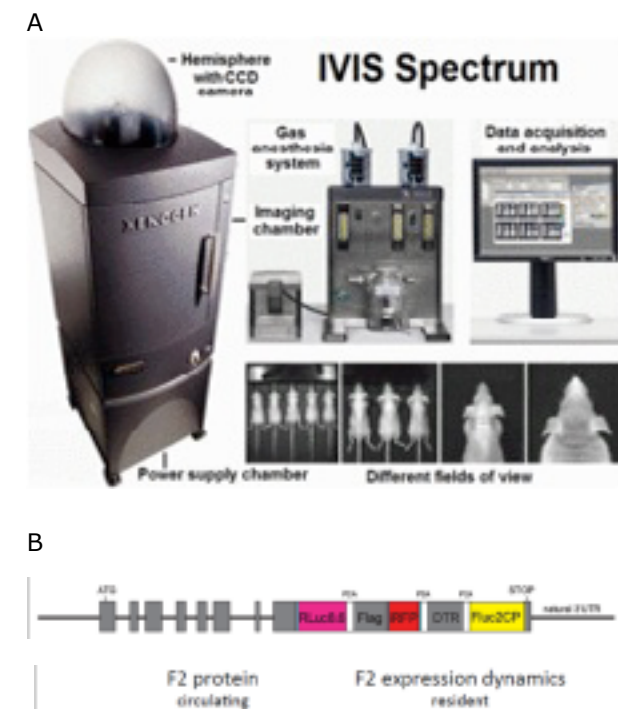


Figure 1. D-InSight mouse model for in vivo real time imaging of F2 gene expression dynamics

(A) IVIS Spectrum Instrument for preclinical optical imaging (non-invasive 3D-molecular Imaging, supported by funds successfully applied for at the DFG) (B) Simplified representation of the F2 D-InSight model design, carrying differential labeling for ectopic vs. "orthotopic" (i.e. liver-derived) prothrombin to study F2 expression dynamics by non-invasive real-time *in vivo* (3D) imaging (of note, loxP sites, which allow tissue-specific elimination of respective tags by CRE-recombination, are for simplicity reasons not shown). For further information please visit our webpage: <http://www.cth-mainz.de/cth/research-program/professorship-exp-hemostasis-s-danckwardt/optical-imaging.html?L=1>

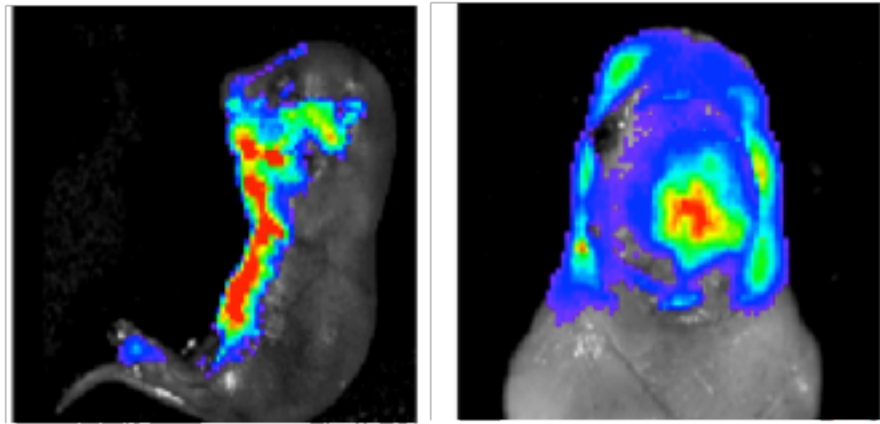


Figure 2. Bioluminescence-imaging reveals extra-hepatic F2 expression in the D-Insight mouse model.

D-Insight positive embryo (3 weeks old) showing ectopic F2 expression (Fluc2CP catalyzed Firefly bioluminescence) along the ventral side of the cranio-caudal axis (left) and FLuc-(F2)-positivity in the brain (in accordance to earlier findings) of the same animal after craniotomy (right).

models. By using additional genetic mouse models allowing the dynamic manipulation of the activation status of the coagulation cascade, the functional contribution to tumor-relevant cellular programs will be studied. Further detailed studies on human tumor specimens will complement mouse studies to elucidate the resulting translational implications (based on tumor tissue microarrays, jointly with Prof. Dr. P. Schirmacher, PD Dr. S. Macher-Göppinger, National Cancer for Tumordiseases - DKFZ Heidelberg).

PD Dr. Sergey Tokalov will operate the non-invasive 3D small animal imaging platform at the CTH as a central element to fill the gap between non-invasive *ex vivo*/invasive *in vivo* imaging technologies and non-invasive diagnostic imaging in an attempt to visualize T&H related dynamic (disease) processes preclinically real-time in living animals and human specimens.

RESEARCH PROJECT 2: MIRNAS IN BLOOD COAGULATION

Research project 2 aims to identify miRNAs, which control the expression of blood coagulation factors. By the use of biochemical assays and *in vitro* as well as *in vivo* assays, it is planned to identify functional miRNAs, and to explore to what extent this can be translated into diagnostics and therapy. Starting in August 2013, the module has now completed the successful generation of required tools to screen for functionally relevant miRNAs (jointly with Prof. Dr. S. Hüttelmaier, MLU Halle; Prof. Dr. Gunter Meister, Biochemistry, University of Regensburg; Prof. Dr. David Gatfield, Université de Lausanne). After completion of this screen, miRNAs will be validated in functional cell based assay systems and ultimately tested whether they can serve as diagnostic biomarkers (jointly with Prof. Dr. P. Wild and

Dr. M. Lankeit, CTH). Interestingly, by applying a complementing cell-based screening approach, we recently not only identified known (i.e. FGB, previously shown to be targeted by miRNAs) but also new candidate genes regulated by miRNAs (not shown).

RESEARCH PROJECT 3: NONSENSE MEDIATED DECAY IN VON WILLEBRAND DISEASE

Research project 3 aims to understand whether the phenotype of one of the most prevalent bleeding disorders is under control of a cellular quality control mechanism known to modulate the phenotype of different genetically inherited disorders (termed "Nonsense Mediated Decay", NMD). In the first phase of this project, we began to

generate von Willebrand Factor mini gene constructs, which will be used in cell culture experiments to explore the role of NMD in "clearing" dedicated vWF mutations. These studies will be backed-up by studies on biomaterials obtained from vWF patients (in collaboration with Prof. Dr. I. Scharrer, Prof. Dr. B. Lämmle and PD Dr. K. Jurk, CTH). Interestingly, further analysis of existing mutation databases covering other blood coagulation factors imply that NMD might play a broader role in the phenotypic modulation of various other bleeding disorders (e.g. F8, Figure 3 & 4) with possibly important diagnostic and therapeutic implications.

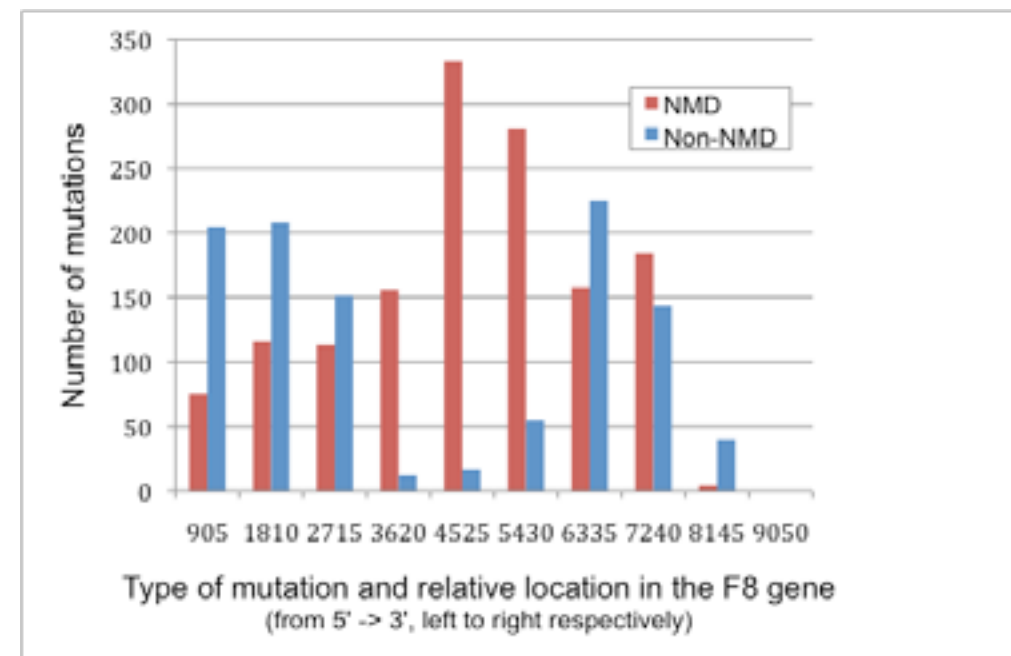


Figure 3: Illustration of type of mutations found in the F8 gene and their potential to elicit NMD (based on data accessible via the ISTH), our own analysis (S. Khokhar et al. unpublished).

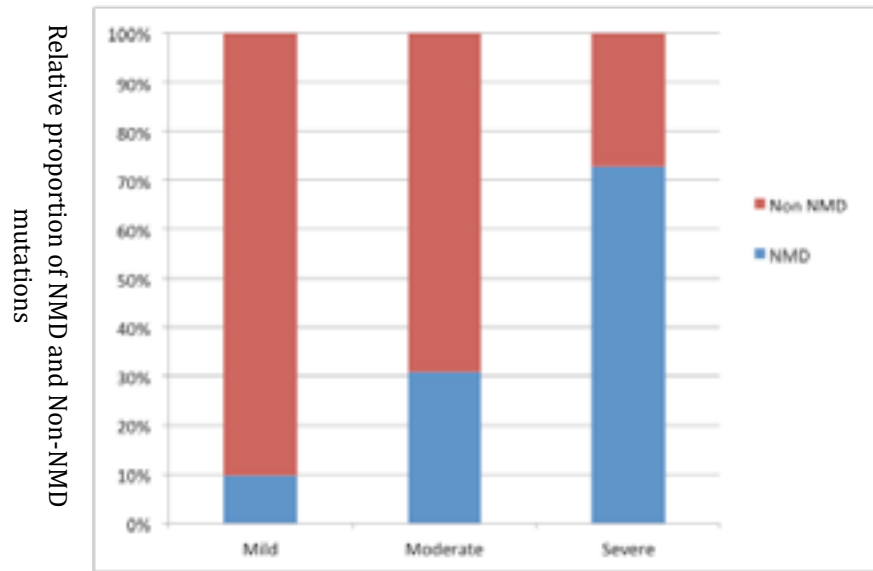


Figure 4: Severity of Hemophilia A and relative proportion of NMD and Non-NMD mutations (based on data accessible via the ISTH), our own analysis (S. Khokhar et al. unpublished).

RESEARCH PROJECT 4: CONCLIP - A NOVEL TECHNIQUE TO ILLUMINATE THE ROLE OF RNA-BINDING PROTEINS IN PATHOPHYSIOLOGICAL PROCESSES

RNA-RNA-binding-protein (RBP)-interactions are crucial for virtually all biological processes as they critically determine the fate of the transcriptome and thereby regulate the genome output on various levels. Typically, mutations that interfere with the formation of proper ribonucleoprotein complexes result in devastating disease entities, highlighting the central role of these proteins involved in a variety of cellular processes (i.e. mutations in PABPN1 leading to oculopharyngeal muscular dystrophy, Brais et al. Nat Genet 1998). Despite accumulating numbers of reports indicating a causal role of RBPs for many diseases (such as

neurodegeneration, muscular atrophies, metabolic disorders, cancer and others, Bava FA et al. Nature 2013; Ryoo J et al. Nat Med. 2014; Modigliani DINI et al. Nat Commun 2014, and Refs. therein), their mode of action on a molecular level remained surprisingly enigmatic.

In this project, we have established a new technique termed conCLIP to study RNA-RBP-interactions *in vivo* with unprecedented high resolution (simplified principle shown in Figure 5). It implements UV-crosslinking to preserve *in vivo* formed (true) RNA-protein interactions in combination with a New Generation Sequencing (NGS) approach, and thereby allows deep insights into RNA-protein interactions transcriptome-wide. Using this technology we can visualize binding of

RBPs to their cognate binding site and thereby resolve their contribution to the dynamic regulation of gene expression. This protocol is scalable and can be rapidly adapted to explore the contribution of RBPs to various disease processes. In addition, it requires an amount of input material of less than 10⁶ cells, which also permits the study of pathophysiological processes in for instance

immunoselected cell populations from peripheral blood.

RESEARCH PROJECT 5: MODULATORS OF TRANSCRIPTOME DIVERSITY IN HEALTH AND DISEASE

Each cell type, tissue and organ system expresses an ensemble of transcript isoforms that give rise to a substantial and very

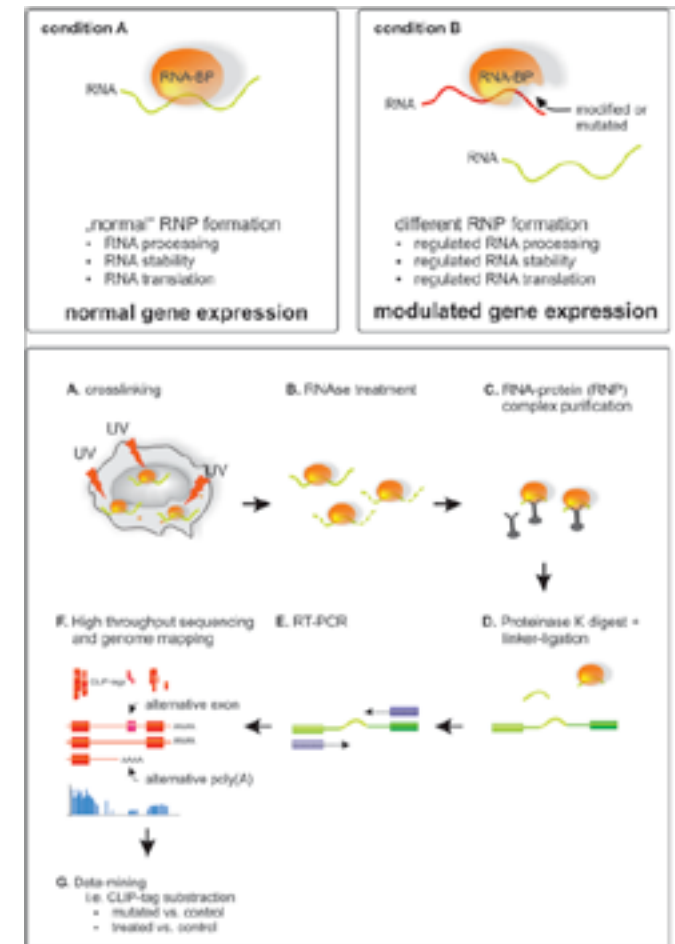


Figure 5. RNA-binding proteins determine the fate of the transcriptome on various levels (upper panel); their binding to RNA can be "visualized" by crosslinking immunoprecipitation (CLIP) coupled to high throughput-next generation sequencing (simplified, lower box, Y. Kargapolova et al. unpublished).

often highly dynamic transcriptome diversity. While substantial progress has been made to characterize involved mechanisms (such as splicing), the widespread regulation of the transcriptome 3' end diversity is surprisingly poorly understood – although representing a common feature with serious consequences in many disease processes such as tumorigenesis and others (Sandberg et al. *Science* 2008, Mayr C & Bartel, *Cell* 2008, Masamha et al. *Nature* 2014 and Refs. therein).

Here we set out to define underlying mechanisms by applying an integrative unbiased screening strategy combining an RNAi-based knockdown library approach with a transcriptome-wide 3' end sequencing readout. In a model system of neuroblastoma, the most common extracranial solid malignancy in childhood, first preliminary data reveal a selected class of RBPs as common regulators of transcriptome 3' end diversity. These data also uncover a mechanism by which important regulatory elements (such as miRNA binding sites) are in- and excluded in transcript isoforms to control the expression of tumor suppressors and oncogenes in an orchestrated manner.

DEVELOPMENT OF STRUCTURES SUPPORTING STATE-OF-THE-ART NEXT GENERATION DIAGNOSTICS AS A TOOL TO FOSTER TRANSLATIONAL RESEARCH AT THE CTH

Beyond the initially planned research program (detailed above) the module "Laboratory Medicine and Experimental Hemostasis"

was able to bring in its expertise in setting up and coordinating a new platform "advanced diagnostics", which aims to implement novel diagnostic tools but also to facilitate the bi-directional information exchange and translational research activities within the CTH (jointly with Prof. Dr. K. Lackner and PD Dr. H. Rossmann). The platform is currently set up and, once finalized, high-through-put next generation target sequencing of a dedicated set of genes involved in thrombosis and hemostasis, platelet- and vascular function as well as disease states such as atherosclerosis or vascular inflammation will be possible. The sequencing platform will also include genes newly identified in basic research at the CTH to reveal their importance in thrombosis and hemostasis. The platform already resulted in the set up of a clinical substudy of the TROPICAL-ACS (Testing RespOnsiveness To Platelet Inhibition On Chronic Antiplatelet treatment For Acute Coronary Syndromes) trial investigating vascular function in response to clopidogrel (together with Prof. Dr. T. Gori and PD Dr. D. Sibbing). Recently, the advanced diagnostics platform became part of the DZHK shared expertise.

SUMMARY

Within the first two years of the funding period, S. Danckwardt established a multinational research group with a strong emphasis on gene regulatory mechanisms and their implication for the pathogenesis and diagnostics of hemostatic disorders (and beyond). While

the first research project aims to illuminate basic gene regulatory mechanisms and their role in the intricate connection between blood coagulation and tumor biology, the other two projects focusing on miRNAs and NMD aim to define potentially new diagnostic markers as well as potentially interesting therapeutic targets, which may be useful in the clinical management of hemostatic disorders. Complemented by activities to structurally implement the advanced "diagnostics platform" for state-of-the-art next generation diagnostics as well as non-invasive pre-clinical imaging, the module "Laboratory Medicine and Experimental Hemostasis" has set out to establish value chains bridging basic research with translational research activities at the institutional nexus of laboratory medicine and integrated research at the CTH.

