

# Neues aus Wissenschaft und Lehre

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010

*Heinrich Heine*

HEINRICH HEINE  
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF



d|u|p

düsseldorf university press



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
2010**



**Neues aus  
Wissenschaft und Lehre  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 2010**

Herausgegeben vom Rektor  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Univ.-Prof. Dr. Dr. H. Michael Piper

Konzeption und Redaktion:  
Univ.-Prof. em. Dr. Hans Süßmuth

**d|u|p**

© düsseldorf university press, Düsseldorf 2010  
Einbandgestaltung: Monika Uttendorfer  
Titelbild: Blick in den Konrad-Henkel-Hörsaal  
Redaktionsassistenz: Sonja Seippel  
Beratung: Friedrich-K. Unterweg  
Satz: Friedhelm Sowa, L<sup>A</sup>T<sub>E</sub>X  
Herstellung: WAZ-Druck GmbH & Co. KG, Duisburg  
Gesetzt aus der Celeste  
ISBN 978-3-940671-71-4

## Inhalt

<b>Vorwort des Rektors</b> .....	11
<b>Hochschulrat</b> .....	13
<b>Rektorat</b> .....	15
<b>Medizinische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	19
SASCHA FLOHÉ und JOACHIM WINDOLF (Dekan) Bessere Schwerstverletztenprognose in Deutschland – von der <i>Damage-Control</i> -Chirurgie bis zum Traumanetz .....	23
PETER FEINDT und ARTUR LICHTENBERG Neue Wege – alte Ziele: Was macht moderne Herzchirurgie im Jahr 2010 aus? .....	31
STEFANIE RITZ-TIMME, ULRIKE BRUNENBERG-PIEL, VOLKER WEUTHEN, ULRICH DECKING, ALFONS HUGGER und MATTHIAS SCHNEIDER O.A.S.E.: Raum und Symbol für eine neue Lern- und Lehrkultur an der Medizinischen Fakultät .....	51
ANDREAS HIPPE, ANJA MÜLLER-HOMEY und BERNHARD HOMEY Chemokine im Tumor-Mikromilieu .....	65
WOLFRAM TRUDO KNOEFEL und JAN SCHULTE AM ESCH Die Förderung der Leberproliferation durch therapeutische Applikation von CD133-positive Knochenmarkstammzellen vor erweiterter Leberresektion .....	85
S. ROTH, P. ALBERS, W. BUDACH, A. ERHARDT, R. FENK, H. FRISTER, H. E. GABBERT, N. GATTERMANN, U. GERMING, T. GOECKE, R. HAAS, D. HÄUSSINGER, W. JANNI, W. T. KNOEFEL, G. KOBBE, H. W. MÜLLER, C. OHMANN, D. OLZEN, A. SALEH und B. ROYER-POKORA Aktuelle Entwicklungen in der interdisziplinären Krebstherapie .....	111
JOHANNES SIEGRIST und ANDREA ICKS Gesundheit und Gesellschaft – eine neue Initiative an der Medizinischen Fakultät .....	141
THOMAS BEIKLER Parodontitis – Einblicke in eine unterschätzte Biofilmerkranung .....	159
MATTHIAS SCHOTT Autoimmune und maligne Schilddrüsenerkrankungen .....	179

JENS SAGEMÜLLER Der Neubau der Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Düsseldorf .....	193
<b>Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	213
SABINE ETGES und PETER WESTHOFF Biodiversität – Vielfalt des Lebens Die Vielfalt der Pflanzen und ihre Zukunft .....	217
EVELYN VOLLMEISTER, ELISABETH STRATMANN und MICHAEL FELDBRÜGGE Langstreckentransport im Mikroorganismus <i>Ustilago maydis</i> .....	235
HELMUT RITTER, MONIR TABATABAI und GERO MAATZ Funktionsmaterialien in der Dental- und Augenheilkunde .....	249
VLADA B. URLACHER und KATJA KOSCHORRECK Biokatalyse für die selektive Oxidation .....	265
HEIKE BRÖTZ-OESTERHELT und PETER SASS Molekulare Antibiotikaforschung – Neue Leitstrukturen und Wirkmechanismen gegen multiresistente Bakterien .....	283
FRANK MEYER und REINHARD PIETROWSKY Risikopotential der exzessiven Nutzung von Online-Rollenspielen: Fortschritte in der klinischen Diagnostik .....	295
HOLGER GOHLKE Strukturbasierte Modellierung der molekularen Erkennung auf multiplen Skalen .....	311
<b>Philosophische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	329
FRANK LEINEN Mexiko 1810 – 1910 – 2010: Entwicklungen, Perspektiven, Problemfelder .....	333
SHINGO SHIMADA Zum Konzept von Natur im Japanischen – das Eigene und das Fremde. Eine Skizze.....	355
GERHARD SCHURZ Wie wahrscheinlich ist die Existenz Gottes? Kreationismus, Bayesianismus und das Abgrenzungsproblem .....	365
RICARDA BAUSCHKE-HARTUNG Liegt der Rheinschatz in Düsseldorf? .....	377



