



## Institut für Molekulare Zellbiologie

**Direktor:** Prof. Dr. Reinhard Wetzker

**Adresse:** Institut für Molekulare Zellbiologie, Zentrum für Molekulare Biomedizin  
Drackendorfer Str. 1  
07747 Jena  
E-Mail: Reinhard.Wetzker@uni-jena.de  
Internet: <http://www.uni-jena.de/med/zbio>

### Forschungsprojekte

**Forschungsthema:** **Function and regulation of the tumour suppressor DEP-1**

**Projektleiter/in:** Prof. Dr. Frank-D. Böhmer

**Mitarbeiter/innen:** Dr. Luchezar Karagyozov

**Schlagwörter:** Protein-Tyrosinphosphatase, Tumor-Suppressor, Tumorforschung, Kolonkarzinom

**Kurzbeschreibung:** Density-enhanced phosphatase (DEP-1) reguliert Proliferation und Migration von Zellen negativ. In Zellkulturen hoher Zelldichte ist DEP-1 stark, in Kulturen geringer Dichte nur schwach exprimiert. Die molekularen Ursachen dafür sind unbekannt. Es kann jedoch vermutet werden, dass die Expression von DEP-1 ein wichtiger „Schalter“ für die Zellproliferation und Migration ist. Wir untersuchen deshalb die Expressionsregulation von DEP-1 in Kolon-Epithelzellen und die funktionellen Konsequenzen von hohen und niedrigen DEP-1 Spiegel.

**Förderung durch /**

**Kennziffer:** DFG; SFB 604, Teilprojekt A1

**Laufzeit:** 2002-2008

**Forschungsthema:** **Functional pattern of phosphoinositide 3-kinase  $\gamma$  (PI3K $\gamma$ )**

**Projektleiter/in:** Prof. Dr. Reinhard Wetzker



*Mitarbeiter/innen:* Dr. Michael Grün  
*Schlagwörter:* Signalprotein, Nervensystem, Proliferation, Differenzierung  
*Kurzbeschreibung:* Das Signalprotein Phosphoinositid 3-Kinase (PI3K) erfüllt wesentliche Funktionen als intrazellulärer Mediator des Immunsystems. Vorläufige Daten weisen auf eine bisher unbekannte regulatorische Funktion von PI3K im Nervensystem. Das vorliegende Projekt widmet sich Untersuchungen der Rolle des Signalproteins im neuronalen System PI3K-defizienter Mäuse und in transgenen Tieren, die spezifische Mutanten des Proteins exprimieren.

*Förderung durch /*  
*Kennziffer:* DFG; SFB 604, Teilprojekt A8  
*Laufzeit:* 2002-2008

**Forschungsthema:**

**Kinase inhibitors and the role of PTPs for Flt3 signaling**

*Projektleiter/in:* Prof. Dr. Frank-D. Böhmer  
*Mitarbeiter/innen:* Andrea Uecker, Dirk Schmidt-Arras  
*Schlagwörter:* FLT3, Tyrosinkinase, Akute Myeloische Leukämie, Reifung von Rezeptortyrosinkinasen  
*Kurzbeschreibung:* Die Rezeptortyrosinkinase FLT3 ist bei ca. 30% der Patienten mit Akuter Myeloischer Leukämie (AML) mutiert, was zu einer konstitutiven Aktivität führt. Wir untersuchen Hemmstoffe der FLT3-Tyrosinkinase, die potentiell zur Behandlung von AML eingesetzt werden können. Zumindest einige FLT3-Mutationen bewirken eine intrazelluläre Lokalisation der RTK, die mit der Tyrosinphosphorylierung zusammenhängt. Dieses, bisher nicht bekannte Wechselspiel von Tyrosinphosphorylierung und RTK-Reifung könnte für die FLT3-abhängige Zelltransformation wichtig sein und wird deshalb intensiv untersucht.