SELECTED PUBLICATIONS:

- Danckwardt S, Hentze MW, Kulozik AE. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. *J Mol Med.* 2013 Nov;91(11):1257-71.
- Danckwardt S, Gantzert AS, Macher-Goeppinger S, Probst HC, Gentzel M, Wilm M, Gröne HJ, Schirmacher P, Hentze MW, Kulozik AE. p38 MAPK controls prothrombin expression by regulated RNA 3' end processing. *Mol Cell.* 2011 Feb 4;41(3):298-310.
- Danckwardt S, Hentze MW, Kulozik AE. 3' end mRNA processing: molecular mechanisms and implications for health and disease. *EMBO J.* 2008 Feb 6;27(3):482-98.
- Danckwardt S, Kaufmann I, Gentzel M, Foerstner KU, Gantzert AS, Gehring NH, Neu-Yilik G, Bork P, Keller W, Wilm M, Hentze MW, Kulozik AE. Splicing factors stimulate polyadenylation via USEs at non-ca-

nonical 3' end formation signals. *EMBO J.* 2007 Jun 6;26(11):2658-69. Epub 2007 Apr 26.

- Danckwardt S, Hartmann K, Katz B, Hentze MW, Levy Y, Eichele R, Deutsch V, Kulozik AE, Ben-Tal O. The prothrombin 20209 C->T mutation in Jewish-Moroccan Caucasians: molecular analysis of gain-of-function of 3' end processing. *J Thromb Haemost.* 2006 May;4(5):1078-85.
- Danckwardt S, Hartmann K, Gehring NH, Hentze MW, Kulozik AE. 3' end processing of the prothrombin mRNA in thrombophilia. *Acta Haematol.* 2006;115(3-4):192-7.
- Danckwardt S, Gehring NH, Neu-Yilik G, Hundsdoerfer P, Pforsich M, Frede U, Hentze MW, Kulozik AE. The prothrombin 3' end formation signal reveals a unique architecture that is sensitive to thrombophilic gain-of-function mutations. *Blood.* 2004 Jul 15;104(2):428-35.
- Danckwardt S, Neu-Yilik G, Thermann R, Frede U, Hentze MW, Kulozik AE. Abnormally spliced beta-globin mRNAs: a single point mutation generates transcripts sensitive and insensitive to nonsense-mediated mRNA decay. *Blood.* 2002 Mar 1;99(5):1811-6.

ACKNOWLEDGEMENT:

We acknowledge generous financial support of the DGKL, the German Research Foundation (DFG DA 11/89 2-1; DFG INST 371/33-1 FUGG) the Federal Ministry of Education and Research (BMBF 01EO1003) and the Dr. Hella Bühler Award.

VERFASSEN:

Prof. Dr. Sven Danckwardt

Universitätsmedizin Mainz, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin & Center for Thrombosis and Hemostasis (CTH), Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz e-mail: sven.danckwardt@unimedizin-mainz.de

Forschungsbericht

„Agonistic Autoantibody Disease“

Schritte auf dem Weg zu einer neuen Therapie?

Zusammenfassender Abschlussbericht zu wissenschaftlichen Projekten, gefördert von der Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der DGKL

Ingolf Schimke, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117

Berlin, Tel. 450-513011, Fax 450-7513011, ingolf.schimke@charite.de

ABSTRAKT

Berichtet wird über Ergebnisse von Forschungsprojekten, die von der „Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik“ der DGKL finanziell gefördert wurden. Ziel der Forschungsprojekte war es, mit Hilfe zellphysiologischer und tierexperimenteller Untersuchungen Erkenntnisse zu gewinnen, die in nachfolgenden klinischen Studien genutzt werden können, um eine Therapie von „Agonistic Autoantibody Disease“ zu etablieren.

„Agonistic Autoantibody Disease“ ist eine neue Klasse von Autoimmunerkrankungen, die dadurch gekennzeichnet ist, dass agonistisch wirkende Autoantikörper G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR-AAK) unter Umgehung der für die physiologischen Agonisten bekannten Feedback-Mechanismen unkontrolliert und dauerhaft stimulieren und so pathogenetisch wirksam werden. Zu „Agonistic Autoantibody Disease“ zählen insbesondere Kardiomyopathien und verschiedene Hypertonieformen, bei denen Autoantikörper gegen den beta1-adrenergen, beta2-adrenergen, alpha1-adrenergen, Endothelin

1-, Angiotensin 1- und muscarinergen M2-Rezeptor gefunden und als pathogenetisch wirksam ausgewiesen wurden. Die Elimination der Autoantikörper bzw. deren *in vivo* Bindung und Neutralisation werden deshalb als eine entscheidende Therapieoption angesehen. Dazu könnten Aptamere (kurzkettige, hochstrukturierte Einzel- oder Doppelstrangoligonukleotide) eingesetzt werden, die eine Antikörpern vergleichbare Spezifität und Affinität zu Targetmolekülen besitzen, jedoch geringere Immunogenität und Toxizität aufweisen.

Wir haben in zellphysiologischen Untersuchungen gezeigt, dass von uns selektierte bzw. identifizierte Aptamere zur spezifischen Bindung und Neutralisierung von GPCR-AAK geeignet sind. Anschließend ist im Tierversuch und *in vitro* an humanem Blut der Nachweis erbracht worden, dass Apherese-säulen, an die unsere Aptamere gekoppelt wurden, zur Elimination von GPCR-AAK aus dem Blut eingesetzt werden können. Wurden die Aptamere GPCR-AAK positiven Ratten, die deutliche Zeichen einer Kardiomyopathie

aufweisen, infundiert, sank der GPCR-AAK-Titer in den Bereich GPCR-AAK negativer Tiere. Im Langzeitverlauf zeigten sich im Vergleich zu Kontrolltieren (NaCl-Infusion) geringere Kardiomyopathiezeichen.

EINLEITUNG

Mit der

1. Entdeckung von Antikörpern (AAK), die gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCR) gerichtet sind, dem
2. Nachweis der agonistischen Wirkung dieser Antikörper auf lebende Zellen, dem
3. heute bereits teilweise gelungenen Nachweis der ursächlichen Funktion dieser Antikörper bei verschiedenen Erkrankungen (siehe Tabelle 1(1)) und dem
4. Nachweis der klinischen Verbesserung von Patienten nach Entfernung dieser Antikörper

wurde eine neue Klasse von Autoimmunerkrankungen definiert, für die von Th. Harrer, Erlangen, der Name „Agonistic Antibody Disease“ vorgeschlagen wurde.

Von den klassischen Autoantikörpern unterscheiden sich die agonistischen AAK in wesentlichen Eigenschaften. Während die pathogenetische Wirkung der klassischen Autoantikörper auf deren Beteiligung an lokalen Entzündungsreaktionen und/oder Autoantikörper-Fc-Rezeptor vermittelten zellulären

Immunreaktionen beruht, binden die agonistischen AAK an Epitope auf korrespondierenden extrazellulären Rezeptorloops. Dies führt zu einer den physiologischen Agonisten ähnlichen, die Zellaktivität modulierenden Wirkung. Da die zur IgG-Klasse gehörenden agonistischen AAK über ihre zwei identischen Bindungsstellen zwei Rezeptoren der gleichen Spezifität binden können, kommt es zur Dimerisierung der Rezeptoren. Solche AAK-Rezeptor-Komplexe sind stabil und unterliegen nicht oder nur stark eingeschränkt den für die Wirkungsregulierung der physiologischen Agonisten typischen Feedback-Mechanismen. Folge ist eine weitgehend unkontrollierte dauerhafte Beeinflussung der Zielzellen. Eine damit einhergehende autoimmune Genese von Erkrankungen, bei denen agonistische AAK gefunden werden, wird deshalb zunehmend in Betracht gezogen.

1.1 G-PROTEIN GEKOPPELTE REZEPTOREN ALS TARGET FÜR AUTOANTIKÖRPER

GPCR gehören zu den wichtigsten Rezeptorgruppen in der Natur. Von der Evolution schon früh angelegt, sind für Säugetiere ca. 600 verschiedene Rezeptoren dieses Typs bekannt.

GPCR sind für die unterschiedlichsten physiologischen Funktionen notwendig. Sowohl Sinnesempfindungen als auch vielfältigste metabolische Funktionen bis hin zum programmierten Zelltod werden über GPCR geregelt.

Rezeptortyp	Erkrankung	Effekt der AAK	Prävalenz (ca.)
Beta1-adrenerger Rezeptor (beta1-R)	essentielle, therapie-refraktäre Hypertonie	Agonist	44%
Beta1-adrenerger Rezeptor	Dilatative Cardiomyopathie (DCM)	Agonist	80%
Beta1-adrenerger Rezeptor	Myokarditis	Agonist	60%
Beta1-adrenerger Rezeptor	Chagas' Disease (Chagas' Kardiomyopathie)	Agonist	29% - 100%
Beta2-adrenerger Rezeptor (beta2-R)	Chagas' Disease (Chagas' Kardiomyopathie)	Agonist	12% - 100%
Beta2-adrenerger Rezeptor	Offenwinkelglaukom	Agonist	90%
Beta2-adrenerger Rezeptor	allergisches Asthma	Inhibitor	?
Beta2-adrenerger Rezeptor	Alzheimer-Krankheit	Agonist	
Angiotensin II Typ 1-Rezeptor (AT1-R)	Präeklampsie	Agonist	>90%
Angiotensin II Typ 1-Rezeptor	maligne Hypertonie	Agonist	14-33%
Angiotensin II Typ 1-Rezeptor	vaskulär-nekrotische Nierentransplantatabstoßung	Agonist	100%
Muskarinerg M2-Rezeptor (M2-R)	Chagas' Disease	Agonist	80-100%
muskarinerg M2-Rezeptor	Dilatative Kardiomyopathie	Agonist	20%
Endothelin 1-Rezeptor (ETA-R)	Benigne Prostatahyperplasie	Agonist	40-60%
Endothelin 1-Rezeptor	Pulmonare Hypertonie	Agonist	
Alpha1 adrenerger -Rezeptor (alpha1-R)	Pulmonale Hypertonie	Agonist	
Alpha1-Rezeptor	Diabetes mellitus Typ II	Agonist	
Alpha1-Rezeptor	Alzheimer-Krankheit		
Protease aktivierter Rezeptor (PAR)	Raynaud-Syndrom	Agonist	

Tabelle 1: G-Protein gekoppelte Rezeptoren und agonistische Autoantikörper bei verschiedenen Erkrankungen, modifiziert nach (1)

Die GPCR haben einige charakteristische Merkmale:

- Sie bestehen aus einer praktisch unverzweigten Aminosäurekette,
- diese Kette durchdringt sieben mal die Zellmembran,
- der N-terminale Teil der Aminosäurekette befindet sich im extrazellulären

Bereich, der C-terminale Teil im intrazellulären Milieu,

- die Aminosäurekette (ca. 270 Aminosäuren) bildet drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen (Loops),
- die drei extrazellulären Schleifen sind durch Disulfidbrücken miteinander verknüpft,

- durch die Aminosäuresequenz, Disulfid-Brücken und verschiedene Glykosylierungen entsteht eine charakteristische dreidimensionale, taschenartige Struktur, die in den extrazellulären Raum ragt, um mit Agonisten zu kooperieren,
- an das intrazelluläre Ende des Rezeptormoleküls binden trimere GTP-bindende Proteine (G-Proteine),
- nach Bindung eines Agonisten am Rezeptor kommt es zur Konformationsänderung des Rezeptormoleküls und die G-Proteine dissoziieren. Die dabei freigesetzten Untereinheiten regulieren

(aktivieren bzw. inhibieren) die Aktivität verschiedenster Effektorsysteme (Adenylylcyclasen, Proteinkinasen, Phospholipasen u.a.). Dadurch können extrazellulär auf die Zelle treffende Signale intrazellulär in vielfach verstärkte Folgereaktionen umgesetzt werden.

Abbildung 1 zeigt als exemplarisches Beispiel für GPCR den beta1-adrenergen Rezeptor in seiner Interaktion mit einem spezifischen AAK. Dabei ist in der Box zusätzlich dargestellt, dass die bei den verschiedenen Kardiomyopathien gebildeten AAK an unterschiedlichen Epitopen des beta1-adrenergen Rezeptors binden.

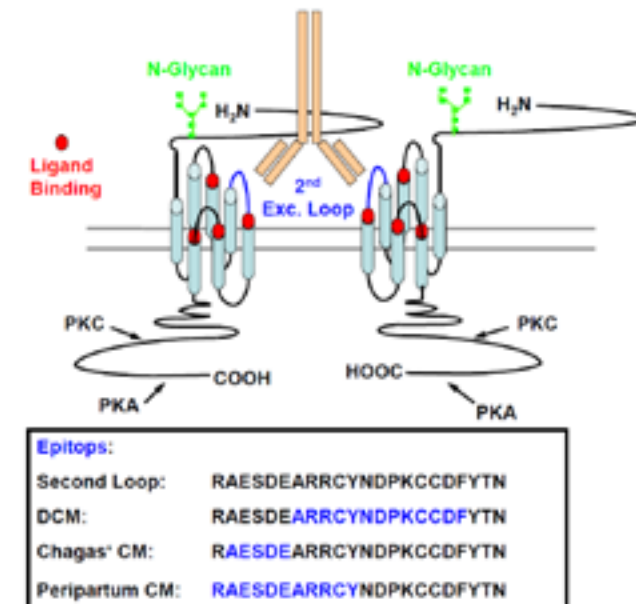


Abbildung 1: The human G-protein coupled receptor targeted by the corresponding autoantibody. The N-terminal domain usually contains less than 50 amino acids and is located in the extracellular space, whereas the C-terminal part of the protein varies from 23 (muscarinic2 receptor) to about 100 amino acids (beta2-adrenergic receptor). The transmembrane regions usually contain between 23 and 24 amino acids, limited by the helical secondary structure and the thickness of the hydrophobic lipid bilayer. The homology varies throughout the whole superfamily. However, the homology is higher (35%; 90%) in the transmembrane helices and functionally important side chains in the transmembrane helices, and the loops are strongly conserved between different vertebrate species. Agonists bind to a hydrophobic cove formed by the transmembrane helices. Indicated epitopes on the second extracellular loop are the targets of beta1-adrenergic receptor autoantibodies present in patients with Idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM), Chagas' cardiomyopathy (Chagas' CM) and Peripartum cardiomyopathy (Peripartum CM). Reproduced from (13) with permission of Pabst Science Publishers, Lengerich

GPCR sind beim Menschen in verschiedenen Organen und Geweben wie Herzmuskel, glatte Muskelzellen und Endothelzellen nachgewiesen worden und für die Funktion beispielsweise von Herz, Niere und Blutgefäßen essentiell (2). Es verwundert deshalb nicht, dass unphysiologische Stimulation bzw. Inhibition von GPCR als wesentliche Komponenten in der Pathogenese von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems angesehen werden.

Unter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei denen angenommen wird, dass agonistische AAK über ihre GPCR modulierende Wirkung entscheidend zur Pathogenese beitragen, sind gesundheitspolitisch und -ökonomisch Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und Chagas Kardiomyopathie von besonderer Bedeutung; aber auch Peripartum Kardiomyopathie, verschiedene Hypertonieformen und zunehmend weitere Erkrankungen, bei denen das Herz-Kreislauf-System involviert ist, (siehe Tabelle 1) werden heute bereits unter dem Gesichtspunkt einer „Agonistic Antibody Disease“ betrachtet (siehe auch (1)).

1.2. KARDIOMYOPATHIEN, ASSOZIIERT MIT AUTOANTIKÖRPERN GEGEN G-PROTEIN GEKOPPELTE REZEPTOREN

1.2.1 KARDIOMYOPATHIEN, ASSOZIIERT MIT AUTOANTIKÖRPERN GEGEN DEN BETA1-REZEPTOR

Patienten mit DCM sind bis 80 % (manchmal wird sogar mit 95 % eine noch höhere Prävalenz angegeben) (3) positiv für Autoantikörper gegen den beta1-adrenergen Rezeptor (beta1-AAK). In Untersuchungen an Patienten mit Chagas' Kardiomyopathie, gefördert u.a. durch die Stiftung Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik, fanden wir nahezu 100 % Positivität für beta1-AAK. Auch Patienten mit Peripartum-Kardiomyopathie waren nahezu zu 100 % positiv für beta1-AAK (4). In einem sehr hohen Prozentsatz sind die beta1-AAK gegen den zweiten extrazellulären Loop des Rezeptors gerichtet, bei Chagas' Patienten zu 100 % (5,6). Nach Bindung an den Rezeptor induzieren beta1-AAK für die Kardiomyopathie-Genese typische pathophysiologische Effekte, die sich u.a. in der Modulation von cAMP und Calcium vermittelten Stoffwechselprozessen zeigen. Auffälligstes Merkmal ist die durch beta1-AAK induzierte Chronotropie von Herzmuskelzellen, die sich in einem Bioassay, der das Schlagverhalten neonataler Rattenkardiomyozyten unter dem Einfluss der beta1-AAK analysiert, zeigen lässt (7).

Ursache dafür ist die dauerhafte Aktivierung der beta1-adrenergen Rezeptoren durch die beta1-AAK, ohne dass Gegenregulationsmechanismen induziert werden (8). Als eine wesentliche Ursache kann eine Stabilisierung der durch die beta1-AAK induzierten Rezeptorkonformationsänderung angesehen werden (9).

Es ist heute weitgehend akzeptiert, dass beta1-AAK ein wichtiges Stellglied in der Pathogenese von DCM und Chagas' Kardiomyopathie sind. Die direkte Beteiligung von beta1-AAK als Induktor der Kardiomyopathiegenese konnte im Tierexperiment nachgewiesen werden (10). Die pathogenetische Funktion von beta1-AAK wird durch die positiven Effekte nach beta1-AAK-Immunsorption unterstützt. Insbesondere für DCM-Patienten ist deshalb auch die therapeutische Immunsorption Gegenstand intensiver Prüfungen, wobei entweder Protein A als unspezifischer IgG-Binder oder Peptide, die vom Rezeptorprotein abgeleitet sind, als spezifischer beta1-AAK-Binder genutzt werden (11).