PETER INDEFREY	
Wie entsteht das gesprochene Wort? .....	391
HARTWIG HUMMEL	
Europa als Friedensprojekt: Der internationale Masterstudiengang <i>European Studies</i> an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	401
SUSANNE BRANDT und BEATE FIESELER	
Zum Projekt „Studierende ins Museum“ .....	411
GABRIELE GLOGER-TIPPELT	
Warum wir Bindung brauchen – Empirisches Wissen und einige Mythen	427
<b>Wirtschaftswissenschaftliche Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	445
NADINE MÜLLER und BERND GÜNTER (Dekan)	
Kunstvermittlung und Marketing für Kunst – ein interdisziplinäres Fachgebiet .....	449
<b>Gastbeitrag</b>	
CHRISTOPH INGENHOVEN	
Rede anlässlich der Eröffnungsfeier des Oeconomicum der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf am 30. November 2010 .....	463
RAIMUND SCHIRMEISTER	
Der MBA Gesundheitsmanagement als innovativer Weiterbildungsstudiengang .....	469
STEFAN SÜSS	
Fassaden, Mythen und Symbole? Wie Managementkonzepte eingesetzt und bewertet werden .....	481
JUSTUS HAUCAP	
Eingeschränkte Rationalität in der Wettbewerbsökonomie .....	495
HANS-THEO NORMANN	
Experimentelle Ökonomik für die Wettbewerbspolitik.....	509
RÜDIGER HAHN	
Corporate Responsibility in betriebswirtschaftlicher Diskussion – Kritische Reflexion und Begründungsgrundlagen unternehmerischer Gesellschaftsverantwortung .....	525
<b>Juristische Fakultät</b>	
<i>Dekanat</i> .....	541
RALPH ALEXANDER LORZ	
Die neue Blaupause für Europa Der Vertrag von Lissabon und seine wesentlichen Neuerungen.....	543

CHRISTIAN KERSTING Wettbewerb der Rechtskulturen: Der Kampf um das beste Recht.....	557
ANDREAS FEUERBORN, SUSANNE LEITNER und SUSANNE SCHILLBERG Fünf Jahre integrierter Grundstudienkurs Rechtswissenschaften Düsseldorf/Cergy-Pontoise – eine erfolgreiche Basis für den neuen deutsch-französischen Aufbaustudienkurs im Wirtschafts-, Arbeits- und Sozialrecht .....	583
JOHANNES DIETLEIN und FELIX B. HÜSKEN Spieterschutz im gewerblichen Automatenpiel Rechtsprobleme der Bauartzulassung neuartiger Geldspielgeräte .....	593
CHRISTIAN KERSTING Zur Zweckmäßigkeit eines Entflechtungsgesetzes .....	613
<b>Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.</b>	
OTHMAR KALTHOFF Gesellschaft von Freunden und Förderern der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf e. V.....	625
<b>Private Stiftungen und die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ESTHER BETZ Ziele und Arbeit der Anton-Betz-Stiftung der Rheinischen Post .....	631
<b>Forscherguppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ .....	637
<b>Sofja Kovalevskaja-Preisträger</b>	
PHILIPP ALEXANDER LANG Wie man virale Infektionen untersuchen kann.....	649
<b>Graduiertenausbildung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
AXEL GÖDECKE und URSULA KESSEN Strukturierte Promotion an der Medizinischen Fakultät: Die <i>Medical Re- search School Düsseldorf</i> .....	661
CHRISTIAN DUMPITAK, ANDREAS WEBER und CHRISTEL MARIAN Shaping the Future of Doctoral Training: iGRAD – Interdisciplinary Graduate and Research Academy Düsseldorf ..	671

SIGRUN WEGENER-FELDBRÜGGE, RÜDIGER SIMON und ANDREAS P. M. WEBER iGRAD-Plant – An International Graduate Program for Plant Science „The Dynamic Response of Plants to a Changing Environment“ .....	679
<b>Nachwuchsforschergruppen an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
M. BEURSKENS, S. KEUNEKE, M. MAHRT, I. PETERS, C. PUSCHMANN, A. TOKAR, T. VAN TREECK und K. WELLER Wissenschaft und Internet .....	693
<b>Ausgründungen aus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
CORD EBERSPÄCHER Kennen Sie Konfuzius? Über 300 Konfuzius-Institute verbreiten chinesische Kultur und Sprache weltweit – das Düsseldorfer Institut gehörte zu den ersten .....	705
<b>Ausstellungen</b>	
STEFANIE KNÖLL Narren – Masken – Karneval Forschungsprojekt und Ausstellung der Graphiksammlung „Mensch und Tod“ .....	721
<b>Geschichte der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ULRICH KOPPITZ, THORSTEN HALLING und JÖRG VÖGELE Geschichten und Geschichtswissenschaft: Zur Historiographie über die Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf .....	739
<b>Forum Kunst</b>	
STEFAN SCHWEIZER Gartenkunst als Städtebau Zur Konvergenz der Disziplinen im Diskurs um den sozialhygienischen Beitrag urbaner Grünanlagen 1890–1914 .....	759
<b>Chronik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf</b>	
ROLF WILLHARDT Chronik 2010 .....	783

## Prof. Dr. Dieter Häussinger



Dieter Häussinger wurde am 22. Juni 1951 in Nördlingen (Bayern) geboren. Von 1970 bis 1976 studierte er Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. 1976 wurde er zum Dr. med. promoviert und arbeitete von 1979 bis 1994 als Assistent/Oberarzt an der Medizinischen Universitätsklinik Freiburg im Breisgau.

1984 habilitierte er sich und erhielt die Venia Legendi für das Fach Innere Medizin. Von 1985 bis 1990 war er Heisenbergstipendiat, 1988 außerplanmäßiger Professor. Von 1991 bis 1994 hatte er die Schillingprofessur des Deutschen Stifterverbands inne. Er war Gastprofessor an den Universitäten Frankfurt und Siena.