*Förderung durch /*  
*Kennziffer:* Deutsche Krebshilfe  
*Laufzeit:* 2005-2008

**Forschungsthema:****PI3 Kinase  $\gamma$  als Zielmolekül zur Therapie des Neuroblastoms**

- Projektleiter/in:* Prof. Dr. Reinhard Wetzker
- Mitarbeiter/innen:* Christian König
- Schlagwörter:* Neuroblastom, Tumor, Signalprotein, PI3K
- Kurzbeschreibung:* Das Neuroblastom (NB) ist ein im Kindesalter häufig auftretender solider Tumor. Phosphoinositid-3-Kinasen (PI3K) sind wichtige Signalübertragungsmoleküle der Zelle, die antiapoptotische und proliferationsfördernde Eigenschaften besitzen. Insbesondere die gamma-Isoform dieser Enzymfamilie (PI3K $\gamma$ ) ist darüber hinaus an der Kontrolle migratorischer Prozesse verschiedener Zellen beteiligt. Vorläufige Daten deuten auf eine kausale Beziehung zwischen der Expression von PI3K $\gamma$  und den Funktionen Proliferation, Überleben und Migration von NB-Zellen hin. Das Projekt soll die Rolle der PI3K $\gamma$  bei der Pathogenese des NB näher charakterisieren und klären, ob PI3K als Zielmolekül für die Neuroblastomtherapie geeignet ist.
- Förderung durch /*
- Kennziffer:* Deutsche Krebshilfe
- Laufzeit:* 2005-2008

**Forschungsthema:****Alleviation of Chronic Inflammatory Diseases -Targeting of Phosphoinositide 3-kinases (ACID)**

- Projektleiter/in:* Prof. Dr. Reinhard Wetzker
- Mitarbeiter/innen:* Dr. Tzvetanka Bondeva, Qing Chang
- Schlagwörter:* Entzündung, Rheuma, Asthma, Wirkstoffentwicklung, PI3K
- Kurzbeschreibung:* Phosphoinositid 3-Kinasen sind wesentliche Mediatoren von inflammatorischen Reaktionen des Immunsystems. Das Verbundprojekt ACID widmet sich der Charakterisierung der Funktionen der PI3K - Spezies  $\gamma$  und  $\delta$  im Immunsystem und



der Entwicklung von spezifischen Inhibitoren mit dem Ziel, neue Wirkstoffe zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, wie Rheuma, Asthma und Allergien zu schaffen.

*Förderung durch /*

*Kennziffer:* EU

*Laufzeit:* 2001-2004

### **Publikationen der Einrichtung im Berichtszeitraum 2004 und 2005**

#### **Wetzker R, Rommel C**

Phosphoinositide 3-Kinases as Targets for Therapeutic Intervention. *Current Pharmaceutical Design*. 10 (2004), 1915-1922

#### **Leblanc C, Barbot C, Henaff M, Bondeva T, Wetzker R, Mironneau C, Macrez N**

Regulation of vascular L-type Ca<sup>2+</sup> channels by phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphatae. *Circul. Res*. 95 (2004), 300-7

#### **Patrucco E, Notte A, Barberis L, Selvetella G, Maffei A, Brancaccio M, Marengo S, Russo G, Azzolino O, Rybalkin S, Silengo L, Altruda F, Wetzker R, Wymann MP, Lembo G, Hirsch E**

PI3K $\gamma$  modulates the cardiac response to chronic pressure overload by distinct kinase-dependent and independent effects. *Cell*. 118 (2004), 375-87

#### **Pietrucha R, Rubio I, Wymann MP, Wetzker R**

Phosphoinositide 3-kinase  $\gamma$  mediates Jun kinase activation via its lipid-kinase activity. *Adv. Enzyme Reg*. 44 (2004), 299-308

#### **Rubio I, Pusch R, Wetzker R**

Quantification of absolute Ras-GDP/GTP levels by HPLC separation of Ras-bound <sup>32</sup>P-labelled nucleotides. *J. Biochem. Biophys. Methods* 58 (2004), 111-117

#### **Scholl S, Kirsch C, Böhmer FD, Klinger R**

Signal transduction of c-Kit receptor tyrosine kinase in CHRF myeloid leukemia cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 130 (2004), 711-8

#### **Schmidt-Arras D, Schwäble J, Böhmer FD, Serve H**

Flt 3 Receptor Tyrosine Kinase as a Drug Target in Leukemia. *Current Pharmaceutical Design*. 10 (2004), 1867-1883

#### **Frank C, Burkhardt C, Imhof D, Ringel J, Zschörnig O, Wieligmann K, Zacharias M, Böhmer F-D**

Effective Dephosphorylation of Src Substrates by SHP-1. *J. Biol. Chem.* 279 (2004), 11375-11383

#### **Persson C, Sävenhed C, Bourdeau A, Tremblay MJ, Markova B, Böhmer FD, Haj FG, Neel BG, Elson A, Heldin CH, Rönstrand L, Östman A, Hellberg C**