1.2.2 KARDIOMYOPATHIEN, ASSOZIIERT MIT AUTOANTIKÖRPERN GEGEN DEN MUSKARINERGEN REZEPTOR 2

Aus Tabelle 1 wird ersichtlich, dass neben beta1-AAK auch Autoantikörper gegen den Muskarinergen Rezeptor 2 (M2-AAK) bei Patienten mit Kardiomyopathie gefunden werden. Während M2-AAK nur bei etwa 20 % der DCM-Patienten nachweisbar sind, wird bei Patienten mit Chagas-Kardiomyopathie nach den bereits genannten eigenen Untersuchungen (4) M2-AAK-Positivität bei nahezu 100 % der Patienten beobachtet. Detaillierte Angaben für die Peripartum Kardiomyopathie liegen noch nicht vor. M2-AAK zeichnen sich insbesondere durch ihre im Zellversuch an

neonatalen Rattenkardiomyozyten gut darstellbare negative Chronotropie aus. Am Rattenatrium wurde gezeigt, dass M2-AAK die Kontraktilität vermindern. Beobachtet wurden Zunahme von cGMP und Abnahme von cAMP. Man geht davon aus, dass nach Bindung von M2-AAK am Rezeptor Pertussis-toxin-sensitive G-Proteine den hemmenden Effekt auf die Adenylatcyclase vermitteln. M2-AAK, wie auch für beta1-AAK beschrieben ist, führen zur Rezeptor-Desensibilisation und -Maskierung. Es gibt Hinweise darauf, dass M2-AAK vermittelte pathophysiologische Reaktionen ein sehr früher Schritt in der Genese der Kardiomyopathien sind (12).

1.3 THERAPIE GPCR-AAK POSITIVER KARDIOMYOPATHIEN (FÜR WEITERGEHENDE INFORMATIONEN SIEHE (13,14,15))

Die Adsorption und damit Entfernung der pathogenen beta1-AAK im Rahmen einer Apherese bzw. die *in vivo* Neutralisation der AAK durch geeignete Bindermoleküle, die vom Rezeptorepitop abgeleitet sind, stellt dabei ein attraktives in die Zukunft weisendes therapeutisches Konzept dar. Dieses Konzept hat sich bereits in Gestalt der Immunsorption bei Patienten mit DCM als erfolgreich erwiesen. Dabei werden unspezifische IgG-Binder (unspezifische Immunsorption) bzw. vom beta1-Rezeptor abgeleitete Peptidstrukturen (spezifische Immunsorption) als Binder eingesetzt (11). Der erhebliche ökonomische Aufwand hat jedoch bisher

den therapeutischen Einsatz der Immunabsorption begrenzt. Dies trifft im Vergleich zur DCM noch in viel größerem Maße auf die Immunadsorption bei Chagas' Kardiomyopathie mit ihren Millionen an Erkrankten zu, wo zusätzlich zur Ökonomie logistische Probleme begrenzend sind.

Eine Alternative wären Therapiekonzepte, deren Ziel es ist, GPCR-AAK *in vivo* nach Applikation entsprechender AAK-Binder zu neutralisieren. Grundlegende experimentelle Untersuchungen zur *in vivo* Neutralisation von beta1-AAK bei Patienten mit DCM mit Peptiden, deren Sequenz von 2. extrazellulären Loops des beta1-adrenergen Rezeptors abgeleitet wurde, liegen ebenfalls bereits vor (16,17,18).

Wir haben im Rahmen der nachfolgend dargestellten Untersuchungen eine andere Möglichkeit zur *in vivo* Neutralisation von GPCR-AAK verfolgt. Unser Ziel war es, Aptamere zur Bindung und Neutralisation von GPCR-AAK einzusetzen.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN: METHODIK UND ERGEBNISSE

2.1 APTAMERE ZUR BINDUNG UND NEUTRALISATION VON AUTOANTIKÖRPERN GEGEN G-PROTEIN GEKOPPELTE REZEPTOREN

Aptamere, manchmal auch als chemische Antikörper bezeichnet, sind kurzkettige, hochstrukturierte Einzel- oder Doppelstrangoligonukleotide. Bei gezielter Selektion besitzen Aptamere eine den Antikörpern

vergleichbare Spezifität und Affinität zu ihren Targetmolekülen. Seit den 90-iger Jahren des vergangenen Jahrhunderts (19,20,21) stehen diese völlig neuartigen Binder zur Verfügung. Entsprechend ihrer jeweiligen Spezifität können sie kleine anorganische und organische Moleküle, Peptide und Proteine aber auch komplexe biochemische Strukturen binden.

Entscheidend für die Aptamer-Target-Bindung sind Strukturkompatibilität und damit einhergehende Möglichkeiten zur Herausbildung von elektrostatischen Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen und/oder „Stacking Interactions“.

Derzeitig existieren weltweit zwei Verfahren der Aptamerselektion (SELEX™-Technologie; MonoLex™-Technologie). Dabei werden aus einem Pool an Oligonukleotid-Sequenzen (Bibliothek aus 10^{15} – 10^{18} randomisierten Sequenzen) die für das Targetmolekül hochaffinsten Bindungspartner selektiert.

Optimal selektierte Aptamere binden hochspezifisch und –affin das Targetmolekül. Dadurch werden Aptamere als Binder für die Apheresetechnologie interessant. Je nach Bindungsort führt das Aptamer auch zur Beeinflussung der Funktion des Targetmoleküls. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, Aptamere auch zur *in vivo* Neutralisation pathogenetisch bedeutsamer Moleküle einzusetzen.

Gegenüber Antikörpern als Binder bzw. Neutralisator besitzen Aptamere eine Reihe von Vorteilen :

1. Eine einfache und kostengünstige chemische Synthese von Aptameren.
2. Aptamere können unproblematisch chemisch modifiziert werden, um damit beispielsweise deren Serumstabilität zu steigern.
3. Chemisch modifizierte Aptamere behalten häufig ihre Bindungseigenschaften gegenüber dem Targetprotein.
4. Aptamere sind thermostabil und damit autoklavierbar.
5. Aptamere besitzen geringe Immunogenität und Toxizität.

Obwohl die Entdeckung der Aptamere gerade einmal 20 Jahre zurückliegt, existiert bereits seit 2004 ein von der FDA zugelassenes Pharmakon (Macugen) auf Aptamerbasis für die Therapie der altersbedingten feuchten Maculadegeneration, wobei das Aptamer einen endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) im Retinagebiet neutralisiert (22). Weitere Aptamere befinden sich gegenwärtig in den klinischen Phasen I und II der Testung. Mehr als 50 weitere Aptamere befinden sich mit klarer therapeutischer Absicht in präklinischen Testphasen.

Wir haben mit der MonoLex™-Technologie ein Aptamer (K110) selektiert (23), das hochspezifisch beta1-AAK bindet und neutralisiert, die gegen den 2. Loop des beta1-adrenergen Rezeptors gerichtet (Beta1(II)-AAK) sind und bei Patienten DCM, Chagas-Kardiomyopathie

und Peripartum Kardiomyopathie gefunden werden. Ein weiteres mit der SELEX™-Technologie isoliertes Aptamer (BC 007) (24) wurde von uns als Binder und Neutralisator für verschiedenste mit Herz-Kreislauf-Krankheiten assoziierte GPCR-AAK, darunter die in Tab.1 aufgeführten GPCR- AAK, identifiziert (25).

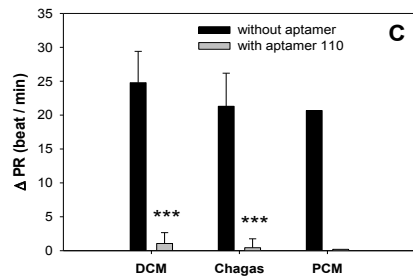
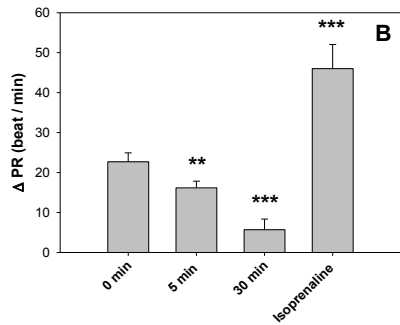
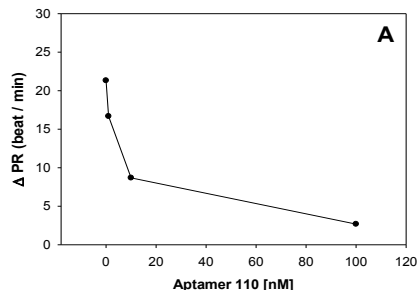
2.2 APTAMERE UND GPCR-AAK

2.2.1 UNTERSUCHUNGEN IM ZELLMODELL

Der Nachweis, dass unsere Aptamere humane, für das Herz-Kreislauf-System pathogene GPCR-AAK neutralisieren, wurde in einem Bioassay erbracht. Grundlage dieses Bioassay sind neonatale Rattenkardiomyozyten, die im Gegensatz zu adulten Zellen, unter quantitativen Gesichtspunkten, betrachtet ein extrem umfangreiches Repertoire an GPCR besitzen. Dazu werden neonatale Rattenkardiomyozyten gewonnen und in Kultur gebracht. Die kultivierten Kardiomyozyten beginnen spontan zu schlagen. In diesem Bioassay können Agenzien, die auf die Schlagfrequenz der Zellen (Chronotropie) Einfluss nehmen, qualitativ und quantitativ untersucht werden.

Nach Isolierung und Anreicherung der GPCR-AAK aus den jeweiligen humanen Seren durch IgG-Ammoniumsulfat-Fällung und anschließender Dialyse des IgGs, haben wir die Kardiomyozyten mit diesen GPCR-AAK-Präparationen inkubiert. Je nach positiv- oder negativ-chronotroper Wirkung der GPCR-AAK

steigt oder sinkt die Schlagfrequenz der Kardiomyozyten. Durch selektive Zugabe von Rezeptor-Antagonisten werden die verschiedenen GPCR-AAK hinsichtlich ihrer Zielrezeptoren differenziert (4). Nachfolgend sind exemplarisch für das Aptamer K110 wesentliche Resultate basierend auf (26) dargestellt. In Vorversuchen wurde die optimale Aptamer-Konzentration (Abbildung 2A) zur Neutralisierung von beta1(II)-AAK ermittelt. Abbildung 2B zeigt, dass nach Aptamerzugabe zu den Zellen nur die Wirkung der AAK neutralisiert wird, die Zellen jedoch



ihre Stimulierbarkeit für andere beta1-Rezeptoragonisten, hier für Isoprenalin gezeigt, behalten. Dies weist darauf hin, dass ausschließlich der beta1(II)-AAK vom Aptamer beeinflusst wird, der Kardiomyozyt selbst jedoch nicht mit dem Aptamer interagiert. Abbildung 2C zeigt, dass das Aptamer beta1(II)-AAK sowohl von Patienten mit DCM als auch solche von Patienten mit Chagas' Kardiomyopathie und Peripartum Kardiomyopathie neutralisieren kann.

Abbildung 2: Effects of aptamer 110 on the chronotropic activity of human autoantibodies against the second extracellular loop of the beta1-adrenoceptor (beta1-AABs). Representative experiments demonstrating beating rate changes (delta pulse response, ΔPR/min) of neo-natal rat cardiomyocytes in the presence of beta1-AABs (final dilution 1:40) are shown.

A: Concentration-dependent effect of 0-100 nmol/L aptamer 110 on beta1-AABs prepared from a patient with DCM.

B: Time-dependent effect of 100 nmol/L aptamer 110 subsequently added to beta1-AAB treated cells (Beta1-AAB were prepared from patients with DCM, n=4). 1 μmol/L isoprenaline was added afterwards in order to show the viability and functionality of the cells and their beta receptors after the whole incubation period. (** p≤0.01) and (***) p≤0.001 mark statistical significance vs. time point 0 min.

C: Effects of 100 nmol/L aptamer 110 on autoantibodies directed against the second extracellular loop of the beta1-adrenoceptor, prepared from patients with DCM (n= 6 patients), Chagas' cardiomyopathy (n=6 patients) and peripartum cardiomyopathy (one patient); without (black columns) or with (grey columns) aptamer 110. (***) p≤0.001 marks statistical significance between the aptamer non-treated and treated beta-1-AABs (Mit Erlaubnis von Wolters Kluwer Health; License No. 3303850912913 reproduziert aus Circ Res 2011;109:986-92).

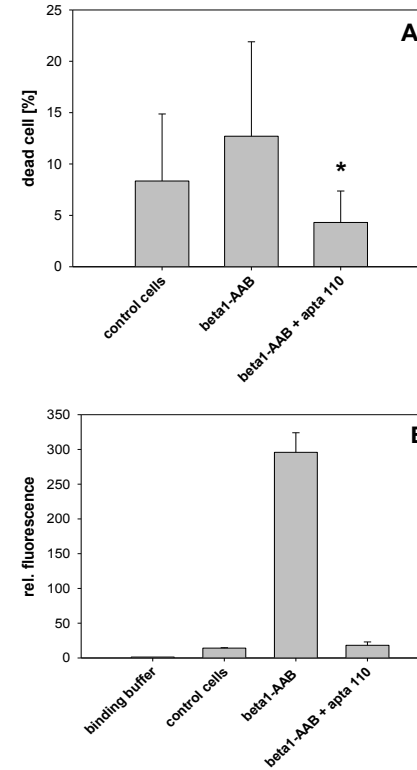


Abbildung 3: Effect of aptamer 110 on beta1-adrenoceptor autoantibody mediated cell death and apoptosis in neonatal rat cardiomyocytes. After 72 h incubation of neonatal rat cardiomyocytes with beta1-AABs (1:40) and beta1-AABs in the pre-sence of 100 nmol/L aptamer 110,

A: viability and cell death were measured by trypan blue exclusion and uptake, respectively, and

B: FITC-Annexin V binding as a measure for apoptosis. For the viability measurement the mean ± S.D. of 4 independent experiments (independent cell batches and experimental days) and 5 different beta1-AAB preparations performed in duplicate on different days in overlapping mode are shown. (* p≤0.05) marks statistical significance of the cells treated with beta1-AABs vs. beta1-AABs + aptamer 110. For the FITC-annexin V binding the x ± S.D. of 2 different beta1-AAB preparations is shown (. beta-1-AABs (Mit Erlaubnis von Wolters Kluwer Health; License No. 3303850912913 reproduziert aus Circ Res 2011;109:986-92).

Die Abbildungen 3 A und B zeigen, dass dabei auch durch beta1(II)-AAK induzierte, für die Pathogenese von Kardiomyopathien wesentliche Reaktionen, wie Nekrose und Apoptose nach Neutralisation der beta1(II)-AAK durch das Aptamer vermindert werden.

In den Abbildungen 4 A und B sind Kontrollexperimente dargestellt, die die Spezifität des Aptamers für beta1(II)-AAK belegen. Beta1-AAK, die gegen den 1. Rezeptorloop des beta1-adrenergen Rezeptors (beta1(I)-AAK) gerichtet sind, werden nicht neutralisiert. Nicht neutralisiert wurden auch GPCR-AAK gegen den alpha1-adrenergen (alpha1-AAK) und beta2-adrenergen (beta2-AAK),

Endothelin 1 (ETA-AAK), Angiotensin 1 (AT1-AAK) und muscarinergen M2-Rezeptor (M2-AAK).

Keine Neutralisation wurde beobachtet, wie die Kontrollversuche in Abbildung 5 zeigen, wenn Zellen mit beta1(II)-AAK in Gegenwart entweder

1. eines selektierten, aber zur Neutralisation inaktiven Aptamers oder aber
2. eines synthetischen Aptamers mit gleicher Basenzahl, aber willkürlicher Basensequenz inkubiert werden. In Gegenwart von Antisense war das zuvor aktive Aptamer K110 inaktiv.

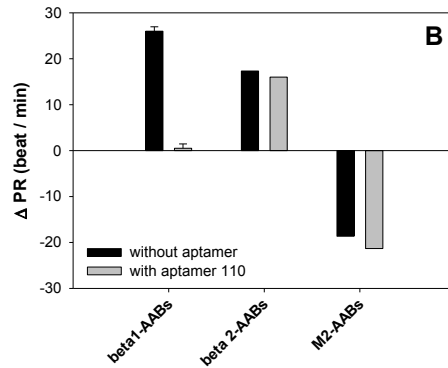
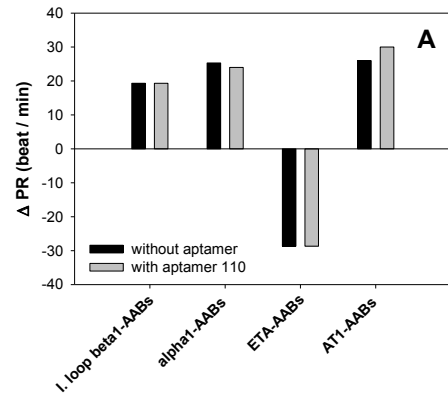
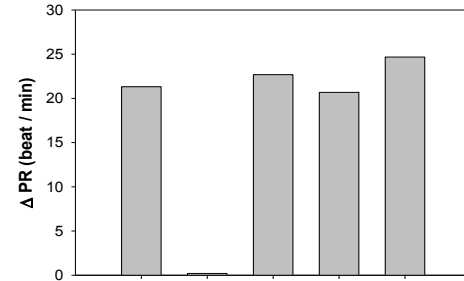


Abbildung 4: Effects of aptamer 110 on the chronotropic activity of autoantibodies against:

A: the first extracellular loop of the beta1-adrenoceptor (isolated from a patient with DCM), alpha1-adrenoceptor (pulmonary hypertension), ETA-receptor (pulmonary hypertension), and AT1-receptor (malignant hyper-tension), and B: beta1-, beta2-adrenoceptor and the M2-receptor (Chagas cardiomyopathy). The origin of the autoantibodies is indicated in the brackets.