1989 erhielt Dieter Häussinger den Thannhauser-Preis, 1991 den Gottfried-Wilhelm-Leibniz-Preis. Seit 1994 ist er ordentlicher Professor für Innere Medizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie.

1995 erhielt er den Ehrenpreis des Deutschen Druidenordens, 2001 wurde er Ehrenmitglied der Ungarischen Gesellschaft für Gastroenterologie und erhielt die Géza-Hetényi-Medaille. 2002 wurde ihm der Dr. Robert Pflieger-Forschungspreis verliehen.

Dieter Häussinger war von 1998 bis 2002 Dekan der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Von 2000 bis 2007 war er Mitglied des Wissenschaftsrates (Medizinausschuss). Von 1997 bis 2000 war er Mitglied des Senatsausschusses der Deutschen Forschungsgemeinschaft für Sonderforschungsbereiche; seit 2007 betreut er deutsch-israelische Projekte. Er ist seit 2002 Mitglied der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina und seit 2004 der Akademie der Wissenschaften und Künste NRW; Präsidiumsmitglied seit 2010. Seit 2010 ist er Senator der Wissenschaftsgemeinschaft Leibniz. Darüber hinaus ist er seit 2000 Sprecher des Sonderforschungsbereichs 575 „Experimentelle Hepatologie“ und seit 2008 der Klinischen Forschergruppe 217 „Hepatobiliärer Transport“.

Dieter Häussinger übt vielfältige Beirats- und Kuratoriumstätigkeiten aus, unter anderem am Max-Planck-Institut Dortmund, bei der Boehringer Ingelheim Stiftung, der Lucie-Bolte-Stiftung, der Ansmann Stiftung, bei den Dahlem Konferenzen, beim IZKF Erlangen sowie beim Deutschen Institut für Ernährungsforschung. Er erhielt zahlreiche Auszeichnungen, darunter der Eppendorf-Preis, der Windaus-Preis sowie der Heinrich-Wieland-Preis.

Seine Forschungsgebiete sind die Allgemeine Zell- und Molekularbiologie, die klinische und experimentelle Leberforschung sowie die Infektionsforschung.

## Prof. Dr. Ralf Kubitz



Ralf Kubitz, 1967 in Osterode geboren, studierte von 1989 bis 1996 Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Nach einem Forschungsaufenthalt an der Hebräischen Universität Jerusalem und einem Studienaufenthalt an der Medical School der University of Birmingham (England), promovierte er im Jahr 1992 am Physiologischen Institut der Universität Freiburg. Sein weiterer akademischer Lebensweg führte ihn nach Düsseldorf an die Heinrich-Heine-Universität,

wo er im Jahr 1996 seine Tätigkeit an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie (Prof. Dr. Dieter Häussinger) aufnahm. Im Jahr 2004 habilitierte sich Ralf Kubitz im Fachbereich Innere Medizin. Seit 2005 ist er Oberarzt an der Klinik für Gastroenterologie. Im Jahr 2009 wurde er zum Mitglied der Forschungskommission der Medizinischen Fakultät. Als Leiter der klinischen Forschergruppe 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ wurde er im Oktober 2010 zum W2-Professor für das Fach Hepatobiliäre Transportphysiologie ernannt.

# DIETER HÄUSSINGER und RALF KUBITZ

## Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“

Im Jahr 2009 wurden durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft die Klinische Forschergruppe KFO 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ eingerichtet und Mittel für die erste dreijährige Förderperiode bereitgestellt. Die Klinische Forschergruppe verstärkt den Forschungsschwerpunkt „Molekulare und klinische Hepatologie“ der Medizinischen Fakultät, der bislang wesentlich durch den Sonderforschungsbe- reich 575 „Experimentelle Hepatologie“ im Verbund mit anderen klinisch-hepatolo- gisch, zellbiologisch und immunologisch ausgerichteten Arbeitsgruppen und Projekten sowie dem Verbundprojekt „Virtuelle Leber“ getragen wird. Der Schwerpunkt „Hepa- tologie“ wurde von einer hochkarätigen, vom Ministerium für Innovation, Wissen- schaft und Forschung des Landes NRW zur Evaluation der Forschungsschwerpunkte an nordrhein-westfälischen Medizinischen Fakultäten eingesetzten Expertenkommissi- on als führender Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Fakultät der HHUD mit exzellenter Leistung benannt.<sup>1</sup> Eine Übersicht zu den klinischen und experimentellen Leberforschungsverbänden und Projekten findet sich in Abbildung 1.

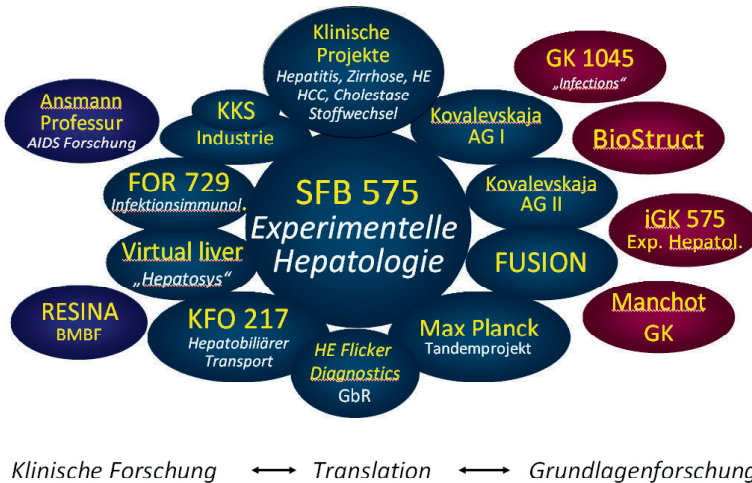


Abb. 1: Verbände der Leber- und Infektionsforschung, an denen die Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie beteiligt ist.

