
BERNHARD NOCHT INSTITUTE FOR TROPICAL MEDICINE

BERNHARD-NOCHT-INSTITUT FÜR TROPENMEDIZIN



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT
FÜR TROPENMEDIZIN

Scientific Report 2006/2007 Tätigkeitsbericht 2006/2007



**Member of the Leibniz Association
Ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft**

Table of Contents / Inhaltsverzeichnis

Beiträge in deutscher Sprache sind in Blau gesetzt

| | Page/Seite |
|---|------------|
| General Information / Allgemeines | 4 |
| Management/Institutsleitung | 5 |
| Board of Trustees/Kuratorium | 6 |
| Scientific Advisory Board/Wissenschaftlicher Beirat | 7 |
| Introduction | 9 |
| Vorwort | 15 |
| Parasitology Section/Sektion Parasitologie | 23 |
| Chairman's summary | 24 |
| Zusammenfassung des Sprechers | 25 |
| Staff Parasitology/Arbeitsgruppen und Mitarbeiter der Sektion | 26 |
| The influence of sexual hormones on the development of amoebic liver abscess | 28 |
| Primary structure and expression of proteolytic enzymes of <i>Entamoeba histolytica</i> | 30 |
| Identification of an encystation-specific cysteine peptidase of <i>Entamoeba invadens</i> | 32 |
| Vitamin B biosynthesis in the human malaria parasite | 34 |
| Antimony Resistance in <i>Leishmania braziliensis</i> | 36 |
| Development of <i>Plasmodium</i> parasites in hepatocytes | 38 |
| Right time, right place: Requirements for protein transport to the secretory organelles of the malaria parasite .. | 40 |
| Medical Microbiology Section/Sektion Medizinische Mikrobiologie | 43 |
| Chairman's summary | 44 |
| Zusammenfassung des Sprechers | 46 |
| Staff Medical Microbiology Section/Arbeitsgruppen und Mitarbeiter der Sektion | 48 |
| Ligation of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) prevents the development of experimental cerebral malaria .. | 52 |
| Modulation of the immune system by Siglecs during a <i>Trypanosoma cruzi</i> infection | 54 |
| CD83: a regulator of lymphocyte maturation, function and homeostasis | 56 |
| Dendritic cells and lymphangiogenesis in cutaneous leishmaniasis | 58 |
| Development of a reliable PCR protocol for Lassa fever diagnostics | 60 |
| Antiviral activity of siRNA against arenaviruses | 62 |
| West Nile virus neutralization by HOCl-modified human serum albumin | 64 |
| Detection and prevalence patterns of group I Coronaviruses in bats, Northern Germany | 66 |
| Chikungunya fever in travellers returning from the Indian Ocean region | 67 |
| A novel influence of granzymes and filaricidal treatment in immune regulation of filarial infection | 68 |
| Characterization of putative immunomodulatory molecules in strongyloidiasis | 70 |
| Tropical Medicine Section/Sektion Tropenmedizin | 73 |
| Chairman's summary | 74 |
| Zusammenfassung des Sprechers | 76 |
| Staff Tropical Medicine Section/Arbeitsgruppen und Mitarbeiter der Sektion | 78 |
| Genome-wide searches in humans for genes influencing susceptibility and resistance to mild and severe malaria, pulmonary tuberculosis and worm infection | 81 |
| Genome-wide searches for malaria resistance factors | 82 |
| Genome-wide association study on human tuberculosis | 84 |
| Genome-wide linkage study on onchocerciasis | 85 |
| Lipoxygenase variants associated with resistance to human pulmonary tuberculosis | 86 |
| Genetic variants influencing T-lymphocyte functions associated with severity but not protection in human pulmonary tuberculosis | 87 |
| α-Thalassaemia and haemoglobin C protect against distinct forms of severe malaria | 88 |
| Small clonally variant antigens of the malaria parasite <i>Plasmodium falciparum</i> | 90 |

| | Page/Seite |
|---|---------------------------------------|
| Identification of secreted proteins from <i>Strongyloides</i> with putative relevance for a parasitic life style | 91 |
| Plasmodial GPI recognition and TLRs in malaria. | 94 |
| Host and parasite factors influencing malaria-associated morbidity in African children | 96 |
| GPI induces apoptosis in liver- and spleen-cell in C57BL/6-model | 97 |
| Mucosal delivery for needle-free vaccination: HIV/AIDS | 98 |
| Immunomorphologic changes and immune reconstitution of the gut mucosa during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection | 100 |
| Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine | 103 |
| Report on KCCR Activities Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR) | 104 |
| Bericht über die Aktivitäten des KCCR | 106 |
| Staff and Collaborators | 108 |
| <i>Wolbachia</i> endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy is macrofilaridical in onchocerciasis | 110 |
| Targeting endosymbiotic <i>Wolbachia</i> in <i>Wuchereria bancrofti</i> reduces plasma VEGF-A and improves condition of hydrocele patients. | 111 |
| Facts and Figures/Daten und Fakten | 113 |
| Facts and Figures. | 114 |
| Performance data. | 115 |
| Administration and Public Relations/Verwaltung und Öffentlichkeitsarbeit | 117 |
| Administration and Services/ Verwaltung und Dienstleistungen | 118 |
| Bericht Administration 2006/2007 | 120 |
| Bericht Öffentlichkeitsarbeit | 122 |
| Education and Teaching/Lehre, Aus- und Fortbildung. | 125 |
| Diploma Theses/Diplomarbeiten 2006-2007. | 126 |
| Theses/Dissertationen 2006-2007. | 128 |
| Habitations/Habilitationen 2006-2007 | 131 |
| Courses on Tropical Medicine 2006 and 2007 | 132 |
| Kurse für Tropenmedizin 2006 und 2007 | 134 |
| Faculty Course On Tropical Medicine/Dozenten des Kurses für Tropenmedizin | 136 |
| „Medizin in den Tropen“ – Kurs für medizinisches Fachpersonal | 138 |
| Courses for physicians and professionals/Fortbildungsveranstaltungen für Mediziner und Fachpersonal | 139 |
| Lectures and Seminars of the BNI at the University of Hamburg/ Lehrveranstaltungen des BNI an der Universität Hamburg. | 140 |
| Seminar Programme/Seminarprogramm | 145 |
| Symposia and Meetings | 151 |
| Symposia | 152 |
| Meetings of Cooperative Scientific Projects/Arbeitstreffen im Rahmen von Verbundprojekten | 155 |
| Staff Activities | 157 |
| Publications/Publikationen | 169 |
| Publications 2006. | 170 |
| Publications 2007. | 175 |
| Chronicle Bernhard Nocht Institute 2006-2007/Chronik des Bernhard-Nocht-Instituts 2006-2007 | 181 |
| Chronicle 2006/ Chronik 2006 | 182 |
| Chronicle 2007/ Chronik 2007 | 186 |
| Impressum | 192 |
| Organisation Chart/Organigramm. | Inside reverse cover/Innenseite Cover |