A representative experiment, demonstrating beating rate changes (delta pulse response, ΔPR/min) of neonatal cardiomyocytes in the presence of only autoantibodies (final dilution 1:40, black columns) or aptamer 110 (100 nmol/L) treated AABs (grey columns) is shown beta-1-AABs (Mit Erlaubnis von Wolters Kluwer Health; License No. 3303850912913 reproduziert aus Circ Res 2011;109:986-92).



Beta1-AAB	Aptamer 110	Aptamer 109	scrambled Aptamer 110	Antisense 110
+	-	-	-	-
+	+	-	-	-
+	-	+	-	-
+	-	-	+	-
+	+	-	-	+

Abbildung 5: Effects of different aptamers on the chronotropic activity of autoantibodies against the second extra-cellular loop of the beta1-adrenoceptor (beta1-AABs). A representative experiment demonstrating the beating rate change (delta pulse rate, Δ PR / min) of neonatal rat cardiomyocytes is shown. Effects of beta1-AABs alone (final dilution 1:40) (column 1), beta1-AABs in the presence of 100 nmol/L aptamer 110 (column 2), 100 nmol/L inactive aptamer 109 (column 3), 100 nmol/L scrambled aptamer 110 (column 4) and 100 nmol/L aptamer 110 combined with 100 nmol/L aptamer 110 antisense, on the pulse rate of DCM-patient beta1-AABs is shown beta-1-AABs (Mit Erlaubnis von Wolters Kluwer Health; License No. 3303850912913 reproduziert aus Circ Res 2011;109:986-92).

Tabelle 2 zeigt den entscheidenden Vorteil von Aptamer 007 gegenüber Aptamer K110. Aptamer 007 neutralisiert neben beta1(II)-AAK zusätzlich auch beta1(I)-AAK und weitere für die Herz-Kreislauf-Krankheiten pathogene GPCR-AAK, hier dargestellt an Hand der parallelen Neutralisation von beta1(II)-, beta1(I), beta2-, M2-, AT1- und ETA-AAK

durch Aptamer 007.

Eine Bindung der Aptamere an nicht auf G-Protein gekoppelte Rezeptoren gerichtete krankheitsrelevante Autoantikörper wurde in Kontrollexperimenten ausgeschlossen (nicht dargestellt).

Zusammenfassend lassen die vorstehend dargestellten Versuche erwarten, dass unsere Aptamere sowohl in der Apheresetechnologie als Binder für GPCR-AAK als auch zur *in vivo* Neutralisation von GPCR-AAK genutzt

werden können.

2.2.2 TIERMODELLE

Um die Funktionalität unserer Aptamere als Binder in der Apheresetherapie bzw. als Mittel zur *in vivo* Neutralisation von GPCR-AAK zu prüfen, haben wir aus ökonomischen und logistischen Gründen auf Ratten als Modelltier zurückgegriffen. Von verschiedenen Rattenstämmen war bekannt, dass diese phänotypische Merkmale von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. Hypertonie,

ABB type	Disease	AAB epitope-loop	Remaining chronotropic effect (%) in the presence of aptamer 007
beta1(II)-AAB	DCM	1 st loop	3
		2 nd loop	5
	Peripartum CM	2 nd loop	8
	Chagas CM	2 nd loop	14
beta2-AAB	Chagas megacolon	2 nd loop	0
	Alzheimer disease	1 st loop	11
Alpha1-AAB	Pulmonary hypertension	2 nd loop	1
	Hypertension	2 nd loop	1
	Diabetes mellitus		4
	Alzheimer disease	2 nd loop	0
ETA-AAB	Pulmonary hypertension	2 nd loop	0
AT1-AAB	Malign hypertension	2 nd loop	9
	Kidney allograft rejection	2 nd loop	3
M2-AAB	Chagas CM	2 nd loop	0

Tabelle 2: The remaining chronotropic effect of autoantibodies against G-protein-coupled receptors in the presence of 100 nM aptamer 007 compared with the AAB effect in the absence of the aptamer (exemplary documentation).

Kardiomyopathie und Gefäßveränderungen ausprägen. An Spontan Hypertonen Ratten (SHR), Stroke Prone SHR (SHR-SP) und Zucker Diabetic Fatty Rats (ZDF-Rat) konnten wir zeigen, dass parallel zu den sich in höherem Lebensalter der Tiere entwickelnden phänotypischen Merkmalen für Herz-Kreislauf-Krankheiten Positivität für GPCR-AAK nachweisbar wird.

Nahezu alle SHR waren im Alter von 18 Monaten positiv für beta1-AAK. Daneben wiesen ca. 50 % der Tiere auch M2-AAK auf. SHRSP-Ratten, die schlaganfallähnliche Symptome ausbilden, waren positiv für alpha1-AAK, M2-AAK und AAK gegen den G-Protein gekoppelten Mas-Rezeptor. ZDF-Rats waren positiv für alpha1-AAK und ETA-AAK.

Danach kann festgestellt werden, dass mit dem Nachweis der Positivität für GPCR-AAK bei den 3 Rattenstämmen, nunmehr Modelle vorliegen, die unter ökonomischen und logistischen Bedingungen geeignet sind, das Aptamer im Tierversuch auf seine Fähigkeit als GPCR-AAK-Binder in der Apherese-technologie sowie hinsichtlich seiner Fähigkeit zur *in vivo* Neutralisierung von GPCR-AAK zu prüfen.

2.2.3 APHERESE VON GPCR-AAK UNTER NUTZUNG VON APTAMEREN ALS BINDER

Exemplarisch haben wir die Apherese von beta1-AAK positiven SHR mittels Aptamer K110 in „The First Aptamer-Apheresis Column Specifically for Clearing Blood of

beta1-Receptor Autoantibodies: a Successful Proof of Principle Using Autoantibody Positive SHR rats“ publiziert (27). In unserem Patent WO 119938/2012 finden sich vergleichbare Untersuchungen zum Aptamer 007.

Wir haben dazu die Aptamere zu Aminohexyl-Aptamer derivatisiert und anschließend an N-Hydroxysuccinimidyl-Sepharose (NHS-Sepharose) als Säulenmatrix gekoppelt (BioTez Berlin-Buch GmbH). Als Säule diente eine Tricorn 10/20 column (28-4064-13, GE Healthcare Europe GmbH, München, Germany), an die 1,1 µmol Aptamer gebunden waren. An die Kontrollsäulen wurde kein Aptamer gekoppelt. Die Kontrollsäule enthielt kein Aptamer.

Entsprechend dem in der Abbildung 6 dargestellten Schema wurden A. carotis and V. jugularis von SHR unter Anästhesie katheterisiert und über diese Katheter das Blut der

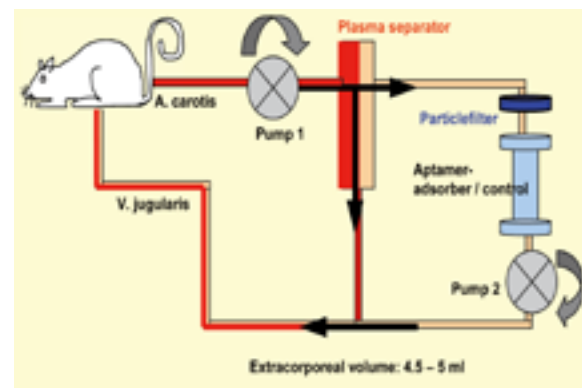


Abbildung 6: Schematic illustration of the apheresis procedure (Mit Erlaubnis von Circulation Journal reproduziert aus: Circ J 2012;76:2449-55)

Apheresesäule zugeführt. Nach einer Erholungsphase für die Tiere wurde an 4 aufeinander folgenden Tagen jeweils ein Apheresezyklus durchgeführt.

Apherese mit der Kontrollsäule hatte keinen Einfluss auf den GPCR-AAK-Titer im Blut von SHR (nicht dargestellt). Dagegen zeigte sich, wie in Abbildung 6 gezeigt ist, die Funktionalität der Aptamer-Apheresesäule am Absinken des GPCR-AAK-Titers in den Bereich für GPCR-negative SHR. Wie häufig auch bei der Apherese von IgG zur Entfernung von GPCR-AAK beim Menschen gesehen, bleibt der GPCR-AAK-Titer nach Beendigung der Apheresezyklen für lange Zeit deutlich unter dem cut-off für GPCR-AAK-Positivität.

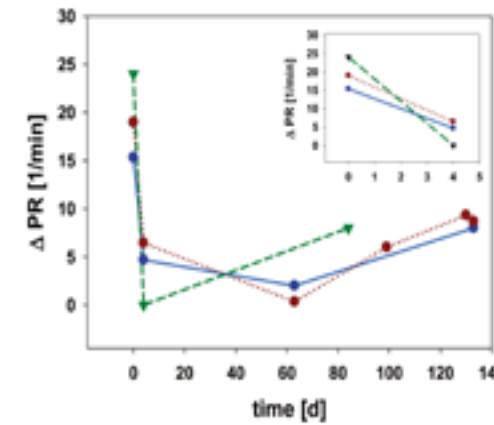


Abbildung 7: Beta1-AAB titers throughout the experiment. Day 0 = before apheresis, day 4 = after completion of all apheresis cycles. For better demonstration of day 0 (before apheresis) and day 4 (after completion of all apheresis cycles), values have been additionally inserted in the extra window in the upper right corner of the graph (Mit Erlaubnis von Circulation Journal reproduziert aus: Circ J 2012;76:2449-55).

Zur Bestätigung, dass dieses Apherese-konzept auf den Menschen übertragbar sein sollte, wurden A) beta1-AAK positive humane Seren, B) IgG (gewonnen in der Apherese von beta1-AAK positiven Patienten mit Herzinsuffizienz) und C) humanes Serum versetzt mit käuflichem beta1-AAK (EB07133, Everest Biotech Ltd., Oxfordshire, UK) über eine 3ml SPE-Säule (NeoLab) an die 0.1 µmol Aptamer gekoppelt war, gegeben.

Abbildung 7 zeigt, dass im Gegensatz zur Kontrollsäule ohne Aptamer mit der Aptamer-Säule beta1-AAK aus dem humanen Serum entfernt werden können. Wird die Säule anschließend eluiert, finden sich die beta1-AAK im Eluat.

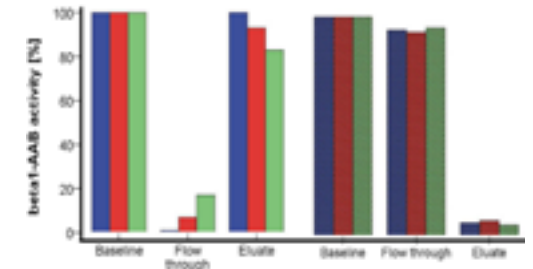


Abbildung 8: In vitro AAB activities measured via bioassay in the original samples, column flow throughs, and column eluates. Left side: application of aptamer 110-sepharose column. Right side (shaded bars): application of control apheresis column (ethanolamine inactivated sepharose). Blue bars: serum sample from a beta1-AAB positive DCM patient. Red bars: IgG-fraction of DCM patient material. Green bars: goat anti human beta1-receptor spiked serum samples (Mit Erlaubnis von Circulation Journal reproduziert aus: Circ J 2012;76:2449-55).

2.2.4 *IN VIVO* NEUTRALISATION VON GPCR-AAK DURCH APTAMERE (28)

Werden beta1-AAK positive SHR mit Aptamer, wie in der Legende zu Abbildung 8 beschrieben, behandelt, kommt es zum Abfall des beta1-AAK-Titers unterhalb des cut off für AAK-Positivität. Der niedrige AAK-Titer blieb auch nach Beendigung der Aptamer-gabe für lange Zeit erhalten.

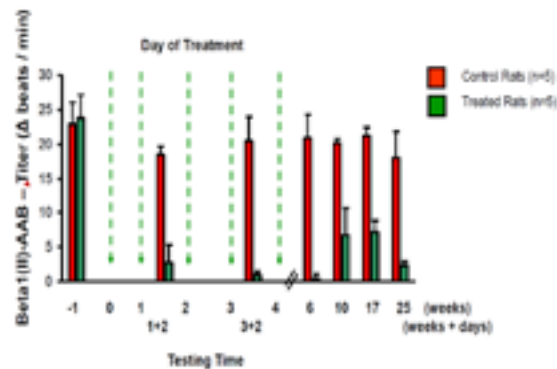


Abbildung 9: *In vivo* neutralization of cardio-pathogenic autoantibodies against the second extracellular loop of the beta1-receptor (beta1(II)-AABs) by aptamer treatment in spontaneously hypertensive rats. Treatment was performed in a biphasic mode by bolus application of 2 mg/kg body weight dissolved in 0.9% NaCl solution followed by an infusion of the same amount over 20 min. The treatment procedure was repeated five times at weekly intervals. Control rats were treated with 0.9% NaCl. Beta1(II)-AAB titers were estimated using the bioassay as indicated under Materials and Methods. Titers represent the chronotropic activity of beta1(II)-AABs expressed as Δ beats / min. Day of treatment and beta1(II)-AAB testing time are indicated. (Mit Erlaubnis von Springer, Lizenznummer 3390801357905 reproduziert aus: Mol Cell Biochem 2014;393:177-80)

Hinweise auf toxische Wirkungen der *in vivo* verabreichten Aptamere haben wir nicht, da Unterschiede zwischen Aptamer behandelten und unbehandelten Tieren hinsichtlich

Mobilität, Fellbeschaffenheit, Körpergewicht, Plasma ALP, CK und Kreatinin sowie nach visueller und morphologischer Analyse von Herz, Leber und Niere nicht nachweisbar waren. Als ein Hinweis auf die für das Herz therapeutische Wirkung des Aptamers kann die geringeren Dicke der linken Herzwand bei den behandelten Tieren gewertet werden.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Nach dem Auffinden von agonistischen Autoantikörpern gegen G-Protein gekoppelte Rezeptoren bei verschiedensten, insbesondere aber Herz-Kreislauf-Krankheiten der Begriff „Agonistic Autoantibody Disease“ vorgeschlagen worden. Ausgehend von der heute weitgehend akzeptierten pathogenetischen Funktion der GPCR-AAK wurden therapeutische Strategien vorgeschlagen, die einerseits die Entfernung der GPCR-AAK aus dem Blut von Patienten (Apherese) beinhalten, andererseits auf eine *in vivo* Neutralisation der pathogenetischen Funktion der GPCR-AAK zielen. Wir haben im Rahmen von Projekten, die durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik gefördert wurden, Aptamere identifiziert und patentiert, die sich in zellulären Untersuchungen als effektive Binder und Neutralisatoren von GPCR-AAK herausgestellt haben. Nach Etablierung von geeigneten GPCR-AAK-positiven Rattenmodellen konnten wir zeigen, dass nach Kopplung der Aptamere

an Apheresesäulen und Nutzung dieser Säulen zur Apherese die Entfernung von GPCR-AAK aus dem Blut von Ratten möglich ist. Da auch aus humanem Serum GPCR-AAK (gezeigt unter *in vitro* Bedingungen) mittels der von uns konstruierten Aptamer-haltigen Apheresesäulen entfernt werden können, sollte diese Technologie auf den Menschen übertragbar sein.

Werden die Aptamere *in vivo* GPCR-AAK-positive Ratten appliziert, sinkt deren GPCR-AAK-Titer unter den cut-off für GPCR-Positivität. Gegenüber dem hochspezifisch nur beta1-AAK bindenden und neutralisierenden Aptamer 110, besitzt Aptamer 007 den entscheidenden Vorteil alle uns gegenwärtig bekannten für das Herz-Kreislauf-System pathogenen GPCR-AAK zu binden und zu neutralisieren. Für dieses Aptamer bereiten wir gegenwärtig die erweiterte toxikologische Prüfung am Tier sowie die verschiedenen Phasen der klinischen Testung vor (http://technologietransfer.charite.de/aktuelles/meldungen/artikel/detail/spin_off_berlin_cures_entwickelt_neuen_wirkstoff_gegen_herzmuskelerkrankungen/).

4. DANKSAGUNG

Ich danke der Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik für die finanzielle Unterstützung.

LITERATUR:

- Wallukat G, Schimke I. Agonistic autoantibodies directed against G-protein-coupled receptors and their relationship to cardiovascular diseases. *Semin Immunopathol* 2014 36:351-63.
- Jacoby E, Bouhelal R, Gerspacher M, Seuwen K. The 7TM G-protein-coupled receptor target family. *ChemMedChem* 2006;1: 760-82.
- Caforio AL, Mahon NJ, Tona F, McKenna WJ. Circulating cardiac autoantibodies in dilated cardiomyopathy and myocarditis: pathogenetic and clinical significance. *Eur J Heart Fail* 2002;4:411-17.
- Wallukat G, Muñoz Saravia SG, Haberland A, Bartel S, Araujo R, Valda G, Duchon D, Diaz Ramirez I, Borges AC, Schimke I. Distinct patterns of autoantibodies against G-protein-coupled receptors in Chagas' cardiomyopathy and megacolon. Their potential impact for early risk assessment in asymptomatic Chagas' patients. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:463-8.
- Jahns R, Boivin V, Lohse MJ. β 1-Adrenergic receptor function, autoimmunity, and pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med* 2006;16:20-4.
- Magnusson Y, Hjalmarson A, Hoebeke J. β 1-Adrenoceptor autoimmunity in cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 54:137-41.
- Wallukat G, Wollenberger A. Cultivated cardiac muscle cells – a functional test system for the detection of autoantibodies against the beta adrenergic receptor. *Acta Histochem* 1988;Suppl 35:145-9.
- Wallukat G, Nissen E, Morwinski R, Müller J. Autoantibodies against the beta- and muscarinic receptors in cardiomyopathy. *Herz* 2000;25:261-6.
- Bornholz B, Weidtkamp-Peters S, Schmitmeier S, Seidel CA, Herda LR, Felix SB, Lemoine H, Heschler J, Nguemo F, Schäfer C, Christensen MO, Mielke C, Boege F. Impact of human autoantibodies on β 1-adrenergic receptor conformation, activity, and internalization. *Cardiovasc Res* 2013;97:472-80.
- Jahns R, Boivin V, Hein L, Treibel S, Angermann CE, Erl G, Lohse MJ (2004) Direct evidence for a β 1-adrenergic receptor-directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Clin. Invest* 2004;113:1419-29.