<sup>1</sup> Vgl. MIWFT (2006: 60).

Während sich der Sonderforschungsbereich 575, der BMBF-Verbund „Virtuelle Leber“ ebenso wie die hepatoimmunologisch-orientierten Humboldt-Arbeitsgruppen der beiden Kovalevskaya-Preisträger Karl-Sebastian und Philip Lang primär der Grundlagenforschung widmen, wird nun durch die neue Klinische Forschergruppe der Anwendungsbezug und die Translation im Rahmen des Forschungsschwerpunktes Hepatologie vorrangig bearbeitet.

Hepatobiliärer Transport umfasst die zellbiologischen Vorgänge, welche die Leberzellen in die Lage versetzen, Gallensäuren, Bilirubin, Toxine und andere endogene oder exogene Abfallstoffe aus dem Blut in die Leberzellen aufzunehmen, um sie dann in die Galle auszuscheiden. Durch grundlegende Arbeiten der Arbeitsgruppe in den 1990er Jahren wurde bereits die Endozytose von Transportproteinen als ein wichtiger Regulationsmechanismus postuliert<sup>2</sup> und schließlich in verschiedenen Modellen nachgewiesen<sup>3</sup>. Es gelang schließlich, die wesentlichen Signalwege, die den Prozess des Transportereins- und -ausbaus regulieren, aufzudecken<sup>4</sup>. An der Endozytose ist eine Reihe von spezifischen Transportproteinen beteiligt, die entweder in der sinusoidalen, das heißt der Blutseite zugewandten Membran, oder in der kanalikulären, dem Gallepol zugewandten Membran, lokalisiert sind. Diese Transportsysteme konnten in den letzten 20 Jahren molekular und genetisch charakterisiert werden. Angeborene (Mutationen) und erworbene Funktionseinschränkungen solcher Proteine führen zur gestörten Gallebildung und damit zu cholestatischen Erkrankungen. So beruht beispielsweise der Ikterus bei Virushepatitis auf einer Störung des hepatobiliären Transports von Bilirubin. Ziele der Klinischen Forschergruppe 217 „Hepatobiliärer Transport und Lebererkrankungen“ sind, durch ein vertieftes Verständnis der Pathophysiologie des hepatobiliären Transports neue Einblicke in das Krankheitsgeschehen bei cholestatischen Störungen zu gewinnen, routinetaugliche Diagnose- und Prognoseparameter sowie Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit Cholestase-assoziierten Lebererkrankungen zu entwickeln und ein attraktives Umfeld für Patienten-orientierte Forschung zu schaffen. Eine der zentralen Hypothesen dieser Forschergruppe ist, dass Transportstörungen nicht nur primäre Ursache von Lebererkrankungen sein können, sondern auch sekundär als Modulator den Verlauf vieler Lebererkrankungen entscheidend beeinflussen. Das innovative Potential wird dabei in der klinischen Erprobung systembiologischer Ansätze aus der Grundlagenforschung im Sinne einer individualisierten Medizin für Diagnostik und Therapie Cholestase-assoziiierter Lebererkrankungen sowie in der Translationsbeförderung durch enge Zusammenarbeit von klinisch, klinisch-theoretisch und grundlagenwissenschaftlich tätigen Forschern gesehen.

Defekte einzelner, am hepatobiliären Transport beteiligter Proteine sind die molekulare Grundlage einer Vielzahl von Lebererkrankungen. Dies gilt für seltene angeborene Störungen der Gallebildung, die oft bereits im Kindesalter eine Lebertransplantation erfordern. Sie betreffen aber auch häufig in der Bevölkerung vorhandene Genpolymorphismen, welche zur Entstehung von Leberschädigungen anderer Art prädisponieren

---

<sup>2</sup> Vgl. Hallbrucker *et al.* (1992: 593), Häussinger *et al.* (1992: 681), Häussinger *et al.* (1993: 355), Häussinger *et al.* (1994: 12) sowie Wettstein *et al.* (1990: 251).

<sup>3</sup> Vgl. Dombrowski *et al.* (2000: 183), Häussinger *et al.* (2000: 307), Kubitz *et al.* (1997: 1438), Kubitz *et al.* (1999: 585) sowie Schmitt *et al.* (2000: 487).

<sup>4</sup> Häussinger *et al.* (2003: 1476).

oder diese aggravierern. Beispielsweise prädisponiert der homozygote Austausch der Aminosäure Valin gegen Alanin in Position 444 (sogenannter V444A Polymorphismus) in der Gallensalzexportpumpe BSEP zur Entwicklung medikamentöser Leberschäden<sup>5</sup> und reduziert bei Patienten mit chronischer Hepatitis C den Therapieerfolg einer Standardtherapie mit PegInterferon/Ribavirin von 60 auf 30 Prozent.