The historic institute building and its modern laboratory extension are part of the prominent harbour silhouette above the river Elbe. [Das historische Institutsgebäude und der moderne Erweiterungsbau sind Teil der prominenten Hafensilhouette oberhalb der Landungsbrücken.](#) Foto: Klaus Jürries, BNI

The Bernhard Nocht Institute (BNI) is the largest and most traditional German institution for tropical medicine. The Hamburg Senate founded in 1900 an "Institute for Maritime and Tropical Diseases" to treat returning seamen and travellers, perform research and train physicians. The founding director was the naval physician Bernhard Nocht, a highly respected tropical diseases specialist of his time. The institute was renamed after him on the occasion of his 85th birthday in 1943. Today the institute is jointly funded by the Federal Government of Germany and the governments of the 16 federal states. After several decades as an agency of the Hamburg Department of Health, BNI was established as a foundation under public law in January 2008. BNI is a member of the Leibniz Association, a union of 82 research institutions in Germany.

Das Bernhard-Nocht-Institut (BNI) ist Deutschlands älteste und größte Einrichtung für Tropenmedizin. Das BNI nahm im Jahr 1900 als „Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten“ seine Arbeit auf. Gründungsdirektor war der Mediziner Bernhard Nocht, erster Hamburger Hafendarzt und einer der angesehensten Tropenmediziner seiner Zeit. Das Institut wurde noch zu seinen Lebzeiten nach ihm benannt. Heute wird das BNI nach Artikel 91b Grundgesetz als Einrichtung von überregionaler und gesamtstaatlicher Bedeutung von Bund und Ländern gefördert. Bis 2007 war das BNI eine Dienststelle des Amtes für Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg. Zum 01. Januar 2008 erfolgte die Verselbständigung als Stiftung öffentlichen Rechts. Das BNI ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, einem Zusammenschluss von 82 außeruniversitären Forschungseinrichtungen, die wissenschaftliche Fragestellungen von gesamtgesellschaftlicher Bedeutung bearbeiten.

Management/Institutsleitung

Director / Direktor

Prof. Dr. med. Bernhard Fleischer

Deputy Directors / Stellvertreter

Prof. Dr. med. Rolf Horstmann

Prof. Dr. med. Egbert Tannich

since/ab 2008

Board of Directors/Vorstand

Prof. Dr. med. Rolf Horstmann (Chair/Vorsitz)

Prof. Dr. med. Bernhard Fleischer

(Vice Chair/stellv. Vorsitz)

Prof. Dr. med. Egbert Tannich

Udo Gawenda, Kaufmännischer Geschäftsführer

Administration / Verwaltungsleiter

Oberregierungsrat Gerd Schlütemann

Chair Board of Trustees / Vorsitzender des Kuratoriums

Staatsrat Dietrich Wersich

Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz (BSG) der Freien und Hansestadt Hamburg

Department of Health / Amt für Gesundheit

Senatsdirektor Norbert Lettau



Members of the Board of Directors in January 2008 (left to right):

Rolf Horstmann,
Egbert Tannich,
Bernhard Fleischer,
Udo Gawenda.

Mitglieder des Stiftungsvorstandes im Januar 2008 (von links nach rechts):

Rolf Horstmann,
Egbert Tannich,
Bernhard Fleischer,
Udo Gawenda.

Foto: Heike Günther

Board of Trustees / Kuratorium

Staatsrat Dietrich Wersich

Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und
Verbraucherschutz
Freie und Hansestadt Hamburg

Maria Becker

Bundesministerium für Gesundheit
Bonn

Prof. Dr. Dr. Silvia Bulfone-Paus

Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

Hanna Fangohr

Behörde für Wissenschaft und Forschung
Freie und Hansestadt Hamburg

MDg Dr. Peter Lange

Bundesministerium für Bildung und Forschung
Berlin

Senatsdirektor Norbert Lettau

Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und
Verbraucherschutz
Freie und Hansestadt Hamburg

PD Dr. Lars Schaade

Bundesministerium für Gesundheit
Bonn

Dr. Hans-Werner Seiler

Finanzbehörde
Freie und Hansestadt Hamburg

The BNI is grateful for the service in the Board.
Das BNI bedankt sich bei den aus dem Kuratorium
ausgeschiedenen Mitgliedern für ihre Mitarbeit:

Prof. Dr. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel

Institut für Molekulare Zellbiologie
Zentrum für Experimentelle Medizin Unversitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Michael Kramer

Bundesministerium für Gesundheit
Berlin

MDg Arnold Schreiber

Bundesministerium für Gesundheit
Bonn

**Scientific Advisory Board /
Wissenschaftlicher Beirat**

Prof. Dr. Dr. Silvia Bulfone-Paus, *Chair/Vorsitz*
Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

Prof. Dr. Rudi Balling, *Vice Chairman/stellv. Vorsitz*
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
Braunschweig

Prof. Dr. Manfred Dierich
Institut für Hygiene und Sozialmedizin
Universität Innsbruck, Österreich

Prof. Dr. Andreas Gal
Institut für Humangenetik
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Franz X. Heinz
Klinisches Institut für Virologie
Medizinische Universität Wien, Österreich

Prof. Dr. Martin Zeitz
Zentrum für Innere Medizin
Charité Universitätsmedizin, Berlin

Thank you for serving on the Board / Wir danken für
Rat und Hilfe

Prof. Dr. Dr. h.c. Ulrike Beisiegel (*Chair until 2007*)
Institut für Molekulare Zellbiologie
Zentrum für Experimentelle Medizin
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Keith Gull (*member until 2007*)
Sir William Dunn School of Pathology
University of Oxford (UK)

Prof. Dr. Thomas Hünig (*member until 2006*)
Institut für Virologie und Immunbiologie
Universität Würzburg

Prof. Dr. Angelika Vallbracht-Flehmg
(*member until 2006*)
Institut für Virologie
Universität Bremen



Scientific Advisory Board and Directors at the audit meeting on November 29th-30th, 2007 (left to right): R. Balling, M. Dierich, A. Gal, S. Bulfone-Paus, F.X. Heinz, U. Gawenda, E. Tannich, B. Fleischer and R. Horstmann.

Wissenschaftlicher Beirat und Vorstand beim Instituts-Audit am 29. und 20. November 2007 (von links nach rechts): R. Balling, M. Dierich, A. Gal, S. Bulfone-Paus, F.X. Heinz, U. Gawenda, E. Tannich, B. Fleischer und R. Horstmann. Foto: Klaus Jürries, BNI

Introduction

This report marks the conclusion of my 12 year term as director of the Bernhard Nocht Institute, 1996 to 2007. The BNI has developed significantly in this period.

- An obvious change is the new extension building westwards of the BNI providing 5000 m² of total floor area and 3000 m² of space for laboratories, offices and animal husbandry, including a BSL4 laboratory of state-of-the-art technology. It will be occupied in 2008.

- The BNI has again a permanent and stable basis for its research in Africa after the research station in Liberia was lost in the civil war. In the 10 years since 1997 the collaboration with the Kwame Nkrumah University in Kumasi has developed to a fruitful partnership, the Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR) in its own modern buildings has become one of the leading research institutions in Africa.

- Clinical Tropical Medicine is now carried out in cooperation with the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf. Although the "Bernhard-Nocht-Klinik" is not anymore an integral part of the BNI, its existence is secured and the BNI has access to patients for clinical research.

- Since 1st January 2008 the BNI is an unaffiliated foundation, after many decades as a department of the Hamburg government.

Most importantly, however, the BNI again receives the international recognition that it had received at the time of its inception and is again a member of the circle of the distinguished institutes of Tropical Medicine. This was brought about by the high quality of its work and by outstanding scientific discoveries. In particular: the identification of the SARS Coronavirus (Drosten, Günther et al., *New Engl. J. Med.* 2003), the discovery of the merozoites in the life cycle of plasmodia (Sturm et al., *Science* 2006) and a new strategy for the therapy of filariasis targeting the endosymbiotic Wolbachia (Hoerauf et al., *J. Clin. Invest.* 1999). The work of BNI members was recognized by more than 50 awards since 1996, two times the BNI passed successfully an external evaluation of the entire institute and its work.

The Bernhard Nocht Institute

Since its inception on 1st October 1900 as *Institute for Maritime and Tropical Diseases* the BNI is Germany's largest research institute for tropical medicine and still connects laboratory research with clinical studies and patient care under one roof. The BNI is a government institution affiliated to the Federal Ministry of Health and the Ministry of Health of the State of Hamburg and is financed jointly by the Federal Government and the States of the Federal Republic of Germany. It is a member of the Leibniz Association that comprises institutes of national scientific impact. The BNI has approximately 260 members (including diploma students and guests working for short time periods), it has

approximately 40 staff scientist positions and employs altogether approximately 90 scientists including scientists paid from grants and PhD students.

Mission of the BNI

As the German centre for research in tropical medicine the Bernhard Nocht Institute is dedicated to research, training and medical care in the area of human infectious diseases which are of particular relevance in the tropics. It is the primary mission of the BNI to develop means for the control of these diseases. Secondary missions are to provide expertise for regional and national authorities and to (directly and indirectly) improve health care for national and regional citizens in regard to diseases of the tropics.

The Central Diagnostic Unit of the BNI performs specialized diagnostic tests for the detection of tropical viruses and pathogens causing parasitic diseases. The unit serves as the National Reference Centre for Tropical Infections for Germany. For work with haemorrhagic fever viruses a biosafety level 4 laboratory is available in the BNI.