11. Dandel M, Wallukat G, Englert A, Lehmkuhl HB, Knosalla C, Hetzer R. Long-term benefits of immunoadsorption in $\beta(1)$ -adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2012;14:1374-88.
12. Goin JC, Borda E, Auger R, Storino R, Sterni-Borda L. Cardiac M(2) muscarinic cholinergic activation by human chagasic autoantibodies: association with bradycardia. *Heart* 1999;82:273-8.
13. Munoz-Saravia SG, Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Chronic Chagas' heart disease - From pathogenesis to treatment regimes. *Applied Cardiopulmonary Pathophysiology* 2012;16:55-81.
14. Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Aptamer binding and neutralization of $\beta(1)$ -adrenoceptor autoantibodies: basics and a vision of its future in cardiomyopathy treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:177-82.
15. Haberland A, Wallukat G, Schimke I. The patent situation concerning the treatment of diseases associated with autoantibodies directed against G-protein-coupled receptors. *Pharm Pat Anal* 2013;2:231-48.
16. Rönspack W, Kunze R, Wallukat G. Peptide gegen DCM hervorrufoende Autoantikörper. 19.10.2006; EP1214350.
17. Jahns R, Lohse M. 1-Adrenoceptor-antikörper inhibierende, mutierte, doppelt cyclisierte Rezeptor-peptide. 05.08.2010, EP 2197900 A2.
18. Jahns R, Schlipp A, Boivin V, Lohse MJ. Targeting receptor antibodies in immune cardiomyopathy. *Semin Thromb Hemost* 2010;36:212-8.
19. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature* 1990;346:818-22.
20. Tuerk C, Gold L. Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment: RNA Ligands to Bacteriophage T4 DNA Polymerase. *Science* 1990;249:505-10.
21. Keefe AD, Pai S, Ellington A (2010) Aptamers as therapeutics. *Nature Reviews* 2010;9: 537-50.
22. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group1, D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety

results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.

23. Schimke I, Haberland A, Kage A, Wallukat G, Dahmen C. Aptamers that inhibit interaction between antibody and 2nd extracellular loop of human $\beta(1)$ -adrenergic receptor. 2012;WO 000889.
24. Gold L, Tasset D. DNA ligands of thrombin. 1994; US 5543293.
25. Schimke I, Haberland A, Wallukat G. Use of aptamers in therapy and/or diagnosis of autoimmune diseases. 2012;WO 119938.
26. Haberland A, Wallukat G, Dahmen C, Kage A, Schimke I. Aptamer neutralization of $\beta(1)$ -adrenoceptor autoantibodies isolated from patients with cardiomyopathies. *Circ Res* 2011;109:986-92.
27. Wallukat G, Haberland A, Berg S, Schulz A, Freyse EJ, Dahmen C, Kage A, Dandel M, Vetter R, Salzsieder E, Kreutz R, Schimke I. The first aptamer-apheresis column specifically for clearing blood of $\beta(1)$ -receptor autoantibodies. *Circ J* 2012;76:2449-55.
28. Haberland A, Wallukat G, Berg S, Schulz AM, Freyse EJ, Vetter R, Salzsieder E, Müller J, Kreutz R, Schimke I. Neutralization of pathogenic $\beta(1)$ -receptor autoantibodies by aptamers in vivo: the first successful proof of principle in spontaneously hypertensive rats. *Mol Cell Biochem* 2014;393:177-80.

VERFASSER:

Prof. Dr. rer. nat. Ingolf Schimke

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1, 10117 Berlin;

Tel. 030/450-513011

E-Mail: ingolf.schimke@charite.de

Forschungsbericht

Characterization of the LMTP signaling principle in myelomonocytic cells with C/EBP β as a model

Gefördert durch die Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik
René Huber, Thomas Panterodt, Daniel Pietsch, Bastian Welz, Korbinian Brand
Institute of Clinical Chemistry, Hannover Medical School, Hannover, Germany

ABSTRACT

This study focusses on the role of transcription factor C/EBP β during monocytic differentiation. In PMA-stimulated differentiating human monocytic THP-1 cells, a dramatic increase in C/EBP β -LAP*/LAP levels and LAP/LIP ratios was shown, accompanied by reduced proliferation rates. In human monocytes stably overexpressing LAP* (denoted C/EBP β -long cells), a reduction of proliferation was also observed. In contrast, this effect could not be seen in cells overexpressing LIP (C/EBP β -short cells) and even PMA-induced inhibition of proliferation was attenuated in these cells. In murine C/EBP β ^{wt} macrophage-like cells, which exhibit high levels of endogenous C/EBP β , a reduced proliferation was measured in comparison to C/EBP β ^{ko} cells. In PMA-treated THP-1 and C/EBP β -long cells, a reduced phosphorylation of the retinoblastoma protein (Rb), a major cell cycle repressor, was observed in combination with reduced c-myc and cyclin D1 levels as well as increased CDK-inhibitor p27 amounts. Finally, C/EBP β -long and C/EBP β ^{wt} cells were characterized by low E2F1 and cyclin E levels. In summary, these results suggest that C/EBP β

inhibits monocytic proliferation by affecting the Rb/E2F/cyclin E pathway and thus, C/EBP β -directed inhibition of proliferation may be important for monocytic differentiation.

INTRODUCTION

Differentiation of hematopoietic stem cells *via* different progenitor stages towards cells of the myelomonocytic lineage is regulated by a complex network involving a variety of transcription factors. Commitment decisions leading to the formation of monocyte/macrophages appear to be mainly controlled by PU.1 and CCAAT/enhancer-binding protein β (C/EBP β) (1). C/EBP β is an intronless gene regulated at several levels, e.g. mRNA synthesis, alternative translation, and protein stability. Alternative translation of C/EBP β mRNA results in the expression of three isoforms: LAP* (liver-enriched activating protein; representing the complete protein), LAP (a slightly shorter variant), and LIP (liver-enriched inhibiting protein; a significantly truncated version) (2). LAP* and LAP, containing a dimerization and a DNA binding domain, a negative regulatory domain, and several transactivation domains, are associated

with differentiation, whereas pro-proliferative LIP lacks the transactivation domains (3). C/EBP β has been implicated in monocyte/macrophage maturation. For instance, increased expression of C/EBP β in B cells is sufficient for reprogramming these cells towards a monocyte/macrophage-like phenotype (4). In addition, a connection to cell cycle control is probable since monocytic differentiation depends on C/EBP β and Rb (5), and during PMA-induced maturation of monocytic cells, hypophosphorylated Rb interacts with C/EBP β (6). However, the exact role of C/EBP β in the development of (pre)monocytic cells towards monocyte/macrophages is still not fully understood. This study was designed to further elucidate the involvement of C/EBP β in monocytic differentiation using THP-1-derived cells stably overexpressing either LAP* or LIP and, as a second model, C/EBP β^{wt} and C/EBP β^{ko} macrophage-like cells (7). Our data indicate that C/EBP β inhibits monocytic proliferation by affecting the Rb/E2F/cyclin E pathway which appears to be required for coordinated differentiation.

METHODS/RESULTS

Initially, THP-1 cells were differentiated with PMA up to 72 h and C/EBP β levels were assessed by Western blot analysis. In nuclear extracts, a significant increase in LAP* and LAP was observed, whereas LIP was induced to a lesser extent (Fig. 1A) also reflected by a significant increase in the LAP/LIP ratio as analysed by densitometry (Fig. 1B). Concomitantly, PMA-stimulated THP-1

cells were characterized by a significant inhibition of proliferation as shown using ATP proliferation assays (Fig. 1C).

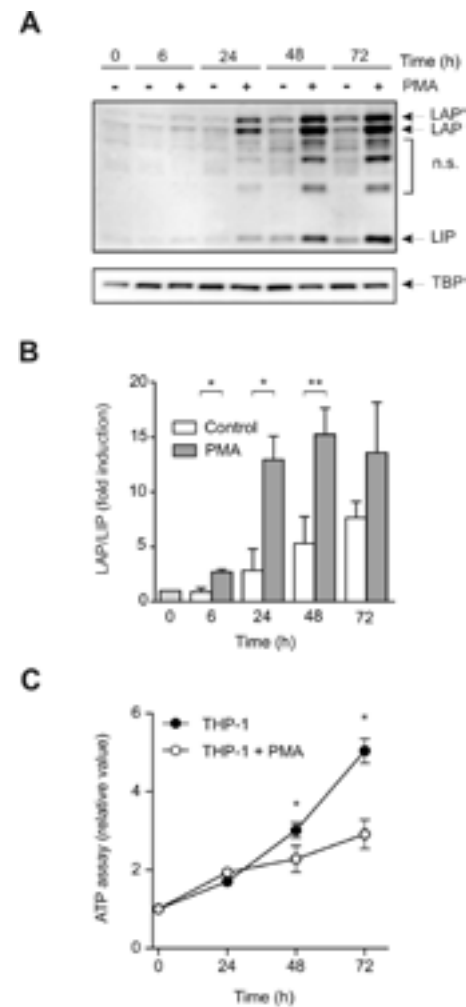


Figure 1. A) THP-1 cells were incubated with PMA up to 72 h and nuclear C/EBP β amounts were determined (Western blot; arrows: LAP*, LAP, and LIP; loading control: TBP; n.s.: non-specific bands). B) The LAP/LIP ratio was determined by densitometry (ratio in unstimulated cells at 0 h was defined as 1; mean \pm SD, n = 3). C) Under the same conditions, proliferation rates were assessed using ATP proliferation assays (proliferation value at 0 h was defined as 1; mean \pm SD, n = 3). The asterisks indicate statistical significance with $p \leq 0.05$ (*) or $p \leq 0.01$ (**).

To investigate the influence of C/EBP β on monocytic proliferation/differentiation, THP-1-derived cell lines stably overexpressing C/EBP β isoforms were generated. The complete human C/EBP β coding sequence (for LAP*) or a truncated sequence starting at the third start codon (i.e. a sequence only coding for LIP) were cloned into a vector for viral transduction. Virus particles (produced from a packaging cell line) were used to transduce THP-1 cells and following cell sorting and isolation of cell populations, single cell cultures were established by serial dilutions. Using FACS analysis, cells overexpressing the respective C/EBP β isoforms were selected and the expression was validated by Western blot. As expected, these experiments revealed that cells transduced with the complete C/EBP β sequence (termed C/EBP β -long) overexpressed LAP*, whereas LIP-transduced cells (termed C/EBP β -short) overexpressed only LIP (data not shown).

Following the generation of the C/EBP β -long and C/EBP β -short cell lines by viral transduction, the proliferation rates of these cell lines were assessed. After a cultivation period of 4 d, C/EBP β -long cells exhibited a reduced proliferation as determined by cell count analysis compared to control cells (transduced with the empty vector) (Fig. 2A). In contrast, in LIP-transduced cells, no effect on proliferation was observed (Fig. 2B). Equivalently, the proliferation of C/EBP β^{wt} cells is also reduced in comparison to the knock out (Fig. 2C) suggesting that LAP*, but not

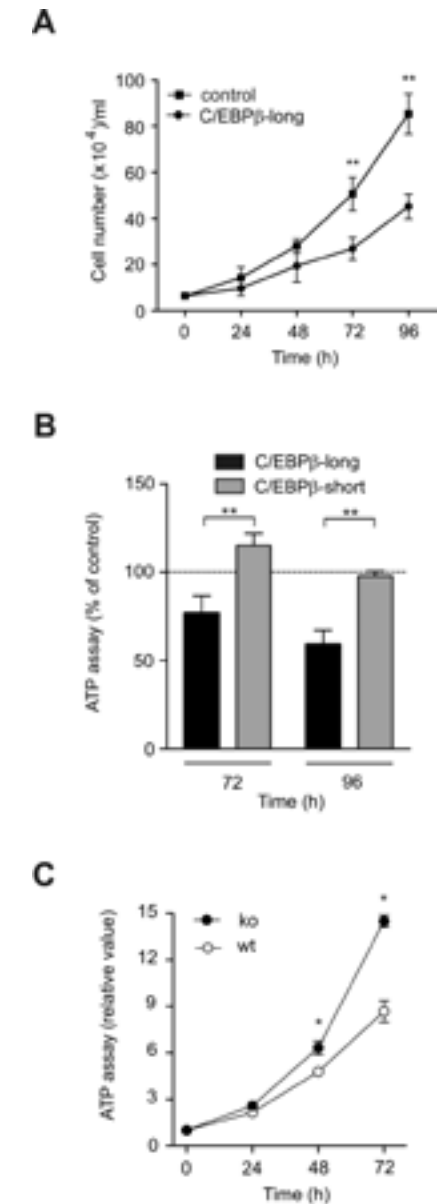


Figure 2. A) C/EBP β -long and control cells were cultivated up to 96 h and cell counts were performed (mean \pm SD, n = 7). B) C/EBP β -long and -short cells were cultivated up to 96 h and ATP proliferation assays were performed (mean \pm SD, n = 3; dashed line: proliferation rate of control cells which was set as 100%). C) C/EBP β^{wt} and C/EBP β^{ko} macrophage-like cells were cultivated up to 72 h and ATP proliferation assays were performed (the proliferation value at 0 h was defined as 1; mean \pm SD, n = 3).

LIP, can specifically inhibit the proliferation of monocytic and monocyte-derived cells.

It has been shown before that C/EBPβ may support monocytic differentiation by an inhibition of proliferation *via* an interaction with Rb (5). Therefore, (phospho-) levels of Rb were analysed by Western blot under differentiation-associated conditions. In PMA-treated THP-1 cells, slightly increased Rb levels and a marked reduction of Rb phosphorylation were observed in the nucleus (Fig. 3A).

Moreover, a significant Rb hypophosphorylation could be detected in C/EBPβ-long cells when compared to C/EBPβ-short (Fig. 3B) or control cells (data not shown) suggesting that an increase in LAP*/LAP is accompanied by a decrease in Rb phosphorylation.

Since it is known that Rb phosphorylation is mediated by a complex consisting of cyclin D and cyclin-dependent kinase (CDK) 4/6 (8) which are regulated by the CDK-inhibitor p27 (9), the level of cyclin D1 and p27 were then

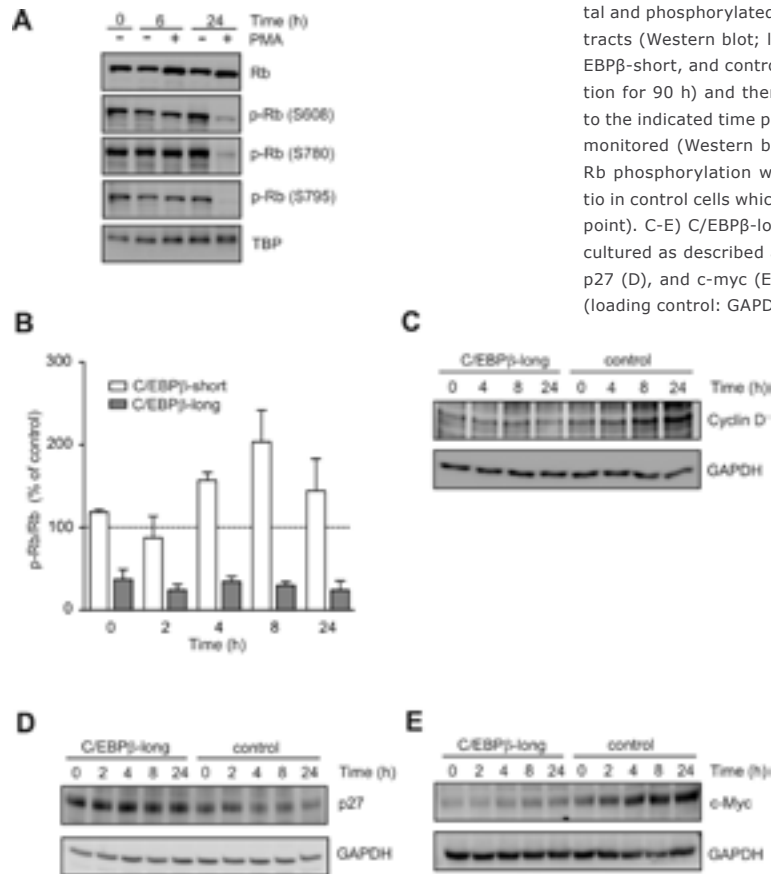


Figure 3. A) THP-1 cells were treated with PMA up to 24 h. Total and phosphorylated Rb proteins were detected in nuclear extracts (Western blot; loading control: TBP). B) C/EBPβ-long, C/EBPβ-short, and control cells were synchronized (serum starvation for 90 h) and then incubated in the presence of serum up to the indicated time points. Phospho- and total Rb protein were monitored (Western blot and densitometry) and the degree of Rb phosphorylation was calculated (dashed line: p-Rb/Rb ratio in control cells which was set as the 100% value at each time point). C-E) C/EBPβ-long, C/EBPβ-short, and control cells were cultured as described above and protein levels of cyclin D1 (C), p27 (D), and c-myc (E) were determined in whole cell extracts (loading control: GAPDH).

assessed in C/EBPβ-long and -short cells. C/EBPβ-long cells are characterized by decreased cyclin D1 levels in combination with increased p27 levels when compared to control cells (Fig. 3C/D) or C/EBPβ-short (data not shown). In the next step, the amount of the pro-proliferative transcription factor c-myc - an activator of cyclin D1 (10) but a repressor of p27 expression (11) - was analysed in the stably transduced cells, since it has been described that C/EBPβ may act as a repressor of c-myc (12). Indeed, C/EBPβ-long cells exhibit considerably lower levels of c-myc than control (Fig. 3E) or C/EBPβ-short cells (data not shown). These data indicate that LAP*/LAP may suppress c-myc expression resulting in an upregulation of p27 in combination with a repression of cyclin D1, finally leading to Rb hypophosphorylation. Moreover, in the presence of hypophosphorylated Rb - which is able to negatively regulate a variety of cell cycle proteins, e.g. E2F1 and cyclin E (8, 13) - we observed significantly lower E2F1 and cyclin E levels in C/EBPβ-long cells in comparison to control cells (Fig. 4A/B) or C/EBPβ-short cells (data not shown). Equivalent results have also been observed in C/EBPβ^{wt} cells when compared to C/EBPβ^{ko} cells (data not shown). Thus, LAP*/LAP-induced hypophosphorylation of Rb appears to result in reduced levels of pro-proliferative cell cycle proteins such as E2F1 and cyclin E.