Vor dem Hintergrund unserer seit über 20 Jahren stattfindenden Grundlagen-Forschungsarbeiten zu Physiologie und Regulation des hepatobiliären Transports in der Leber, wurde vor drei Jahren das sogenannte Cholestaselabor an der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie aufgebaut, welches sich auf die Diagnostik seltener Störungen des hepatobiliären Transports spezialisiert hat und mittlerweile weltweit konsultiert wird. Im Rahmen der dort durchgeführten Untersuchungen an aus verschiedenen Ländern eingesandtem Probenmaterial gelang es, eine Vielzahl neuer Mutationen, aber auch neue Erkrankungen zu entdecken. So konnte nicht nur eine neue Unterform der benignen rekurrenten intraheptischen Cholestase beschrieben werden, sondern auch eine bislang unbekannte Erkrankung, nämlich die sogenannte Autoimmun-BSEP-Defizienz.<sup>6</sup> Bei dieser Erkrankung kommt der Gallensäuretransport durch die Wirkung von Antikörpern, die gegen die Gallensäuren-Transport-ATPase BSEP gerichtet sind, weitgehend zum Erliegen. Die Erkrankung ist fatal, imponiert klinisch wie eine familiäre progressive intrahepatische Cholestase Typ 2 (PFIC-2) und ist selbst durch Lebertransplantation nicht zu heilen, da diese Antikörper umgehend die Funktion der Gallensalzpumpe BSEP blockieren (Abb. 2). Durch den resultierenden Ausscheidungsdefekt reichern sich Gallensäuren dann in der Leberzelle an und induzieren den apoptotischen Zelltod. Die hierzu führenden komplexen Signalschritte wurden in einer Serie international beachteter Publikationen aus dem SFB 575 bereits im Vorfeld erarbeitet.<sup>7</sup> Darüber hinaus konnten inzwischen 16 neue Mutationen im Gen der Gallensalzexportpumpe BSEP von uns nachgewiesen und beschrieben werden (Abb. 3).<sup>8</sup> Die Aufdeckung weiterer Genpolymorphismen von am hepatobiliären Transport beteiligten Proteinen, die Analyse ihrer Struktur-Funktionsbeziehung und ihre Rolle als Krankheitsmodulator steht im Vordergrund der Arbeit der Klinischen Forschergruppe. Die Arbeiten werden ergänzt durch die Analytik gallensalzinduzierter Immunmodulation und Untersuchungen der Funktion von Gallensäuren als Signalgeber in extrahepatischen Organen. Bei dieser Signalvermittlung spielen nicht nur nukleäre Rezeptoren, wie FXR als Regulator der Genexpression eine Rolle,<sup>9</sup> sondern auch der kürzlich entdeckte membranständige Gallensäure-Rezeptor TGR5. Dieser Rezeptor wird interessanterweise nicht auf Leberparenchymzellen exprimiert, sondern auf Sinusendothelzellen<sup>10</sup>, Gallenwegsepithelien<sup>11</sup> und Lebermakrophagen (Kupfferzellen)<sup>12</sup>. In den Kupfferzellen kontrolliert TGR5 die Zytokinsynthese und vermittelt Schutz vor gallen-

---

<sup>5</sup> Vgl. Lang *et al.* (2007: 47).

<sup>6</sup> Vgl. Keitel *et al.* (2009a: 510).

<sup>7</sup> Vgl. Eberle *et al.* (2007: 719), Reinehr *et al.* (2005: 2009), Reinehr *et al.* (2004: 1540) sowie Reinehr *et al.* (2003: 839).

<sup>8</sup> Vgl. Kubitz *et al.* (2010, im Druck).

<sup>9</sup> Vgl. Wang *et al.* (1999: 543).

<sup>10</sup> Vgl. Keitel *et al.* (2007: 695).

<sup>11</sup> Vgl. Keitel *et al.* (2009b: 861).

<sup>12</sup> Vgl. Keitel *et al.* (2008: 78).

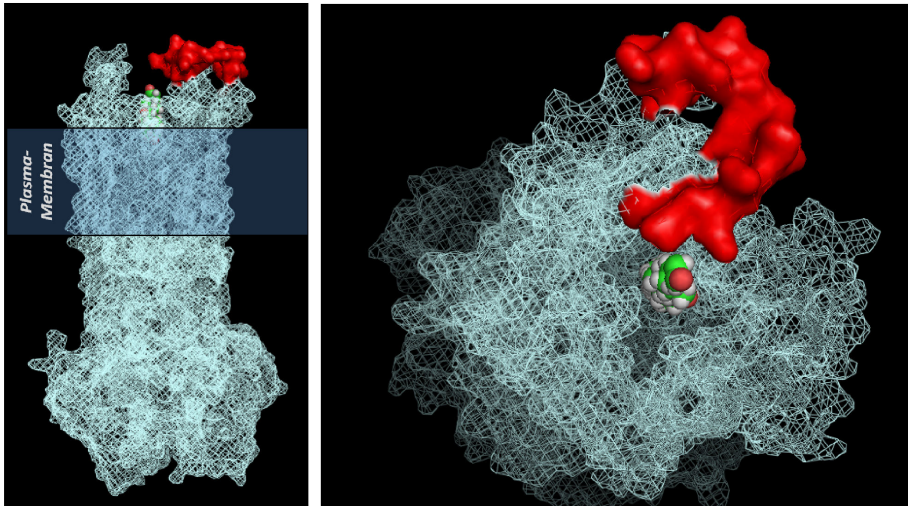


Abb. 2: Autoimmun-BSEP-Defizienz. Modell von BSEP (*bile salt export pump*) mit Epitop (rot), gegen das der BSEP-Antikörper gerichtet ist. Die funktionelle Hemmung erklärt sich aufgrund der Lokalisation der Antikörperbindungsstelle direkt über der Kanalpore (in der Mitte ein Gallensalz-molekül). Linkes Bild: Seitansicht; rechtes Bild: Aufsicht (vgl. Keitel *et al.*, *Hepatology*, 2009a).