The BNI has multiple educational activities. It is engaged in postgraduate training in the area of tropical medicine, parasitology, immunology and molecular biology. In the reporting period 51 diploma and doctoral theses were completed. Presently, sixteen members of the BNI are teaching at the University of Hamburg at the Faculties of Medicine, Biology and Chemistry. Three members of the institute hold full professorships (for Molecular Parasitology, Immunology and Molecular Tropical Medicine) at the University of Hamburg. A three-month's course on tropical medicine is held each year that is approved as an officially accredited diploma course by the German Medical Board and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene.

Research

The Institute conducts disease-oriented basic research and applies contemporary techniques of cell biology, molecular genetics and immunology to the characterization of host-pathogen-interactions in tropical infectious diseases. The research activities of the BNI concentrate on three areas:

1. cellular and molecular biology of infectious agents that cause tropical diseases,
2. the host response to those agents and its role in protection and pathology, and
3. a disease oriented approach to pathogenesis and pathology.

Accordingly, the studies focus on infectious diseases caused by parasites and tropical viruses. Main topics of work are pathogenicity factors and cell biology of parasites, the analysis of the host-parasite-interac-

tion including immunological defence mechanisms, and the definition of genes causing susceptibility to certain tropical infections. In all these ventures, special emphasis is put on two issues: relevance for disease, prevention and control, and use of tropical infections as models for general issues in medicine and biology. To fulfil these aims the BNI has a specific organizational structure with three scientific sections that contain larger departments established for longer periods of time and temporary research groups. Each section is defined by its strategic approach: cellular and molecular biology of pathogens (Parasitology Section), host response to infection and immunopathogenesis (Medical Microbiology Section) and clinical, genetic and epidemiological investigations on disease development and susceptibility or resistance (Tropical Medicine Section). Most of the research groups are usually installed for a limited period of time only and will be replaced by new groups according to scientific necessity. The close linkage with the University Hospital and the KCCR in Kumasi provides a distinct advantage to the BNI to perform study patients.

Major areas of research

Because of its limited resources the BNI has to concentrate on a limited number of important tropical infections. These infections are addressed in a multidisciplinary way by institute-wide collaborations, a prominent feature of the scientific work at the BNI. Most scientific work directly or indirectly leads to projects participating in one of these areas. In all these studies the BNI tries to span the research from the bench to the field, i.e. from the molecular details to studies in the tropics. During the reported time period the major research topics were malaria, amoebiasis and nematode infections. Other topics of research were viral haemorrhagic fevers, leishmaniasis, Chagas disease and AIDS.

Malaria is the largest research area with institute-wide cooperations ranging from the characterization of plasmodial molecules to clinical studies about treatment of severe malaria. Key enzymes of the glutathione metabolism and polyamine synthesis of *Plasmodium falciparum* are characterized at the molecular level for a possible exploitation for chemotherapy. The complete cycle of *P. berghei* is available and allows access to sporozoites and liver stages. In this model the release of merozoites from infected liver cells as well as immunity to plasmodia and immunopathogenesis are studied. Work is also performed on the identification of molecules involved in cell invasion and on mechanisms of sorting and trafficking of parasite molecules in infected erythrocytes. Studies in Ghana are e.g. concerned with the identification genes involved in susceptibility for or resistance to severe malaria by a genome-wide linkage analysis. A clinical study phase II study of the RTS,S vaccine is performed at the KCCR in Ghana.

Amoebiasis continues to be a main focus covering a variety of aspects concerning the biology and pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. The work in the last

years concerned the analysis of molecules involved in pathogenicity, the genome organization of *Entamoeba* including the genetic comparison between the pathogenic *E. histolytica* and the apathogenic *E. dispar*. The protective immune response is studied and the basis of the gender-specific difference in susceptibility to invasive amoebiasis.

Research on **nematodes** has a long history at the BNI having started already in the 1960ies. The focus is still on filarial infections, e.g. on onchocerciasis (river blindness) caused by the filaria *Onchocerca volvulus* or on lymphatic filariasis. Adult filaria worms develop from infective larval stages transmitted by blackflies or mosquitoes release microfilariae (MF) that migrate within the skin (in onchocerciasis) or circulate in the blood (in lymphatic filariasis). Other studies concern the nematode *Strongyloides* whose infectious larvae penetrate the skin. The immune response is studied and the evasion mechanisms of the worm. Proteases of nematodes are cloned and characterized that allow the developing worm the migration through the skin, as well as immunomodulatory products.

Research on **haemorrhagic fever viruses** is a specific feature of the BNI taking advantage of the availability of the BSL4 laboratory. Work addresses the genetics of Lassa virus, the pathogenesis of Lassa hemorrhagic fever and the epidemiology of such viruses in different African countries. New diagnostic methods for haemorrhagic virus infection were established and used in epidemiological studies and in the Central Diagnostic Unit. The Department of Virology that is WHO Collaborating Centre for Arboviruses and Haemorrhagic Fever Viruses is a European Reference Centre, that receives patient specimens from several European countries and from outside of Europe. The new head of the department Dr. Stephan Guenther coordinates a European network of laboratories of the highest biosafety level.

Collaborative research in the tropics

The BNI has many collaborations with institutions in developing countries and several of these have led to longstanding partnerships. Most prominent is the **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)** that exists since 1997. With this Centre the BNI has established a partnership with the School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology in Kumasi, Ghana, as a basis for research in the tropics. The cooperative centre was set up according to a state agreement between the Republic of Ghana and the State of Hamburg, to foster longstanding contacts to scientists of the host country. Its hallmark is that each research project is carried out jointly by scientists from Hamburg and from Kumasi. It is our hope that the KCCR will develop into an international centre of collaboration and scientists of other institutions are invited to perform research here. A major goal of the KCCR is capacity building, to recruit young Ghanaian graduates for scientific research and to enable them a scientific career.