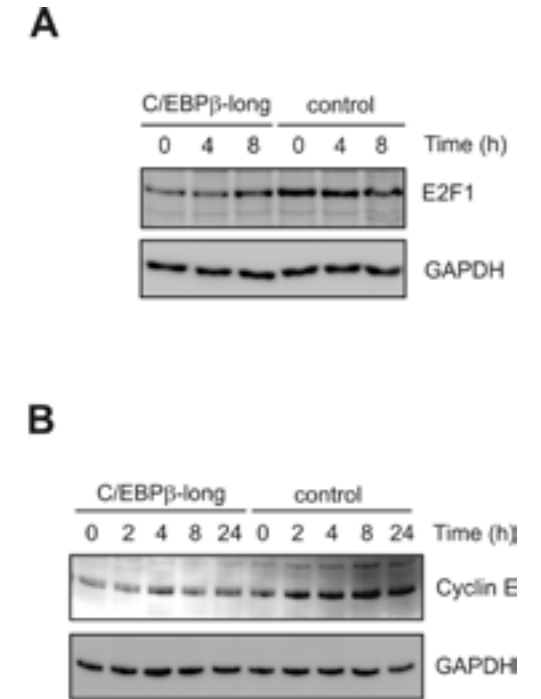


Figure 4. A and B) C/EBPβ-long and control cells were synchronized by serum starvation and then incubated in the presence of serum up to 8 or 24 h. Levels of E2F1 (A) and cyclin E (B) were determined in whole cell extracts (Western blot; loading control: GAPDH).

DISCUSSION

In this study, we were able to show that under conditions supporting monocytic differentiation, a significant increase in the nuclear levels of C/EBPβ-LAP* and -LAP (also reflected by an increased LAP/LIP ratio) in combination with a reduced proliferation rate becomes evident. To elucidate the effects of different C/EBPβ isoforms in monocytic cells, we generated stably transduced THP-1-derived cell lines either overexpressing LAP* (C/

EBP β -long cells) or LIP (C/EBP β -short cells). Most importantly, C/EBP β -long cells were also characterized by a considerable reduction of proliferation compared to C/EBP β -short or control cells which suggests that a key role of C/EBP β in differentiating monocytic cells is the inhibition of proliferation. Therefore, we further focussed on the analysis of mechanistic aspects of C/EBP β -dependent effects on monocytic proliferation.

C/EBP β interacts with Rb which is a major inhibitor of the cell cycle in its hypophosphorylated form (8, 14). We were able to demonstrate a marked Rb hypophosphorylation during PMA-induced monocytic differentiation which is in good agreement to the literature (15). Moreover, using the stably transduced cell lines, a significant Rb hypophosphorylation was also shown in C/EBP β -long cells suggesting that the increase in LAP* (and presumably LAP) leads to elevated levels of hypophosphorylated Rb. Interestingly, the monocytic lineage commitment of human bone marrow progenitor cells has been correlated to high levels of hypophosphorylated Rb (16). The analysis of cyclin D-CDK4/6 - a complex which phosphorylates and thus inactivates Rb (8) and which is regulated by CDK-inhibitors such as p27 (9) - demonstrates concomitantly decreased cyclin D1 and increased p27 levels in C/EBP β -long cells. C/EBP β was described as a negative regulator of the expression of c-myc (12) which is an activator of D-type cyclin

(10) but a repressor of p27 expression (11). Accordingly, we observed considerably reduced levels of c-myc in C/EBP β -long cells in comparison to C/EBP β -short and control cells suggesting that LAP*/LAP may be able to inhibit the transcription of c-myc entailing an induction of p27, a repression of cyclin D1, and the reduction of active cyclin D-CDK4/6 complexes (9). Finally, this LAP*/LAP-influenced cascade may result in a reduced amount of Rb phosphorylation which is in good agreement to earlier reports (17). These resulting hypophosphorylated Rb proteins may directly associate with E2F transcription factor(s) - in some instances presumably together with C/EBP β (18) - thus acting as important repressors of their transactivation activity and inhibiting the expression of E2F target proteins necessary for cell cycle progression such as E2F1 itself and cyclin E (8, 13). Indeed, earlier studies have shown that an enhanced LAP*/LAP expression and an increased LAP/LIP ratio is accompanied by decreased E2F1 target gene expression (also including cyclin E) and results in a decreased proliferation rate (17, 19). Correspondingly, we observed decreased E2F1 and cyclin E amounts in C/EBP β -long and C/EBP β ^{wt} macrophage-like cells compared to the respective control cells.

In summary, our experiments imply that C/EBP β -LAP*/LAP inhibit the proliferation of monocytic cells presumably *via* reduced Rb phosphorylation levels, thereby decreasing

the levels of cell cycle proteins such as E2F1 and cyclin E (Fig. 5). We propose that a C/EBP β -dependent cascade belongs to a regulatory module negatively controlling proliferation during maturation of (pre)monocytic cells towards a monocyte/macrophage phenotype thereby maintaining general cellular homeostasis.

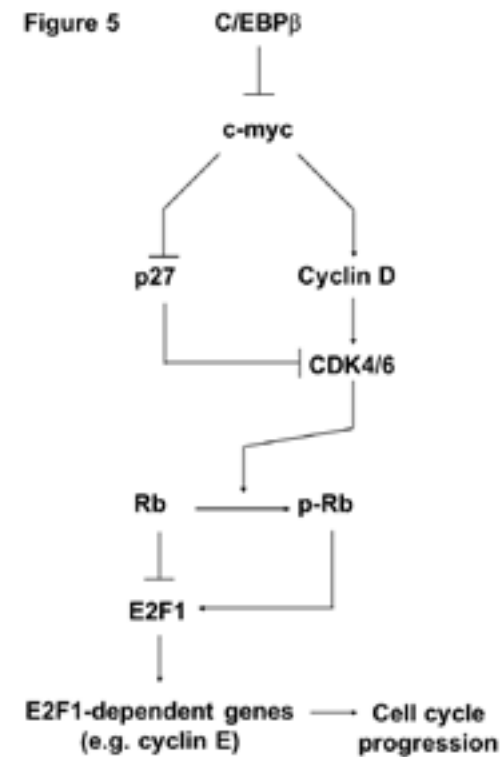


Figure 5. This flow diagram illustrates the mechanism of LAP*/LAP-induced inhibition of proliferation in differentiating monocytes. Further details are described in the text.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Ines Kiralj, Elke Barczak, Iris Rudnick, Martina Krautkrämer, and Hilke Siedersleben for excellent technical assistance. The murine macrophage-like cell lines were kindly provided by Valeria Poli (University of Turin). This work was supported by the Stiftung für Pathobiochemie und Molekulare Diagnostik der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL).

PUBLICATIONS RESULTING FROM THIS PROJECT:

- Gutsch R, Kandemir JD, Pietsch D, Cappello C, Meyer J, Simanowski K, Huber R, Brand K. (2011). CCAAT/enhancer-binding protein beta inhibits proliferation in monocytic cells by affecting the retinoblastoma protein/E2F/cyclin E pathway but is not directly required for macrophage morphology. *J Biol Chem.* 286: 22716-22729.
- Huber R, Pietsch D, Panterodt T, Brand K. (2012). Regulation of C/EBP β and resulting functions in cells of the monocytic lineage. *Cell Signal.* 24: 1287-1296.
- Huber R, Pietsch D, Günther J, Welz B, Vogt N, Brand K. (2014). Regulation of monocyte differentiation by specific signaling modules and associated transcription factor networks. *Cell Mol Life Sci.* 71: 63-92.
- Huber R, Panterodt T, Welz B, Christmann M, Friesenhagen J, Pietsch D, Brand K

LITERATURE

- Friedman, A. D. 2007. Transcriptional control of granulocyte and monocyte development. *Oncogene* 26: 6816-6828.
- Calkhoven, C. F., C. Muller, and A. Leutz. 2000. Transcriptional control of C/EBP α and C/EBP β isoform expression. *Genes Dev* 14: 1920-1932.

3. Ramji, D. P., and P. Foka. 2002. CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation. *Biochem J* 365: 561-575.
4. Xie, H., M. Ye, R. Feng, and T. Graf. 2004. Stepwise reprogramming of B cells into macrophages. *Cell* 117: 663-676.
5. Ji, Y., and G. P. Studzinski. 2004. Retinoblastoma protein and CCAAT/enhancer-binding protein beta are required for 1,25-dihydroxyvitamin D3-induced monocytic differentiation of HL60 cells. *Cancer Res* 64: 370-377.
6. Chen, P. L., D. J. Riley, S. Chen-Kiang, and W. H. Lee. 1996. Retinoblastoma protein directly interacts with and activates the transcription factor NF-IL6. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 465-469.
7. Gorgoni, B., D. Maritano, P. Marthyn, M. Righi, and V. Poli. 2002. C/EBP beta gene inactivation causes both impaired and enhanced gene expression and inverse regulation of IL-12 p40 and p35 mRNAs in macrophages. *J Immunol* 168: 4055-4062.
8. Macleod, K. F. 2008. The role of the RB tumour suppressor pathway in oxidative stress responses in the haematopoietic system. *Nat Rev Cancer* 8: 769-781.
9. Chu, I. M., L. Hengst, and J. M. Slingerland. 2008. The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 8: 253-267.
10. Yu, Q., M. A. Ciemerych, and P. Sicinski. 2005. Ras and Myc can drive oncogenic cell proliferation through individual D-cyclins. *Oncogene* 24: 7114-7119.
11. Yang, W., J. Shen, M. Wu, M. Arsura, M. FitzGerald, Z. Suldán, D. W. Kim, C. S. Hofmann, S. Pianetti, R. Romieu-Mourez, L. P. Freedman, and G. E. Sonenshein. 2001. Repression of transcription of the p27(Kip1) cyclin-dependent kinase inhibitor gene by c-Myc. *Oncogene* 20: 1688-1702.
12. Berberich-Siebelt, F., I. Berberich, M. Andrulis, B. Santner-Nanan, M. K. Jha, S. Klein-Hessling, A. Schimpl, and E. Serfling. 2006. SUMOylation interferes with CCAAT/enhancer-binding protein beta-mediated c-myc repression, but not IL-4 activation in T cells. *J Immunol* 176: 4843-4851.
13. Araki, K., Y. Nakajima, K. Eto, and M. A. Ikeda. 2003. Distinct recruitment of E2F family members to specific E2F-binding sites mediates activation and repression of the E2F1 promoter. *Oncogene* 22: 7632-7641.
14. Sebastian, T., and P. F. Johnson. 2006. Stop and go: anti-proliferative and mitogenic functions of the transcription factor C/EBPbeta. *Cell Cycle* 5: 953-957.
15. Traore, K., M. A. Trush, M. George, Jr., E. W. Spannhake, W. Anderson, and A. Asseffa. 2005. Signal transduction of phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced growth inhibition of human monocytic leukemia THP-1 cells is reactive oxygen dependent. *Leuk Res* 29: 863-879.
16. Bergh, G., M. Ehinger, I. Olsson, S. E. Jacobsen, and U. Gullberg. 1999. Involvement of the retinoblastoma protein in monocytic and neutrophilic lineage commitment of human bone marrow progenitor cells. *Blood* 94: 1971-1978.
17. Gheorghiu, I., C. Deschenes, M. Blais, F. Boudreau, N. Rivard, and C. Asselin. 2001. Role of specific CCAAT/enhancer-binding protein isoforms in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 276: 44331-44337.
18. Sebastian, T., R. Malik, S. Thomas, J. Sage, and P. F. Johnson. 2005. C/EBPbeta cooperates with RB:E2F to implement Ras(V12)-induced cellular senescence. *Embo J* 24: 3301-3312.
19. Buck, M., H. Turler, and M. Chojkier. 1994. LAP (NF-IL-6), a tissue-specific transcriptional activator, is an inhibitor of hepatoma cell proliferation. *Embo J* 13: 851-860.

AUTHORS:

Dr. rer. nat. René Huber,
 Thomas Panterodt,
 Dr. rer. nat. Daniel Pietsch,
 Bastian Welz,
 Prof. Dr. med. Korbinian Brand
 Institut für Klinische Chemie
 Medizinische Hochschule Hannover
 Carl-Neuberg-Str.1
 30625 Hannover
 E-Mail: brand.korbinian@mh-hannover.de

Neue Datenbank zum Thema „Einfluss von Arzneimittel, prä-analytischer Phase, Nahrungsergänzungsmittel und Erkrankungen auf Laborwerte“ verfügbar

Als gemeinsames Projekt haben die American Association for Clinical Chemistry (AACC) und der Verlag Wiley eine neue Datenbank gestartet. Das Ziel dieser Datenbank ist es, die Informationen, die Donald Young in seinen Büchern:

- Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests
- Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests und
- Effects of Herbs and Natural Products on Clinical Laboratory Tests (co-edited mit S. Narayan)

gesammelt hat, in elektronischer Form zur Verfügung zu stellen.

Damit Anwender die Datenbank kennen lernen können, gibt es zur Zeit eine so genannte „Trial-Phase“, bei der für einen gewissen Zeitraum die neue Datenbank kostenfrei genutzt werden kann. Hier der Link:

<http://clinfx.wiley.com/aaccweb/aacc/>

Am Beispiel der Fragestellung „Creatinin: mögliche Interferenz durch Acetaminophen“ wird nachfolgend die Datenbank in fünf Schritten kurz vorgestellt:

1: Einwahl – Eingabe der E-mail-Adresse und des Passwortes. Das Passwort und den Usernamen muss man selbst festlegen, nachdem man sich für den Trial registriert hat. Die Trialphase beträgt 30 Tage.

2: Selektion: der Analyt, der in der Datenbank aufgesucht werden soll, wird ausgewählt – in unserem Beispiel „Creatinine“

3: Auswahl der möglichen Einflussgrößen – hier „Acetaminophen“

Factor Name	Count	Factor Name	Count
Acetaminophen (2)	1	Individual Variation (22)	Positive Predictive Value (1)
Acetylcholinesterase (3)	1	Iron(III) (1)	Postpartum (1)
B-Hydroxybutyrate (4)	4	Iodide (2)	Posterior (3)
Gamma-Glutamyl (1)	1	Iodine (1)	Posterior Ocular (4)
L,2-Diaminopiperazine (1)	1	Iodinated (2)	Posterior Saliv (1)
ACE Inhibitors (5)	1	Isotrichlorogenic Acid (1)	Prevalence (3)
Alkalinity (1)	1	Istradefylline (2)	Prevalence (1)
Acetylcholinesterase (1)	4	Ispagbulin (4)	Prevalence (2)
Acetylcholinesterase (2)	1	Isoniazid (1)	Prevalence (4)
Acetylcholinesterase (24)	1	Isoniazid (1)	Prevalence (11)
Acetaminophen (3)	1	Isoniazid (1)	Prevalence (1)
Ascorbic Acid (1)	1	Isoniazid (1)	Prevalence (24)

4: Klickt man auf das Arzneimittel (z. B. Acetaminophen), erhält man:

Trade/Active Name	Factor Name	Other	Explanation	Reference
Acetaminophen	Acetaminophen	specimen : urine effect : no effect mechanism : Myoglobin	in 21 patients who had taken accidental overdose peak concentration of 2.6 ± 2.4 mg/dL and of 1.0 ± 0.7 mg/dL in 50 patients with suicidal intent	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/lookup/10.1002/ajl.10111
Acetaminophen	Acetaminophen	specimen : serum effect : increase mechanism : Myoglobin	in 21 patients who had taken accidental overdose peak concentration of 2.6 ± 2.4 mg/dL and of 1.0 ± 0.7 mg/dL in 50 patients with suicidal intent	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/lookup/10.1002/ajl.10111

5: Durch Anklicken der Literaturzitate erhält man eine Verbindung zu PubMed

Reference Details
 Reference Title: Acetaminophen toxicity in an urban county hospital
 Authors: Schmidt FX, Rocking FA, Cozart DL, Lee WB
 Publication: The New England Journal of medicine
 Publisher:
 Year: 1977
 Pages: 1112-1117
 Volume: 317
 Issn: 0284-4793

Search PubMed for this reference.

Wenn Sie weitere Informationen benötigen oder Fragen zur Datenbank haben, können Sie sich gern an den Verfasser wenden.

Die Datenbank ist im Übrigen kein Produkt von Bio-Rad Laboratories GmbH.

ANMERKUNG:

„Screenshots of Effects on Clinical Laboratory Tests are reproduced by permission of John Wiley and Sons, Inc., on behalf of the American Association for Clinical Chemistry.“

VERFASSER:

Oswald Sonntag
 Bio-Rad Laboratories GmbH,
 Heidemannstrasse 164, 809393 München,
 E-Mail: Oswald_Sonntag@Bio-Rad.com

Gemeinsam unterwegs in Sachen Labordiagnostik

Der Deutsche Kongress der Laboratoriumsmedizin (DKLM) in Mannheim war der passende Rahmen für die Neugründung eines nationalen Ablegers der Initiative LabsAreVital. Wie bereits in Ausgabe 1, März 2013 (44. Jahrgang, Seite 23) der Klinischen Chemie Mitteilungen berichtet, gingen die Rechte an der ursprünglich von Abbott ins Leben gerufenen Marke LabsAreVital im Jahr 2013 endgültig an ein internationales Konsortium über, welchem u.a. die IFCC und auch WAS-PaLM angehören. Eine Basis für die weitere Arbeit des zu diesem Zeitpunkt bereits bestehenden nationalen Exekutivkomitees war jedoch unter den geänderten Rahmenbedingungen nicht mehr gegeben.