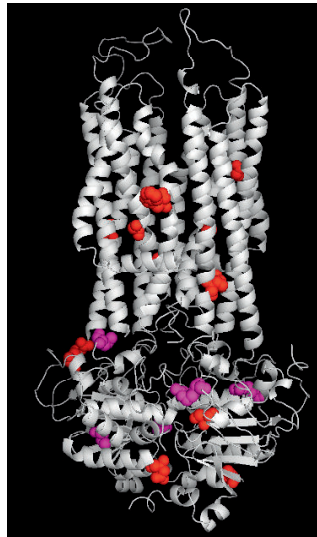


Abb. 3: Mutationen der Gallensalzexportpumpe BSEP (*ABCB11*), die zu einer cholestatischen Lebererkrankung führen. Die rot dargestellten Mutationen sind neue, im Cholestaselabor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie entdeckte Missense-Mutationen. Bekannte und neue Nonsense- beziehungsweise Frame-Shift-Mutationen, die im Cholestase-Labor nachgewiesen wurden, sind in Magenta dargestellt (Kubitz und Häussinger, unveröffentlicht).



salz-induzierter Apoptose in Sinusendothelzellen. In Cholangiozyten wirkt TGR5, der zum Teil an den Spitzen von Zilien lokalisiert ist,<sup>13</sup> als Gallensalzsensor, dessen Aktivierung die Bikarbonatsekretion in die Galle steigert. Gleichzeitig schützt TGR5 Gallenwegsepithelien vor Gallensalz-induzierter Apoptose. Es gelang unseren Arbeitsgruppen auch, zu zeigen, dass TGR5 bei Gallenwegskarzinomen überexprimiert wird, sodass hier ein neues Therapie-Target für diese gefürchtete Karzinom-Entität gefunden wurde. Mutationen im TGR5-Gen konnten in Zusammenarbeit mit norwegischen Partnern mit der bislang ätiologisch unklaren primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) assoziiert werden.<sup>14</sup> Die hier gefundenen Mutationen führten zur Funktionseinschränkung beziehungsweise zum Funktionsverlust von TGR5, was darauf hinweist, dass diese Mutationen zumindest bei einer Subgruppe von PSC-Patienten eine ursächliche Rolle spielt.

Völlig neue Aspekte lieferte die Entdeckung, dass TGR5 auch außerhalb der Leber exprimiert wird. Überraschenderweise greifen Gallensäuren hier in Stoffwechselregulationsprozesse ein, welche Insulinsekretion und Energieverbrauch steuern.<sup>15</sup> TGR5-Agonisten werden seither als Therapeutika für Adipositas und Diabetes entwickelt.<sup>16</sup> Eigene Untersuchungen zeigten auch, dass TGR5 im Gehirn in Astrozyten, Neuronen und Mikroglia exprimiert wird.<sup>17</sup> Da Gallensäuren im Gehirn allenfalls in sehr geringer Konzentration vorkommen, wurde nach neuen Steroidliganden für diesen Rezeptor gesucht. Die Analyse potentieller Liganden zeigte, dass TGR5 im Gehirn als Neurosteroidrezeptor wirkt, der auch in Synapsen vorgefunden wird (Abb. 4). Der Rezeptor scheint bei hepatischer Enzephalopathie eine wichtige Rolle zu spielen, da er im menschlichen Gehirn bei dieser Zirrhosekomplikation auf circa 20 Prozent des Ausgangsniveaus herunter reguliert wird.

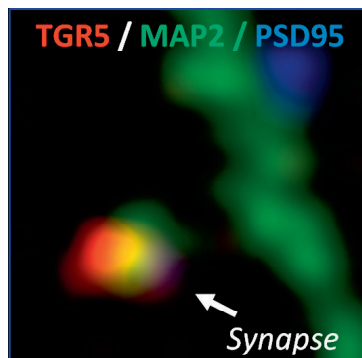


Abb. 4: Der Gallensalzrezeptor TGR5 ist in Synapsen des Nervensystems lokalisiert und dient dort als Neurosteroidrezeptor. PSD-95 = Marker der postsynaptischen Membran; MAP2 = Microtubule-associated protein 2 (Görg, Keitel und Häussinger, unveröffentlicht).

<sup>13</sup> Vgl. Keitel *et al.* (2010b: 785).

<sup>14</sup> Vgl. Hov *et al.* (2010: 5).

<sup>15</sup> Vgl. Thomas *et al.* (2009: 167).

<sup>16</sup> Vgl. Herbert *et al.* (2010: 5718).

<sup>17</sup> Vgl. Keitel *et al.* (2010a: 1794).