Due to a larger number of projects financed by grants

the KCCR has meanwhile grown to more than 40 staff employees and in addition many temporary workers, most of them working in projects and paid by grant money. The KCCR does not perform research itself but serves as a platform and infrastructure for the acquisition and performance of research projects. Since 2003 it disposes of an ensemble of own buildings with laboratories, workshops and a guesthouse. Peripheral laboratories are maintained in Agogo, Dunkwa and Essiama. In 2007 the 10th anniversary of the inception of the KCCR was celebrated in Kumasi and Hamburg to commemorate the signing of a state agreement between the Republic of Ghana and the City State of Hamburg on the KCCR in 1997. A visit of the German Federal President Horst Köhler was scheduled during his state visit to Ghana in January 2007. Unfortunately due to weather conditions the visit to the KCCR had to be cancelled at short notice.

A number of other long term cooperations under official agreements are also going on, e.g. with the University of Hué Medical School (Vietnam).

Events in 2006 and 2007

A short chronicle of important events during the period of this report is given in the appendix.

Reaching autonomy

On 14 December 2007 the parliament of the Free and Hanseatic City of Hamburg passed a law to transfer the BNI into a foundation under public law. From 1st January 2008 the BNI is now a legal entity. It was along way to this important step, the BNI had already in 1999 determined the structure of the foundation "Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine". Mr. Udo Gawenda, administrative manager of the BNI, had the difficult task to perform the numerous necessary negotiations with the public authorities. An important change concerns the governing body of the BNI: instead of a single director a board of four executive directors will govern the BNI consisting of the three full professors and the administrative manager. In the meeting of the supervisory board (Kuratorium) of the BNI on 14 December 2007 the board of directors was installed and Prof. Rolf Horstmann appointed as chairman of the board. The supervisory board of the foundation will be expanded by 2 elected members of the BNI and by 2 external experts. Now as an unaffiliated foundation the BNI has much more autonomy, the freedom to use a commercial accounting system and eventually to even create subsidiary companies.

Constructions

The construction of the new extension building progressed but more slowly than expected. The construction of the first high security BSL4 laboratory put high demands on architects and authorities. Many safety requirements were defined only during construction and caused additional unforeseen costs. An unfortunate damage by intruding water delayed the construction and made it even more expensive. The financiers of the BNI therefore granted additional 4.2 Mio Euro.

Unfortunately, this means that the extreme shortage of space in the institute will last many months longer than anticipated. Since 3 years research is performed under difficult conditions because the laboratories and the animal facilities had to be accommodated in the main building. That the inpatient rooms of the former hospital wing could be used as offices and provisional animal rooms helped only little. It is surprising and fortunate that the work of the BNI was nevertheless so successful and the good spirit not affected. In parallel to these constructions, the main wastewater pipe and the moist walls of the BNI main building basement had to be renovated.

Cooperation with the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf and the German Armed Forces Medical Service

Since January 2006 the former Clinical Department of the BNI is part of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE). The BNI cooperates with the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE) in the field of Tropical Medicine, inpatients with tropical diseases are treated in the University hospital (in the so-called Bernhard-Nocht-Klinik), the outpatient clinic and travel medicine are located in the BNI. In these ventures the BNI cooperates with the UKE, the German Armed Forces Medical Service and the medical service provider MD Medicus.

With an academic ceremony the work of the Tropical Medicine Section of the German Armed Forces Medical Service began in the BNI on 22 May 2006, in the presence of the Surgeon General, Admiral Dr. Karsten Ocker. The joint work is the consequence of a collaboration agreement signed in 2005. Several scientific projects have been jointly performed, a symposium for dermatology in the Tropics was jointly organised and the training of physicians takes place in the central diagnostic unit, the inpatient clinic and in Kumasi.

Service

The diagnostic capacity of the BNI was in demand. From different countries it received samples of suspected infections with highly contagious fever viruses, the emergency service of the BNI for rapid diagnosis was used 180 times in 2007, among them an imported case of Lassa fever at the University of Muenster. The BNI maintains a 24 h diagnostic service to provide a rapid diagnosis in such cases within a few hours because of the urgency of extensive quarantine measures in such cases. These samples are processed in the BSL4 laboratory causing costs and efforts beyond routine. The central diagnostic unit performed more than 80.000 tests in 2007 and was re-accredited according to DIN EN ISO 15189. The websites of the BNI and of the travel medicine service were visited 135,654 and 197,383 times, respectively, in 2007.

Financial matters

As every year 2.5% of the total budget of the BNI was transferred to the *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (German Research Society, DFG), 264,000 Euro in

2007. As many expenditures, e.g. for electricity, maintenance or support personnel, are fixed the transfer sum to the DFG has to be taken predominantly from accounts for scientific personnel and consumables and decreases them in fact much higher than 2.5%. In return to this transfer, the Institute is granted permission to apply for grants from the DFG. This procedure is an instrument of competition for research funds which has been successfully faced by the BNI as its members succeeded to secure much more grant money from the DFG. Altogether the BNI received grant money worth approximately 3 Mio Euro per year. Five European consortia are coordinated by BNI members, and BNI scientists participate in 19 European consortia. In the competition for central funds of the Leibniz-Society the BNI was successful in every proposal. In 2006 it was granted funds for a centre for intravital microscopy, in 2007 funds for a Leibniz-Graduate school.