Nach einer im Städtischen Klinikum München im Dezember 2013 stattgefundenen Sitzung zur möglichen zukünftigen Gestaltung einer deutschen Initiative von LabsAreVital, wurde in Absprache mit dem Internationalen Konsortium beschlossen, in Form einer Neugründung eines gemeinnützigen Vereins den passenden rechtlichen Rahmen für eine erfolgreiche Fortsetzung solch verbandsübergreifender Arbeit zu wählen.

Am 25. September 2014 trafen auf dem Deutschen Kongress der Laboratoriumsmedizin 15 Vertreter von DGKL, BDL, BNLD,



BVDH, DVTA, Instand sowie auch der Industrie zur Gründungssitzung zusammen, um eine Satzung für LabsAreVital (Deutschland) e.V. zu beschließen und einen Vereinsvorstand zu wählen. Laut Satzung nimmt der Verein zur Unterstützung seiner Ziele sowohl natürliche als auch juristische Personen (wiss. Fachgesellschaften, Berufsvereinigungen) als Mitglieder auf. Fördermitglieder, die bereit sind, die Ziele des Vereins ideell oder auch materiell zu unterstützen, sind ebenfalls zugelassen.

Bei den Vorstandswahlen wurde zum 1. Vorsitzenden Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen (Hannover) gewählt, zum 2. Vorsitzenden Dr. Bernhard Wiegel (Straubing), zum Schatzmeister Prof. Dr. Marco Kachler (Berlin, Klagenfurt) sowie zur Schriftführerin Silke Wiesemann (Bonn). Als Beisitzer wurden ferner Christiane Maschek (Hannover) und Dr. Thomas Eller (Düsseldorf) gewählt. Die erste Amtshandlung für den neuen Vorstand für 2014 wird die Anmeldung des neuen Vereins

beim Berliner Amtsgericht sein. Postalisch wird der Verein dann unter der Berliner DGKL-Adresse zu erreichen sein.

Wie aus der Vereinssatzung hervorgeht, strebt LabsAreVital u.a. eine Partnerschaft zwischen allen Angehörigen medizinischer Laboratorien an, die dem gemeinsamen Ziel dienen soll, die einzelnen Berufsstände und ultimativ die Patientenversorgung positiv zu beeinflussen. LabsAreVital sieht seine Funktion vor allem in der Organisation verbandsübergreifender Öffentlichkeitsarbeit, um das Labor mit seinen vielschichtigen Aufgaben und Kompetenzen bei einer breiten Öffentlichkeit bekannt zu machen. Gleichzeitig sieht sich LabsAreVital als Plattform für alle Mitarbeiter im Labor zum Austausch von Ideen auch über die einzelnen Berufsstände der medizinischen Laboratorien.

Mit der Eintragung ins Vereinsregister möchte LabsAreVital an dieser Stelle noch in eigener Sache um rege Unterstützung seiner Ziele durch zahlreiche Neumitgliedschaften im Jahr 2015 bzw. zukünftige Bereitschaft für aktive Mitarbeit werben.

VERFASSER:

Prof. Dr. Ralf Lichtinghagen

Medizinische Hochschule Hannover
Zentrum Laboratoriumsmedizin
Institut für Klinische Chemie
Carl-Neuberg-Straße 1

30623 Hannover

E-Mail: lichtinghagen.ralf@mh-hannover.de

Sicherheit und Anwendung der Blutprodukte - die Jahrestagung der DGTI in Dresden

Die Sicherheit der Blutprodukte spielte eine große Rolle bei dem diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) in Dresden. Durch die Einführung der Realtime PCR in das Blutspenderscreening konnte das Restinfektionsrisiko für transfusionsmedizinisch relevante virale Infektionen, insbesondere Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus und HIV stark reduziert werden, sodass das aktuelle Restinfektionsrisiko bei 1:1 1.000.000 liegt.

Dem gegenüber steht jedoch ein weiterhin erhöhtes Risiko für bakterielle Infektionen. Dr. Tanja Vollmer vom Herz- und Diabeteszentrum in Bad Oeynhausen präsentierte die Ringversuchsergebnisse des Referenzinstituts für Bioanalytik (RfB) zum Nachweis von Bakterien in Thrombozytenkonzentraten. Mit Hilfe dieses Ringversuches war es möglich, bakterielle Schnelltestmethoden zum Beispiel einer Realtime PCR der Bactiflow-Verfahren bezüglich der diagnostischen Spezifität und der analytischen Sensitivität zu prüfen. Der durchaus ambitionierte Ringversuch, bei dem alle Teilnehmer die Proben innerhalb von 8 Stunden erhalten und ein Analyseergebnis innerhalb von weiteren 6 Stunden an das Referenzinstitut für Bioanalytik übersenden müssen, ist bereits dreimal erfolgreich durchgeführt worden. Über



dieses Ergebnis wie auch über das gesamte Serviceangebot des RfB konnten sich die Kongressbesucher am Stand des RfB im Rahmen der Industrieausstellung informieren. Im Mittelpunkt des Interesses stand hier vor allem das vom RfB vorgestellte Programm, das für alle erforderlichen Analyten im Bereich der Immunhämatologie, der Hämostaseologie sowie der Infektionsparameter Ringversuche anbietet.

Neben den wissenschaftlichen Ergebnissen zur Sicherheit von Blutprodukten spielten auch die Erfahrungsberichte und der kollegiale Austausch über die Anwendung von Blutprodukten dem „optimal blood use“ eine große Rolle bei dem dreitägigen Kongress. In vielen Ländern wurden in den vergangenen Jahren Programme zur optimalen Anwendung der Blutprodukte gestartet. Gegenwärtig beobachtet man deshalb einen Rückgang in der Transfusion von Blutkomponenten sowohl in Deutschland, aber auch weltweit gesehen.

Ogleich die Bevölkerung in vielen Ländern demographisch altert, beobachtet man einen rückläufigen Bedarf an Blutkomponenten und erklärt sich dies zum einen damit, dass moderne Operationstechniken eingesetzt werden und dass zum anderen die Transfusionstrigger stärker beachtet werden. Darüber hinaus spielte auch die Förderung des akademischen Nachwuchses innerhalb der DGTI eine große Rolle, die künftig einen noch größeren Stellenwert einnehmen soll. Etwa 1000 Teilnehmer haben an dem DGTI Kongress in Dresden teilgenommen.

VERFASSER:

Prof. Dr. Michael Schmidt

DRK-BLUTSPENDEDIENST

Baden-Württemberg - Hessen gGmbH

Sandhofstraße 1

60528 Frankfurt

E-Mail: m.schmidt@blutspende.de



Birgit Zinndorf am Stand des Referenzinstituts für Bioanalytik

Das Internationale Kongresszentrum in Dresden



Deutsch-Französisches Gesundheitsforum – Forum Franco-Allemand de Santé auf den Journées Internationales de Biologie 2014

Deutschland war 2014 erstmals „pays d'honneur“ auf dem französischen Kongress für Labormedizin und Klinische Biologie. Mehr als 3.300 professionelle Teilnehmer aus 51 Ländern nahmen an dem größten franco-phonem Kongress für Labormedizin vom 08. bis 10. Oktober 2014 im Centre des Congrès CNIT in Paris teil. Die Journées Internationales de Biologie eröffneten mit dem Deutsch-Französischen Gesundheitsforum als Inauguralveranstaltung.

Das zum ersten Mal initiierte Deutsch-Französische Gesundheitsforum war ein voller Erfolg. Referenten aus den Gesundheits- und Sozialministerien, der KBV, dem G-BA, der nationalen Akkreditierungs-Einrichtungen DAkkS und COFRAC sowie die Präsidenten der wissenschaftlichen Fachgesellschaften stellten umfassend die gegenwärtige Situation von der Ausbildung bis zur Definition der Leistungskataloge und Vergütungssysteme in der Labormedizin in Deutschland und



Deutsch-Französisches Gesundheitsforum, Eröffnungsveranstaltung der Journées Internationales de Biologie 2014 mit Deutschland erstmals als „pays d'honneur“.



Referenten und Organisatoren des Deutsch-Französischen Gesundheitsforums, von links: Dipl.-Biol. Uwe Zimmermann, DAkkS; Dr. François Blanchecotte, SDB (Organisation Frankreich), Prof. Dr. Mariam Klouche, DGKL (Organisation Deutschland), Prof. Dr. Michael Neumaier, DGKL; Dr. Dieter Auch, KBV; RA Andreas Propp, G-BA.

Frankreich dar. Besonders intensiv wurden die Unterschiede der praktischen Tätigkeit und rechtlichen Rahmenbedingungen der Berufsausübung des Fachs Labormedizin/der biologie clinique, und die verschiedenen Organisationen der Qualitätssicherung in beiden Ländern diskutiert.

Der begleitende gemeinsame Informationsstand der DGKL gemeinsam mit dem Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB) und den französischen Gesellschaften für Labormedizin, der an zentraler Stelle der Industrieausstellung positioniert war, hatte über den gesamten Kongress hinweg durchgehend regen Zulauf auch durch zahlreiche außereuropäische Kollegen, - was nicht zuletzt an den sehr kenntnisreichen bilingualen Mitarbeiterinnen

der DGKL-Geschäftsstelle lag.

Mit dem deutsch-französischen Symposium zur Gerinnungsdiagnostik gelang ein konkreter weiterführender Fach- und Sektor übergreifender Austausch zur Praxis und den Leitlinien in Deutschland und Frankreich, bei der auch das RfB, die AWMF und INSTAND als wichtige Institutionen der Qualitätssicherung in Deutschland dargestellt werden konnten.

Große Anerkennung hat nicht nur das erste Deutsch-Französische Gesundheitsforum für die Stärkung des fachlichen Austauschs, sondern die Labormedizin insgesamt für die Sicherstellung einer hochwertigen Gesundheitsversorgung der Europäischen Bevölkerung durch das persönliche Grußwort unseres Bundesgesundheitsministers, Herrn Herrmann Gröhe, erfahren. Dies unterstrich die Deutsche Botschaft in Paris mit einem Empfang, an der die Präsidenten und Vertreter fast aller francophonen Fachgesellschaften teilgenommen haben.

Mit unserem neuen Konzept ist es gelungen, ein Forum für den grenzüberschreitenden Austausch zwischen den Vertretern unseres Fachs zu starten und wir hoffen, das Interesse unserer Kollegen beider Länder für eine kontinuierliche Zusammenarbeit im Rahmen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe geweckt zu haben.

VERFASSER:

Prof. Dr. med. Mariam Klouche, Bremen
E-Mail: mariam.klouche@laborzentrum-bremen.de



Gemeinsamer Stand von DGKL und RfB mit den französischen Fachgesellschaften für Labormedizin: Prof. Dr. Mariam Klouche, Vanessa Dietrich, Ulla Schmitz (v.l.)





Hermann Gröhe
Bundesminister
Mitglied des Deutschen Bundestages

Grußwort

Meine sehr verehrten Damen und Herren,

zur Eröffnung des Deutsch-Französischen Gesundheitsforums hier in Paris sende ich Ihnen herzliche Grüße aus Berlin. Wir freuen uns darüber, dass Deutschland erstmals das Partnerland des Kongresses ist!

Auch wenn das deutsche und das französische Gesundheitssystem viele Verschiedenheiten aufweisen, verbindet unsere Länder seit Jahrzehnten eine sehr gute grenzüberschreitende Zusammenarbeit im Gesundheitsbereich. Immer wieder haben wir voneinander gelernt: Gemeinsame Modellprojekte – etwa im Bereich der Unfallchirurgie und der Kardiologie – haben die medizinische Forschung und die Versorgung von Patientinnen und Patienten in Deutschland und Frankreich enorm vorangebracht.

Und auch das Forum heute wird die Verbundenheit unserer beiden Länder und den wissenschaftlichen Austausch im Gesundheitswesen weiter stärken: Die nächsten drei Tage stehen ganz im Zeichen der praktischen und rechtlichen Rahmenbedingungen der Berufsausübung in der Labormedizin in Deutschland und in Frankreich.

Ganz im Sinne der grenzüberschreitenden Zusammenarbeit unserer beiden Länder darf ich Sie heute auch auf eine Tagung hinweisen, die das deutsche Bundesministerium für Gesundheit am 17. und 18. November diesen Jahres zusammen mit dem Euro-Institut Kehl in Baden-Baden veranstalten wird. Die Tagung widmet sich dem Thema der grenzüberschreitenden Gesundheitsversorgung und wird sicherlich viele neue Impulse für zukünftige Kooperationsprojekte geben.

Für die kommenden Tage wünsche ich Ihnen allen eine interessante Konferenz, anregende Gespräche und zahlreiche neue Kontakte! Außerdem möchte ich all denjenigen herzlich danken, die sich für das Gelingen dieser Konferenz einsetzen. Sie und alle, die heute hier versammelt sind, tragen viel dazu bei, dass die Patientinnen und Patienten unserer beiden Länder weiterhin qualitativ hochwertig und auf der Höhe der Zeit versorgt werden!

2. MITTELDEUTSCHE LABORKONFERENZ

MODERNE ANALYTIK IN DER PATIENTENVERSORGUNG

16.–18.04.2015
MAGDEBURG
HERRENKRUG PARKHOTEL



HAUPTTHEMEN:

NEURO-DEGENERATIVE ERKRANKUNGEN


PERIINTERVENTIONELLE LABORMEDIZIN

LABORMEDIZINISCHE ASPEKTE IN DER REPRODUKTIONSMEDIZIN

INNOVATIVE DIAGNOSTIK



www.mitteldeutsche-laborkonferenz.de

15th FEBS  

YOUNG SCIENTISTS' FORUM

**Max Delbrück Communication Center in Berlin, Germany
2nd - 4th July 2015**

- **6 Symposia featuring young scientists**
- **3 Keynote Lectures by outstanding scientists:**
Hermona Soreq (Hebrew University of Jerusalem),
 Ana Pombo (MDC and Humboldt University of Berlin)
 and an EMBO young investigator
- **Interactive roundtable sessions in scientific writing and other valuable skills**
- **Get-together party at the heart of Berlin**

BERLIN 2015

View the preliminary program at www.febs2015.org

Key dates:
 Start of online registration and abstract submission: **Oct 15, 2014**
 Registration and abstract submission deadline: **Jan 31, 2015**
 Announcement of YSF fellowship winners: **Mar 2, 2015**

Contact us at ysf@febs2015.org

YSF Chair: Karine Santos
Committee: Fabian Gerth, Claudia Gras, Olga Herdt, Janine Lützkendorf, Jan Wollenhaupt, David Yadin

Veranstaltungskalender

DATUM, ORT	VERANSTALTUNG
24.02.-27.02.2015 Düsseldorf	59. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)
01.03.- 04.3.2015 Marburg	Jahrestagung der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM)
11.03.-13.03.2015 München	9. Deutsches BioSensor Symposium (DBS) 2015
18.03.-19.03.2015 Helsinki (Finland)	ChemBio Finland
18.03.-21.03.2015 Bochum	25. Jahrestagung der Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)
16.04.-18.04.2015 Magedeburg	2. Mitteldeutsche Laborkonferenz

Weitere Informationen zu den Veranstaltungen finden Sie unter www.dgkl.de.

CCLM Award für Dr. Walter Michael Halbmayer und Dr. Günter Weigel

Im Jahr 2008 riefen die Redaktion des Fachjournals Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) und der Verlag Walter de Gruyter den „CCLM Award for the Most Cited Paper Recently Published“ ins Leben. Alle drei Jahre wird dieser Preis für das meist zitierte Paper aus diesem Zeitraum verliehen, das letzte Mal im Rahmen der IFCC WorldLab in Berlin 2011.

In diesem Jahr wurden Dr. Walter Michel Halbmayer (Institut für Laboratoriumsmedizin, Städtisches Krankenhaus

Hietzing-Rosenhügel, Wien) und Dr. Günter Weigel (Zentralinstitut für medizinische und chemische Labordiagnostik, Universitätsklinikum Innsbruck) ausgezeichnet.

Der Preis wurde im Rahmen des 3. EFLM-UEMS Kongresses im Oktober in Liverpool verliehen. Halbmayer und Weigel zeichneten als Co-Autoren für den Artikel „Interference of the new oral anticoagulant dabigatran with frequently used coagulation tests“, veröffentlicht in der CCLM 2012; 50 (9).

Dr. Konstantin Neumann mit dem Gábor-Szász-Preis ausgezeichnet

In feierlicher Atmosphäre, musikalisch eingrahmt vom Studierendenorchester der Medizinischen Fakultät Mannheim, wurde Dr. Konstantin Neumann vom Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie vom Klinikum rechts der Isar an der Technischen Universität München mit dem Gábor-Szász-Preis ausgezeichnet. Aus den Händen von DGKL-Präsident Prof. Dr. Michael Neumaier nahm der 37-Jährige den renommierten Preis der Fachgesellschaft während der Eröffnungsveranstaltung des Deutschen Kongresses der Laboratoriumsmedizin in Mannheim entgegen.

Dr. Konstantin Neumann, aus der Arbeitsgruppe „Mechanismen der Immunzellaktivierung und Tumorgenese“ von Prof. Dr. Jürgen Ruland, erhielt den Preis für seine Arbeiten zum Thema „Die Rolle von C-Typ Lektin-Rezeptoren bei der Entzündung und Immunität“.