Weitere Fragestellungen, welche in der KFO 217 bearbeitet werden, betreffen die Aufklärung der Pathogenese des Cholestase-assoziierten Pruritus und die Entwicklung sogenannter Toponomics-Strategien zur automatisierten Erfassung azinärer und subzellulärer Lokalisationen von Transportproteinen in humanen Leberschnitten. Andere Arbeitsbereiche beschäftigen sich mit der Charakterisierung molekularer Mechanismen, der Entwicklung therapeutischer Strategien bei postoperativer Cholestase und der Analyse der Gallensalz-induzierter Interferonresistenz. Der Klinischen Forschergruppe wurden sieben Teilprojekte zuzüglich zweier Plattformprojekte bewilligt. Beteiligt sind neben der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie auch die Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie, die Klinik für Anästhesiologie, die Hautklinik, die Kinderklinik, das Institut für Biochemie und die Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, das Fraunhofer Institut für angewandte Informationstechnik St. Augustin und das Biologisch-Medizinische Forschungszentrum (BMFZ). Die in der Forschergruppe angesiedelten Teilprojekte beschäftigen sich mit Mutationen hepatobiliärer Transporter als Modulatoren von Lebererkrankungen, der Toponomie-Diagnostik bei cholestatischen Lebererkrankungen mit quantitativen Strukturaktivitätsanalysen hepatobiliärer Transportsysteme und deren pharmakologischer Beeinflussbarkeit. Sie untersuchen auch die Bedeutung des Gallensalzrezeptors TGR5 bei Lebererkrankungen und den Einfluss von Gallensäuren auf die angeborene Immunität. Weitere Projekte beschäftigen sich mit dem Mechanismus des hepatisch bedingten Pruritus sowie den Molekularmechanismen und therapeutischen Strategien bei postoperativer Cholestase.

Es ist zu hoffen, dass durch die im Rahmen der Klinischen Forschergruppe durchgeführten Arbeiten unser Verständnis zur Wirkung der Gallensäuren zunimmt, da es sich abzeichnet, dass diese auch Signalfunktionen für viele extrahepatische Organe und Regelmechanismen haben und so zum Beispiel Körpergewicht und Glukose-Homöostase stark beeinflussen.

## Literatur

- DOMBROWSKI, F., R. KUBITZ, A. CHITTATTU, M. WETTSTEIN, N. SAHA und D. HÄUSSINGER (2000). „Electron-microscopic demonstration of multidrug resistance protein 2 (Mrp2) retrieval from the canalicular membrane in response to hyperosmolarity and lipopolysaccharide“, *Biochemical Journal* 348, 183–188.
- EBERLE, A., R. REINEHR, S. BECKER, V. KEITEL und D. HÄUSSINGER (2007). „CD95 tyrosine phosphorylation is required for CD95 oligomerization“, *Apoptosis*. 12, 719–729.
- HALLBRUCKER, C., F. LANG, W. GEROK und D. HÄUSSINGER (1992). „Cell swelling increases bile flow and taurocholate excretion into bile in isolated perfused rat liver“, *Biochemical Journal* 281, 593–595.
- HÄUSSINGER, D., C. HALLBRUCKER, N. SAHA, F. LANG und W. GEROK (1992). „Cell volume and bile acid excretion“, *Biochemical Journal* 288, 681–689.
- HÄUSSINGER, D., N. SAHA, C. HALLBRUCKER, F. LANG und W. GEROK (1993). „Involvement of microtubules in the swelling-induced stimulation of transcellular taurocholate transport in perfused rat liver“, *Biochemical Journal* 291, 355–360.
- HÄUSSINGER, D., B. STOLL, S. VOM DAHL, P. A. THEODOROPOULOS, E. MARKOGIANNAKIS, A. GRAVANIS, F. LANG und C. STOURNARAS (1994). „Effect of hepatocyte swelling on microtubule stability and tubulin mRNA levels“, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 72, 12–19.