Personal matters

In recognition of their successful work at the BNI several BNI members obtained offers for positions from outside. Dr. Christian Drosten was offered the chair of Virology of the University of Bonn at the age of 33, he took office in 2007. His research group still works at the BNI. Dr. Volker Heussler was offered the chair of Molecular Medicine of the University of Edinburgh, fortunately he decided to stay at the BNI. Dr. Martin Wiese became Senior Lecturer at the University of Strathclyde and Dr. Uwe Ritter moved to the University of Regensburg. After 33 years of research and teaching at the BNI Professor Justus Schottelius retired in 2006, he will, however, be still available at the BNI for some time. As recipient of the prestigious Alexander-von-Humboldt fellowship Dr. Tobias Spielmann came to the BNI to perform research on plasmodia.

Acknowledgements

Two members of the Scientific Advisory Board, Prof. Angelika Vallbracht-Flehmgig and Prof. Thomas Hüinig left the Board due to the end of their term of office. Prof. Ulrike Beisiegel left the Board because of her office in the evaluation committee of the Leibniz-Society and Prof. Keith Gull because of multiple obligations. The BNI is grateful for the time and effort they have devoted to the advancement of the BNI in these years. The BNI thanks again its financiers, the Federal Ministry of Health and the Department of Health of the Free

and Hanseatic City of Hamburg, for their continuous support of the work of the Bernhard Nocht Institute. The *Vereinigung der Freunde des Tropeninstitutes* has to be acknowledged for the generous contributions that come from private donations for the BNI. In the 12 years of my term as director of the BNI I have needed and received much help and support, especially in the difficult first years. The start in 1996 began with some problems that put a strain on the work of the BNI. The administration had not kept pace with the growth of the BNI and needed reorganisation. The first budget negotiations in 1996 failed due to intransparent financial accounts. Because the BNI administration had in 1995 missed to negotiate a budget for the patient care with the health insurances, the Clinical Department was facing deficit of several million DM in 1996 (this was reported not by coincidence just on the day of the evaluation of the BNI). Inaccurate accounting of grant money caused problems with the grant providers and the large grant that the BNI had received for its reorganisation ended in 1996 and follow-up grants had not been prepared. A new base in Africa had to be established for stable long-term research in the tropics. The head of the clinical department who had due to allegations of maltreatment been dismissed in 1994 had been reinstated and rehabilitated 1995 after a lengthy lawsuit. An atmosphere of mutual trust had to be rebuilt for the cooperation within the BNI... In this situation the amicable support by my colleagues Rolf Horstmann and Egbert Tannich was of greatest value. I am particularly grateful to Gerd Schlütemann who joined the BNI in 1996 to assume control of the administration. His engagement was essential for planning and execution of all construction projects of the BNI in the following years including the extension building. I am much obliged to the members of the scientific advisory board and the supervisory board that have accompanied my term of office, for their advice, support and trust in times of administrative and financial difficulties. I am very grateful to all members of the BNI and the KCCR that have brought about the successful development of the BNI and KCCR for their effort and their enthusiasm.

Hamburg, April 2008

Bernhard Fleischer

Awards for BNI Members

Awards in 2006

Prof. Dr. Paul Racz and Dr. Klara Tenner-Racz,
Department of Pathology

- Dr. Friedrich Sasse Award for Immunology (12/2006)

Prof. Dr. Bernhard Fleischer

- Highly cited researcher (<http://isihighlycited.com>)

Dr. Florian Marks, Research Group May
(Infectious Disease Epidemiology)

- Best Thesis Award, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (09/2006)

Annika Renneberg, Research Group Heussler
(Malaria I)

- Best Diploma Thesis in Biochemistry/Molecular Biology, Freundes- und Förderverein Chemie der Universität Hamburg (12/2006)

Awards in 2007

PD Dr. Volker Heussler, Research Group Malaria I

- Science Award for Basic Research in Medicine, GlaxoSmithKline Foundation (06/2007)

Dr. Susanne Tartz, Department of Immunology

- Medac Thesis Award for Immunology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (12/2007)

Offered Professorships

- Dr. med. Christian Drosten, Research Group Clinical Virology
Professor for Virology (W3), University of Bonn (2006)
- PD Dr. Volker Heussler, Research Group Malaria I
Chair in Molecular Medicine, University of Edinburgh, UK (2006, declined)
- PD Dr. Martin Wiese, Research Group Leishmaniasis II
John Anderson Senior Research Lecturer,
Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences (SIPBS), Glasgow, Scotland, UK (2007)

Habilitations and Award of the Venia Legendi at the University of Hamburg

PD Dr. Martin Wiese (2006)
PD Dr. Hannelore Lotter (2006)
PD Dr. Carsten Wrenger (2007)

Prof. Dr. Iris Bruchhaus - Award of title Professor by the University of Hamburg (2007)

Best Thesis Award, Society of Friends of the Tropical Institute Hamburg

Dr. rer. nat. Florian Marks, Research Group May (2006)
Dr. med. Simon Vieth, Department of Virology (2007)

Einleitung

Dieser Bericht steht am Ende meiner 12jährigen Amtszeit als Direktor des Bernhard-Nocht-Instituts von 1996 bis 2007. In dieser Zeit hat sich das BNI sehr verändert.

- Augenfällig ist besonders der Erweiterungsbau auf der Fläche des ehemaligen Tierhauses, der dem Institut 5000 m² zusätzliche Fläche mit 3000 m² Nutzfläche, darunter ein Hochsicherheitslaboratorium nach neuestem Stand der Technik bringt. Er wird im Jahr 2008 bezogen werden.

- Das BNI besitzt nach dem Verlust der Außenstelle in Liberia in 1990 wieder eine feste, stabile Basis in den Tropen. In 10 Jahren hat sich die Zusammenarbeit mit der Universität von Kumasi fruchtbar entwickelt, das Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR) mit seinen eigenen modernen Gebäuden ist zu einem der führenden Forschungslabors in Afrika geworden.