In seinem Vortrag erörterte der promovierte Biochemiker die Identifizierung und Funktion eines Rezeptors, der spezifisch Harnsäurekristalle erkennt. Diese Kristalle sind als Auslöser der Gicht bekannt, aber auch an der Regulation von Immunreaktionen bei Zell- und Gewebeschäden beteiligt. Mit dem Oberflächenmolekül Clec12a aus der Familie der C-Typ Lektin-Rezeptoren wurde erstmals ein Immunrezeptor entdeckt der spezifisch Kristalle erkennt und Entzündungen durch diese Kristalle hemmt. Somit eröffnet



Dr. Konstantin Neumann erhält die Auszeichnung von DGKL-Präsident Prof. Dr. Michael Neumaier.

diese Entdeckung Möglichkeiten zur therapeutischen Manipulation entzündlicher Reaktionen durch Kristalle.

Der Preis wird alle drei Jahre ausgeschrieben und ist mit insgesamt 15.000 Euro dotiert. Ausgezeichnet werden dabei eine oder mehrere hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und/oder Pathobiochemie. Einstimmig hatte das Preisrichterkollegium, dem neben Prof. Dr. Berend Isermann noch Prof. Dr. Thomas Demant, Prof. Dr. Harald Renz, Prof. Dr. Joachim Thiery und Prof. Dr. Harald Renz angehört haben, Dr. Neumann als Preisträger aus einer Reihe hochkarätiger Bewerber ausgewählt.

Dr. Neumann reiht sich damit ein in die Liste der Gábor-Szász-Preisträger, in der neben Walter Guder, unter anderem auch Ellen Schmidt und Eberhard Schleicher sowie Michael Neumaier, Thomas Renné, Harald Renz und Daniel Teupser aufgeführt sind.

Walter Guder Präanalytik-Preis 2014 an Johannes Zander

Der Walter Guder Präanalytik-Preis 2014, in diesem Jahr neu gestiftet von der European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) und finanziell ausgestattet durch die Firma Becton Dickinson, wurde an Dr. Johannes Zander für die Publikation „Effect of biobanking conditions on short-term stability of biomarkers in human serum and plasma“ verliehen. Autoren der mit diesem Preis ausgezeichneten Veröffentlichung sind Johannes Zander, Mathias Brügel, Alisa Kleinhempel, Susen Becker, Sirak Petros, Linda Kortz, Juliane Dorow, Jürgen Kratzsch, Ronny Baber, Uta Ceglarek, Joachim Thiery und Daniel Teupser. Die beteiligten Institutionen sind das Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik an der Universität Leipzig; „LIFE“ das Leipziger Forschungszentrum für Zivilisationserkrankungen an der Universität Leipzig; das Institut für Laboratoriumsmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München und die Medizinische Intensivstation der Universitätsklinik Leipzig.

Der Walter Guder Präanalytik-Preis wird an einen maximal 40 Jahre alten Nachwuchswissenschaftler aus einem EFLM-Mitgliedsland nach Begutachtung der eingereichten Bewerbungen durch ein unabhängiges Preisrichter-Kollegium für die beste Publikation oder zur Publikation angenommene Arbeit verliehen, die einen bedeutenden Beitrag zur Verbesserung der präanalytischen Phase darstellt. Mit diesem Preis soll eine breitere Anerkennung

der Bedeutung qualitativ hochstehender Forschung auf dem Gebiet der Präanalytik unter den Laborwissenschaftlern in Europa erreicht werden. Der Preis wurde an Herrn Dr. Zander in seiner Rolle als Erstautor der genannten Veröffentlichung am 7. Oktober 2014 auf der Eröffnungsfeier des EuroLabFocus-Kongresses in Liverpool (UK) überreicht.

Über die Preisverleihung wird eine entsprechende Urkunde ausgestellt. Das Preisgeld in Höhe von 5000 Euro wird unter den Autoren aufgeteilt. Zusätzlich wurden die Kosten zur Teilnahme am EuroLabFocus-Kongress für den Erstautor übernommen. Der Preis wird alle zwei Jahre verliehen, daher sind alle Kolleginnen und Kollegen aufgefordert, Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Präanalytik durchzuführen und ihre Ergebnisse zu publizieren, um eine Chance für den nächsten Walter Guder Präanalytik-Preis im Jahre 2016 zu wahren.

VERFASSER:

Prof. Dr. Dr. Klaus Peter Kohse
Klinikum Oldenburg gGmbH
Institut für Laboratoriumsdiagnostik und Mikrobiologie, Rahel-Straus-Straße 10,
26133 Oldenburg





PRIZE BIOCHEMICAL ANALYSIS 2015

The German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (DGKL, Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V.) awards the Biochemical Analysis Prize for outstanding scientific research in the field of biochemical and molecular analysis.

The prize, established in 1970, is awarded for advancements in the field of biochemical and molecular analysis methods and for significant novel scientific findings achieved with modern analytical methods in the area of biological sciences, especially in clinical chemistry and clinical biology. Biochemical analysis comprises methods of analytical chemistry whose techniques are based on biochemical reactions and/or reagents of biological origin.

Furthermore, it includes methodical and instrument-based systems, especially those of instrumental analysis, that enable determination of biological parameters and parameters which engage in biological processes. The list of previous awardees includes 5 scientists who later received the Nobel Prize in their field (see www.DGKL.de).

The Prize Biochemical Analysis 2015 is endowed with 50.000 € and promoted by Sarstedt AG & Co. The prize will be awarded during the 12th Congress of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine in Leipzig, 14th – 17th October 2015.

Suitable candidates may apply themselves or can be nominated by others.

The following documents must be submitted:

- Scientific curriculum vitae
- Summary of the complete scientific work (maximal two page)
- complete copies of publication(s) on which the proposal is based
- a short list of five key publications

The deadline for the application is July 15th, 2015.

Documents should be electronically submitted as pdfs to:

Geschäftsstelle der DGKL

CODE: BIOCHEM2015

Vanessa Dietrich
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn
e-Mail: geschaeftsstelle@dgkl.de

www.dgkl.de



AUSSCHREIBUNG FELIX-HOPPE-SEYLER-PREIS 2015

Auf der 12. Jahrestagung der DGKL vom 14. bis 17. Oktober 2015 im Congress Center Leipzig wird der

Felix-Hoppe-Seyler-Preis

vom Präsidenten der DGKL verliehen.

Der Preis wird für besondere Leistungen und Verdienste auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin von der DGKL gestiftet.

Er wird an Einzelpersonen, Gruppen von Einzelpersonen oder Arbeitsgruppen verliehen, die sich in besonderer Weise Verdienste um die Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin erworben haben.

Als preiswürdige Verdienste gelten herausragende Forschungsergebnisse, die Erarbeitung und Umsetzung richtungweisender Konzeptionen oder ein besonderer Einsatz für die Aus-, Weiter- und Fortbildung.

Eine Teilung des Preises ist nicht möglich.

Die Dotierung ist in Höhe von 10.000,00 €.

Nationale Ausschreibung

Bitte richten Sie Ihre(n) ausführliche(n) Bewerbung / Vorschlag bis zum 15.07.2015 an das Präsidium der DGKL unter folgender Anschrift:

Geschäftsstelle der DGKL

KENNWORT: HOPPE-SEYLER2015

z.Hd. Vanessa Dietrich
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

Für weitere Fragen steht Ihnen die Geschäftsstelle Bonn unter 0228/926895-17 gerne zur Verfügung.

DGKL Geschäftsstelle



Ausschreibung für den Ivar-Trautschold-Nachwuchs-Förderpreis für Klinische Chemie und Pathobiochemie 2015

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin e.V. schreibt für Nachwuchswissenschaftler, die hervorragende Arbeiten auf dem Gebiet der Klinischen Chemie und Pathobiochemie erbracht haben, den

IVAR-TRAUTSCHOLD-NACHWUCHS-FÖRDERPREIS

aus.

Der Preis ist mit **7.500 EUR** dotiert und wird von der Firma Sonic Healthcare gefördert. Eine Teilung ist nicht möglich. Es können sich Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bis zur Vollendung des 36. Lebensjahres bewerben. Einzureichen sind publizierte bzw. zur Publikation angenommene wissenschaftliche Arbeiten, die zum Zeitpunkt der Bewerbung nicht älter als zwei Jahre sein dürfen.

Die Arbeiten sind zusammen mit einer Kurzdarstellung des beruflichen Werdeganges bis zum **31. Mai 2015** an die Geschäftsstelle der DGKL einzureichen:

Geschäftsstelle der DGKL Kennwort: TRAUTSCHOLD2015

z.Hd. Vanessa Dietrich
Friesdorfer Str. 153
53175 Bonn

oder als PDF per Mail unter geschaeftsstelle@dgkl.de.

Der Preis wird anlässlich der **12. Jahrestagung der DGKL vom 14. bis 17. Oktober im Congress Center Leipzig** verliehen.

Nachruf Prof. Dr. Hans Joachim Dulce

Am 9. September 2014 verstarb em. o. Prof. Dr. Hans-Joachim Dulce, der ehemalige Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Klinische Biochemie des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin, jetzt Campus Benjamin Franklin der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Prof. Dulce wurde am 6. Juni 1927 geboren. Er begann sein Studium der Humanmedizin 1946 an der Humboldt-Universität zu Berlin. 1951 schloss er sein Studium mit dem Staatsexamen und der Promotion ab. Nach der Pflichtassistentenzeit in Berlin erhielt er 1952 die Vollapprobation als Arzt. Von 1953 bis 1959 war er wissenschaftlicher Assistent am Physiologisch-Chemischen Institut der Freien Universität Berlin. 1959 habilitierte er sich für das Fach Physiologische und Klinische Chemie. Von 1960 bis 1969 war er Baubeauftragter der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin für den Bau des Universitätsklinikums Steglitz. 1963 erhielt er die Anerkennung als Klinischer Chemiker, 1964 die Facharztanerkennung für Labormedizin. 1964 wurde er zum a. o. Professor für Angewandte Physiologische und Klinische Chemie und zum Direktor des gleichnamigen Instituts berufen. 1965 erhielt er die Ernennung zum ordentlichen Professor für den ersten Lehrstuhl für Angewandte Physiologische und Klinische Chemie in Deutschland.



1968 folgte der Umzug des Instituts in das neu errichtete Universitätsklinikum Steglitz, verbunden mit der Leitung des klinisch-chemischen Zentrallabors und 1971 die Umbenennung des Instituts in Institut für Klinische Chemie und Klinische Biochemie, dessen Direktor Prof. Dulce bis 1995 war. Von 1986 bis 1988 war Prof. Dulce Dekan der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin und von 1988 bis 1995 Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Steglitz.

In seinen wissenschaftlichen Arbeiten befasste sich Prof. Dulce mit Fragen der Pathogenese von Harn- und Gallensteinen, dem Calciumstoffwechsel des Knochens, der Enzymregulation, physikochemischen

Löslichkeitsstudien organischer Säuren und dem Metabolismus von Spurenelementen. Sein besonderes Interesse galt den Fragen der Organisation von Krankenhauslaboratorien. In zahlreichen berufspolitischen Veröffentlichungen äußerte sich Prof. Dulce zu Fragen der Krankenkassenreform, der Reform des deutschen Gesundheitswesens, der Krankenhausfinanzierung und der allgemeinen Gesundheitspolitik. Nach seiner Emeritierung 1995 wurde Prof. Dulce 1996 Consultant für Krankenhausplanungen und -einrichtungen, insbesondere in Asien und Beauftragter des Senats von Berlin für deutsch-indonesische Krankenhausprojekte. Ergebnisse dieser Tätigkeit nach seiner Emeritierung waren die Projektierung von Blutbanken, der Bau und die Errichtung von Erste-Hilfe-Stationen und von Trinkwasseraufbereitungsanlagen in Vietnam.

Prof. Dulce war Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Gesellschaften. Im Rahmen seiner berufspolitischen Tätigkeiten war er unter anderem Vorsitzender des Berufsverbands Deutscher Laborärzte und Vorsitzender des Hartmannbundes, Landesverband Berlin. In Würdigung seiner Verdienste um die deutsche Ärzteschaft wurde ihm vom Hartmannbund, Verband der Ärzte Deutschlands e.V. 1997 die Hartmann-Thieding-Plakette verliehen.

Prof. Dulce war eine kraftvolle Persönlichkeit, die gestaltete. Die Universitätsmedizin

in Berlin und das Fach Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin verdanken ihm Wesentliches. Die Universitätsmedizin in Berlin und das Fach Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin haben in Herrn Prof. Dulce einen sehr geschätzten Menschen, Arzt, Wissenschaftler und Lehrer verloren.

Prof. Dulce und seine Leistungen bleiben uns in steter und dankbarer Erinnerung.

VERFASSER:

Dr. Rudolf Gottlieb Fitzner

Prof. Dr. Rudolf Tauber

Charité Universitätsmedizin Berlin
Institut für Laboratoriumsmedizin,
Klinische Chemie und Pathobiochemie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

E-Mail: Rudolf.Tauber@charite.de

NEUE MITGLIEDER:

Die Deutsche Vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin begrüßt die folgenden neuen Mitglieder:

DR. BRIGITTE MÜLLER-BARDORFF
Medizinisches Labor Wahl
Lüdenscheid

DR. SABINE DEHYI WONG
Westpfalz-Klinikum GmbH
Institut für Laboratoriumsmedizin 1
Kaiserslautern

JAKOB ZIERK
Universitätsklinikum Erlangen

DR. GESA INES ALBERT
DGKL Geschäftsstelle Berlin

VERSTORBENE MITGLIEDER:

PROF. DR. KARL-SIEGFRIED BOOS
Institut für Laboratoriumsmedizin
Klinikum der Universität München (LMU)

DR. CHRISTIANE SAADÉ
Städtisches Klinikum
Institut für Transfusions- u. Labormedizin
Pforzheim

VERSCHOLLENE MITGLIEDER:

Folgende Kollegen und Kolleginnen sind auf dem Postweg derzeit nicht zu erreichen:

DR. DR. PATRICK FINZER
Duisburg

DIPL.-CHEM. CHRISTOPH HOFFMANN
Achenbach-Kreiskrankenhaus
Zentrallabor, Königs Wusterhausen

DR. NORBERT MUSIOL
Bochum

DR. ACHIM OBERGFELL
Novo Nordisk Region Europe A/S
Zürich Oerlikon, SCHWEIZ

DR. CHRISTIAN PRANTE
Herz- u. Diabeteszentrum NRW - Universitätsklinik
Ruhr-Univ.Bochum
Bad Oeynhausen

DR. HILKEA KRESTEL
Aschau i. Chiemgau

DR. WOLFGANG WITTHOLD
Lemförde

DR. MANFRED ZWIRNER
Eberhard-Karls-Universität, Frauenklinik
Tübingen

DR. ANNE SCHOLZ
Senftenberg

DR. REINHARD ZIEBIG
Charité-Universitätsmedizin Berlin

DR. JOSEF ECKER
Universitätsklinikum Regensburg
Institut für Klinische Chemie, Regensburg

Über eine Mitteilung der aktuellen Adressen an die Geschäftsstelle der DGKL wären wir sehr dankbar: Geschäftsstelle der DGKL, Friesdorferstr. 153, D-53175 Bonn, Frau Steinbach, Telefon: 0228-92 68 95-17, Telefax: 0228-92 68 95-27, e-mail: sekretariat@dgkl.de



Der Ortenaukreis ist der flächengrößte Landkreis in Baden-Württemberg. Er ist Träger des Ortenau Klinikums, das mit rund 5.000 Mitarbeiter/innen an neun Klinikstandorten mit 1.710 Planbetten mehr als 75.000 Patienten jährlich stationär versorgt. Zudem bietet das Ortenau Klinikum für 350 Bewohner ein Zuhause in einem Pflege- und Betreuungsheim.

Gestalten Sie Ihre berufliche Zukunft mit uns.

Das **Ortenau Klinikum** umfasst auch **zwei Kliniken der Zentralversorgung. Die Standorte Offen- burg und Lahr sind akademische Lehrkrankenhäuser der Universität Freiburg.** Innerhalb des gesamten Verbundes sind alle Fachabteilungen vorhanden.

Zum 1. Juli 2015 ist folgende Stelle am Ortenau Klinikum zu besetzen:

Chefarzt w/m, für das Zentrallabor des Ortenau Klinikums

An den neun Klinikstandorten werden sechs Labore vorgehalten. Die organisatorischen Strukturen des Laborbereichs sollen hausübergreifend weiter optimiert werden. Dem Ortenau Klinikum gehören auch mehrere Medizinische Versorgungszentren an. Hauptdienstsitz wäre das zertifizierte und akkreditierte Labor am Ortenau Klinikum in Offenburg.

Wir wünschen uns eine fachlich qualifizierte Persönlichkeit mit langjähriger klinischer Erfahrung, die das Fachgebiet der Labormedizin in den Bereichen Klinische Chemie, Hämatologie, Hämostaseologie, Immunologie, Molekularbiologie, Toxikologie, Immunhämatologie und Blutdepot sowie Mikrobiologie kompetent abdeckt. Dazu erwarten wir die Fähigkeit zur Führung und Motivation der Mitarbeiter, starkes persönliches Engagement für die Abteilung und das gesamte Klinikum sowie ein ausgeprägtes Verständnis für wirtschaftliche Belange. Voraussetzung für eine erfolgreiche Arbeit ist eine kooperative Zusammenarbeit mit allen Beteiligten.

Das Dienstverhältnis als Chefarztin/Chefarzt wird in einem besonderen Dienstvertrag mit festem Entgelt sowie variablen Entgeltelementen geregelt.

Für weitere Auskünfte steht der Geschäftsführer des Ortenau Klinikums Manfred Lörch, Tel. 0781/805-1365, E-Mail: manfred.loerch@ortenaukreis.de, gerne zur Verfügung.

Der Ortenaukreis liegt in der Vorbergzone zum Schwarzwald, bietet gute Standortbedingungen und eine Vielzahl von Erholungsmöglichkeiten. In unmittelbarer Nähe sind auch die Städte Freiburg, Baden-Baden, Karlsruhe und Straßburg. Auf dem Klinikgelände in Offenburg befindet sich eine Kindertagesstätte.

Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann senden Sie Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen bis spätestens 10. Januar 2015 an:

Wir wünschen Ihnen und Ihrer Familie
ein besinnliches Weihnachtsfest
und einen guten Start in das neue Jahr 2015.

Ihre DGKL Geschäftsstelle