- HÄUSSINGER, D., M. SCHMITT, O. WEIERGRÄBER und R. KUBITZ (2000). „Short-term regulation of canalicular transport“, *Seminars in Liver Diseases* 20, 307–321.
- HÄUSSINGER, D., A.K. KURZ, M. WETTSTEIN, D. GRAF, S. VOM DAHL und F. SCHLISS (2003). „Involvement of integrins and Src in tauroursodeoxycholate-induced and swelling-induced cholestasis“, *Gastroenterology* 124, 1476–1487.
- HERBERT, M. R., D. L. SIEGEL, L. STASZEWSKI, C. CAYANAN, U. BANERJEE, S. DHAMIJA, J. ANDERSON, A. FAN, L. WANG, P. RIX, A. K. SHIAU, T. S. RAO, S. A. NOBLE, R. A. HEYMAN, E. BISCHOFF, M. GUHA, A. KABAKIBI und A. B. PINKERTON (2010). „Synthesis and SAR of 2-aryl-3-aminomethylquinolines as agonists of the bile acid receptor TGR5“, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20, 5718–5721.
- HOV, J. R., V. KEITEL, J. K. LAERDAHL, L. SPOMER, E. ELLINGHAUS, A. ELSHARAWY, E. MELUM, K. M. BOBERG, T. MANKE, T. BALSCHUN, C. SCHRAMM, A. BERGQUIST, T. WEISMULLER, D. GOTTHARDT, C. RUST, L. HENCKAERTS, C. M. ONNIE, R. K. WEERSMA, M. STERNECK, A. TEUFEL, H. RUNZ, A. STIEHL, C. Y. PONSIOEN, C. WIJMENGA, M. H. VATN, P. C. STOKKERS, S. VERMEIRE, C. G. MATHEW, B. A. LIE, U. BEUERS, M. P. MANNS, S. SCHREIBER, E. SCHRUMPF, D. HÄUSSINGER, A. FRANKE und T. H. KARLSEN (2010). „Mutational characterization of the bile acid receptor TGR5 in primary sclerosing cholangitis“, *PLoS.One* 5.
- KEITEL, V., R. REINEHR, P. GATSIOS, C. RUPPRECHT, B. GÖRG, O. SELBACH, D. HÄUSSINGER und R. KUBITZ (2007). „The G-protein coupled bile salt receptor TGR5 is expressed in liver sinusoidal endothelial cells“, *Hepatology* 45, 695–704.
- KEITEL, V., M. DONNER, S. WINANDY, R. KUBITZ und D. HÄUSSINGER (2008). „Expression and function of the bile acid receptor TGR5 in Kupffer cells“, *Biochemical and Biophysical Research Communications* 372, 78–84.
- KEITEL, V., M. BURDELSKI, Z. VOJNISEK, L. SCHMITT, D. HÄUSSINGER und R. KUBITZ (2009a). „De novo bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: a novel mechanism of cholestasis“, *Hepatology* 50, 510–517.
- KEITEL, V., K. CUPISTI, C. ULLMER, W. T. KNOEFEL, R. KUBITZ und D. HÄUSSINGER (2009b). „The membrane-bound bile acid receptor TGR5 is localized in the epithelium of human gall-bladders“, *Hepatology* 50, 861–870.
- KEITEL, V., B. GÖRG, H. J. BIDMON, I. ZEMTSOVA, L. SPOMER, K. ZILLES und D. HÄUSSINGER (2010a). „The bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) acts as a neurosteroid receptor in brain“, *Glia* 58, 1794–1805.
- KEITEL, V., C. ULLMER und D. HÄUSSINGER (2010b). „The membrane-bound bile acid receptor TGR5 (Gpbar-1) is localized in the primary cilium of cholangiocytes“, *Biological Chemistry* 391, 785–789.
- KUBITZ, R., D. D'URSO, D. KEPPLER und D. HÄUSSINGER (1997). „Osmodependent dynamic localization of the multidrug resistance protein 2 in the rat hepatocyte canalicular membrane“, *Gastroenterology* 113, 1438–1442.
- KUBITZ, R., U. WARSKULAT, M. SCHMITT und D. HÄUSSINGER (1999). „Dexamethasone- and osmolarity-dependent expression of the multidrug-resistance protein 2 in cultured rat hepatocytes“, *Biochemical Journal* 340, 585–591.
- KUBITZ, R., C. BRINKMEYER, A. SAGIR, D. HEREBIAN und D. HÄUSSINGER (2010, im Druck). „Genetic variants of the bile salt export pump: inducers and modifiers of liver diseases“, in: D. HÄUSSINGER, U. BEUERS, A. STIEHL und M. TRAUNER (Hrsg.). *Bile acid as metabolic integrators*. Basel.
- LANG, C., Y. MEIER, B. STIEGER, U. BEUERS, T. LANG, R. KERB, G. A. KULLAK-UBLUCK, P. J. MEIER und C. PAULI-MAGNUS (2007). „Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury“, *Pharmacogenetics and Genomics* 17, 47–60.

- MIWFT NORDRHEIN-WESTFALEN (2006). *Hochschulmedizin in Nordrhein-Westfalen. Analysen, Bewertungen und Empfehlungen. Bericht der Expertenkommission Hochschulmedizin*. Düsseldorf.
- REINEHR, R., D. GRAF und D. HÄUSSINGER (2003). „Bile salt-induced hepatocyte apoptosis involves epidermal growth factor receptor-dependent CD95 tyrosine phosphorylation“, *Gastroenterology* 125, 839–853.
- REINEHR, R., S. BECKER, M. WETTSTEIN und D. HÄUSSINGER (2004). „Involvement of the Src family kinase yes in bile salt-induced apoptosis“, *Gastroenterology* 127, 1540–1557.
- REINEHR, R., S. BECKER, V. KEITEL, A. EBERLE, S. GREYER-BECK und D. HÄUSSINGER (2005). „Bile salt-induced apoptosis involves NADPH oxidase isoform activation“, *Gastroenterology* 129, 2009–2031.
- SCHMITT, M., R. KUBITZ, M. WETTSTEIN, S. VOM DAHL und D. HÄUSSINGER (2000). „Retrieval of the mrp2 gene encoded conjugate export pump from the canalicular membrane contributes to cholestasis induced by tert-butyl hydroperoxide and chloro-dinitrobenzene“, *Biological Chemistry* 381, 487–495.
- THOMAS, C., A. GIOIELLO, L. NORIEGA, A. STREHLE, J. OURY, G. RIZZO, A. MACCHIARULO, H. YAMAMOTO, C. MATAKI, M. PRUZANSKI, R. PELLICCIARI, J. AUWERX und K. SCHOONJANS (2009). „TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis“, *Cell Metabolism* 10, 167–177.
- WANG, H., J. CHEN, K. HOLLISTER, L. C. SOWERS und B. M. FORMAN (1999). „Endogenous bile acids are ligands for the nuclear receptor FXR/BAR“, *Molecular Cell* 3, 543–553.
- WETTSTEIN, M., W. GEROK und D. HÄUSSINGER (1990). „Characteristics of sinusoidal uptake and biliary excretion of cysteinyl leukotrienes in perfused rat liver“, *European Journal of Biochemistry*. 191, 251–255.



ISBN 978-3-940671-71-4



9 783940 671714