- Das Problem der Unterfinanzierung der Klinischen Abteilung wurde durch Kooperation mit dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf gelöst. Zwar ist die Klinik nicht mehr Teil des BNI, aber ihre Existenz ist gesichert und sie steht der Forschung weiter zur Verfügung.

- Seit dem 1. Januar 2008 ist nach jahrelanger Vorarbeit das BNI nun endlich eine selbständige Stiftung, nachdem es für Jahrzehnte Dienststelle einer Behörde der Hamburger Verwaltung mit kameraler Abrechnung war.

- Am wichtigsten aber: das BNI hat wieder die internationale Anerkennung erhalten, die es zu Beginn seiner Existenz hatte und ist wieder in den Kreis der großen, bedeutenden Tropeninstitute getreten. Dies gelang durch die hohe Qualität seiner Arbeiten und durch herausragende wissenschaftliche Entdeckungen. Zu nennen sind hier insbesondere die Identifizierung des SARS Coronavirus (Drosten, Günther et al., *New Engl. J. Med.* 2003), die Entdeckung der Merosomen im Vermehrungszyklus der Plasmodien (Sturm et al., *Science* 2006) und die neue Strategie zur Therapie der Filariasis durch Angriff auf die endogenen Wolbachien (Hoerauf et al., *J. Clin. Invest.* 1999). Fast 50 Preise und Auszeichnungen sowie 12 Rufe gingen an BNI-Mitglieder, zweimal ist das BNI erfolgreich evaluiert worden.

Das Bernhard-Nocht-Institut

Seit seiner Gründung am 1. Oktober 1900 als *Institut für Schiffs- und Tropenkrankheiten* ist das BNI Deutschlands größtes Institut für Forschung auf dem Gebiet der Tropenmedizin und hat seither Forschung, Lehre und Patientenversorgung unter einem Dach vereint. Als Institut der Leibniz-Gemeinschaft, in der Institute mit nationaler wissenschaftspolitischer

Bedeutung vereint sind, wird es gemeinsam nach Artikel 91b des Grundgesetzes von Bund und Ländern finanziert. Träger des Institutes sind das Bundesministerium für Gesundheit und die Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz der Freien und Hansestadt Hamburg, deren Dienststelle es ist. Das Institut hatte Ende 2007 etwa 260 Mitarbeiter, inklusive der Stipendiaten, Diplom-Studenten und Praktikanten, dazu kommen die Mitarbeiter des KCCR. Das BNI verfügt in seiner Grundausstattung über etwa 40 Wissenschaftlerstellen für die Forschung, das wissenschaftliche Personal beträgt inklusive der Drittmittel-finanzierten Stellen etwa 90 Personen.

Aufgaben des BNI

Als ein Zentrum für Tropenmedizin in Deutschland ist das BNI der Forschung, der Ausbildung und der Versorgung von Patienten auf dem Gebiet der tropischen Infektionskrankheiten des Menschen gewidmet. Hauptaufgabe des BNI ist die Erforschung dieser Erkrankungen, um Wege zu finden, sie wirkungsvoll zu bekämpfen. Zusätzliche Aufgaben liegen in der Ausbildung von Ärzten und Studenten und in der mittelbaren Versorgung von Patienten mit tropischen Infektionen.

Die Zentraldiagnostik des BNI führt als Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger eine Diagnostik zum Nachweis von speziellen tropischen Krankheitserregern durch, die überregional in Anspruch genommen wird. Es unterhält zum Nachweis und zur Erforschung von hochinfektösen Erregern wie z.B. hämorrhagischen Fiebertypen ein Hochsicherheitslabor der Stufe 4.

Das BNI zeigt ein großes Engagement in der Lehre: Es veranstaltet jährlich verschiedene Kurse mit Bezug auf die Tropenmedizin, u. a. einen dreimonatigen Diplomkursus in Tropenmedizin und Parasitologie für die Zusatzbezeichnung „Tropenmedizin“ für Ärzte, der bei der American Society for Tropical Medicine and Hygiene akkreditiert ist. Sechzehn Hochschul-lehrer des BNI führen derzeit Lehrveranstaltungen in den Fakultäten Medizin, Biologie und Chemie der Universität Hamburg durch. Diplomanden und Doktoranden aus diesen Fachbereichen fertigen ihre Arbeiten im BNI an; im Berichtszeitraum wurden 51 Diplomarbeiten und Dissertationen abgeschlossen. Drei Mitglieder des Instituts haben C4-Professuren (für Molekulare Parasitologie, für Immunologie, und für Tropenmedizinische Grundlagenforschung) in der Medizinischen Fakultät inne.

Wissenschaftliches Programm und Struktur des BNI

Die Forschung des BNI konzentriert sich auf die Charakterisierung der Erreger-Wirt-Interaktion bei tropischen Infektionserregern mit folgenden Schwerpunkten:

1. die zelluläre und molekulare Charakterisierung der Erreger,
2. die Wirtsreaktion auf diese Erreger und ihre schützende oder pathologische Rolle,
3. die Mechanismen der Pathogenese und der Erkrankung.

Bei all diesen Untersuchungen wird Wert auf die Relevanz für die Bekämpfung tropischer Infektionen gelegt sowie auf die Möglichkeit, tropische Infektionen als Paradigmen grundlegender Prinzipien in Biologie und Medizin zu behandeln.