Site - selective regulation of PDGF -receptor tyrosine phosphorylation by TC-PTP. *Mol. Cell Biol.* 24 (2004), 2190-201

**Biskup C, Böhmer SA, Pusch R, Kelbauskas L, Gorshokov A, Majoul I, Lindenau J, Benndorf K, Böhmer FD**

Visualization of SHP-1-target interaction. *J. Cell Sci.* 117 (2004), 5165-78

**Gulati P, Markova B, Göttlicher M, Böhmer FD, Herrlich P**

UVA inactivates protein tyrosine phosphatases by calpain-mediated degradation. *EMBO Rep.* 5 (2004), 812-7

**Heller R, Hecker M, Thiele J, Werner-Felmayer G, Werner ER**

Alpha-tocopherol amplifies phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at serine 1177 and its short-chain derivative trolox stabilizes tetrahydrobiopterin. *Free Radic. Biol. Med.* 37 (2004), 620-31

**Marsche G, Heller R, Nuzzkowski A, Fauler G, Kovacevic A, Graier W, Sattler W, Malle E**

2-Chlorohexadecanal, derived from hypochlorite-modified high-density lipoprotein-associated plasmalogen is a natural inhibitor of endothelial nitric oxide biosynthesis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24 (2004), 2302-2306

**Heller R, Werner-Felmayer G, Werner ER**

Tocopherol and endothelial NO synthesis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1031 (2004), 74-85

**Campo N, Tjalsma H, Buist G, Stepniak D, Meijer M, Veenhuis M, Westermann M, Müller J, Bron S, Kok J, Kuipers OP, Jongbloed JDH**

Subcellular Sites for Bacterial Protein Export. *Mol. Microbiol.* 53 (2004), 1583-1599

**Gerlach R, Pop O, Müller J**

Tat-dependent export, of *E. coli* phytase AppA by using the PhoD-specific transport system of *Bacillus subtilis*. *J. Basic Microbiol.* 44 (2004), 351-359

**Markova B, Gulati P, Herrlich PA, Böhmer FD**

Investigation of protein-tyrosine phosphatases by in-gel assays. *Methods.* 35 (2005), 22-7

**Kappert K, Peters KG, Böhmer FD, Östman A**

Tyrosine phosphatases in vessel wall signaling. *Cardiovasc. Res.* 65 (2005), 587-98

**Imhof D, Wieligmann K, Hampel K, Nothmann D, Zoda MS, Schmidt-Arras D, Zacharias M, Böhmer FD, Reissmann S**

Design and biological evaluation of linear and cyclic phosphopeptide ligands of the N-terminal SH2 domain of protein tyrosine phosphatase SHP-1. *J. Med. Chem.* 48 (2005), 1528-39

**Grün K, Markova B, Böhmer FD, Berndt A, Kosmehl H, Leipner C**

Elevated expression of PDGF-C in coxsackievirus B3-induced chronic myocarditis. *Eur. Heart J.* 27 (2005), 728-39



**Schmidt-Arras DE, Böhmer A, Markova B, Choudhary C, Serve H, Böhmer FD**  
Tyrosine phosphorylation regulates maturation of receptor tyrosine kinases. *Mol. Cell Biol.* 25 (2005), 3690-703

**Imhof D, Nothmann D, Zoda MS, Hampel K, Wegert J, Böhmer FD, Reissmann S**  
Synthesis of linear and cyclic phosphopeptides as ligands for the N-terminal SH2-domain of protein tyrosine phosphatase SHP-1. *J. Pept. Sci.* 11 (2005), 390-400

**Pool-Zobel B, Veeriah S, Bohmer FD**  
Modulation of xenobiotic metabolising enzymes by anticarcinogens-focus on glutathione S-transferases and their role as targets of dietary chemoprevention in colorectal carcinogenesis. *Mutat. Res.* 591 (2005), 74-92

**Rubio I**  
Use of the Ras binding domain of c-Raf for biochemical and live-cell analysis of Ras activation. *Biochem. Soc. Trans.* 33 (2005), 662-3

**Richter P, Bohmer FD, Hindermann W, Borsi L, Hyckel P, Schleier P, Katenkamp D, Kosmehl H, Berndt A**  
Analysis of activated EGFR signalling pathways and their relation to laminin-5 gamma2 chain expression in oral squamous cell carcinoma (OSCC). *Histochem. Cell Biol.* 124 (2005), 151-60

### Auszeichnungen:

#### 2005:

- Prof. R. Wetzker Finalist des Descartes Forschungspreises der Europäischen Union