Das BNI ist gegliedert in drei wissenschaftliche Sektionen sowie Administration und wissenschaftliche Dienste. Die drei wissenschaftlichen Sektionen sind definiert durch ihre strategischen und methodischen Ansätze in Zell- und Molekularbiologie tropischer Infektionserreger (Sektion Parasitologie), Reaktion des Wirtes auf die Infektion und Rolle des Immunsystems in Abwehr und Krankheitsentwicklung (Sektion Medizinische Mikrobiologie) sowie vom klinischen Bild und von der Epidemiologie ausgehende Untersuchung von Krankheitsentwicklung, natürlicher Infektionsresistenz und Immunität (Sektion Tropenmedizinische Forschung). Die drei Sektionen sind organisatorisch drei Lehrstühlen für Tropenmedizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg zugeordnet und umfassen jeweils eine Abteilung der Lehrstuhlinhaber sowie weitere unabhängige Abteilungen und Arbeitsgruppen, die meist als flexible, auf Zeit besetzte wissenschaftliche Einheiten konzipiert sind.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeiten

Wegen seiner begrenzten finanziellen Möglichkeiten konzentriert sich das BNI in seiner Forschungsarbeit auf tropische Erreger, die durch die Zahl der von ihnen Infizierten bedeutend oder beispielhaft für grundlegende Prinzipien in Biologie und Medizin sind. Einige beispielhafte Erkrankungen werden von Wissenschaftler aus verschiedenen Abteilungen oder Arbeitsgruppen institutsübergreifend bearbeitet (zur Zeit Malaria, Amöbiasis und Wurminfektionen), daneben sind Arbeiten zu tropischen Fiebertropen, Leishmanien, Trypanosomen und AIDS wichtige Themen der Forschungen.

Die **Malaria** ist das ausgedehnteste Forschungsgebiet des BNI, in dem die Arbeiten von der molekularen Charakterisierung von Bestandteilen der Plasmodien bis hin zu klinischen Studien zur Therapie der schweren Malaria bei Kindern in Ghana reichen. Schlüsselenzyme des Glutathion-Metabolismus und der Polyaminsynthese der Plasmodien werden molekular untersucht, um neue Ansatzpunkte für die

Chemotherapie zu finden. Der vollständige Zyklus von *Plasmodium berghei* in der Maus ist vorhanden und kann verwendet werden, um Sporozoiten und Leberstadien des Erregers zu untersuchen. So wird die Freisetzung der Merozoiten aus infizierten Leberzellen analysiert und das Verhalten des Immunsystems in der Frühphase der Infektion in der Leber, aber auch während der Blutphase. Weitere Arbeiten betreffen die molekularen Mechanismen der Invasion der Plasmodien und des Transportes von Plasmodienmolekülen in infizierten Erythrozyten. Parameter der Pathogenese der schweren Malaria werden bei infizierten Mäusen und bei Patienten analysiert. Studien in Ghana betreffen die Bestimmung der Gene, die Empfänglichkeit oder Resistenz gegenüber schwerer *Malaria tropica* vermitteln. Eine klinische Studie zur Erprobung eines Malariimpfstoffes wird am KCCR in Ghana durchgeführt.

Die Arbeiten zur **Amöbiasis** sind seit 1988 ein Institutsschwerpunkt. Aspekte der Biologie und Pathogenität von *E. histolytica* werden untersucht, neue Methoden der Diagnostik und Therapie erprobt. Die aktuellen Arbeiten beschäftigen sich mit der Identifizierung und Charakterisierung von Molekülen der Amöben, die für die Pathogenese verantwortlich sind, und mit der Genom-Organisation der Amöben, insbesondere dem Vergleich zwischen *E. histolytica* und *E. dispar*. Die geschlechtsspezifische Empfänglichkeit von Maus und Mensch ist Thema der Forschung und die Entwicklung eines Impfstoffs, dessen erste Prüfungen im Tierversuch bereits erfolgreich verlaufen sind.

Die Forschung an **Nematoden** am BNI reicht bis in die 60er Jahre zurück. Sie betrifft insbesondere die Flussblindheit oder Onchocerciasis verursacht durch die Filarie *Onchocerca volvulus* und übertragen durch Kriebelmücken, aber auch die Infektion mit dem Zwergfadenwurm *Strongyloides*, dessen infektiöse Larve sich durch die Haut bohrt. In den Arbeiten werden parasitologische, entomologische und immunologische Ansätze verfolgt. Die immunologischen Untersuchungen betreffen die Mechanismen der Abwehr der Würmer im Tiermodell, die Charakterisierung der starken spezifischen Immunsuppression gegen Antigene des Wurmes bei Patienten mit generalisierter Onchocerciasis, und die Frage, wie eine Wurminfektion das Immunsystem beeinflusst. Proteine der Würmer werden charakterisiert und ihre Eignung als Impfstoffe geprüft.

Die Erforschung der **hämorrhagischen Fiebertropen**, insbesondere des Lassavirus, hat sich zu einem weiteren Schwerpunkt des Instituts entwickelt. Untersuchungen betreffen die molekularen Replikationsmechanismen des Lassavirus, die Verbreitung des Virus in Westafrika und Mechanismen der Pathogenese des Lassa-Fiebers. Neue diagnostische Methoden für hämorrhagische Fiebertropen werden erprobt und in der Diagnostik eingesetzt. Die Virologen des BNI, die in ein europäisches Netzwerk für importierte Vi-

rusinfektionen eingebunden sind, sind Ansprechpartner für die Diagnostik der Fiebertypen für Deutschland und mehrere europäische Staaten. Der Leiter der Abteilung Virologie, PD Dr. Stephan Günther, koordiniert ein Netzwerk der europäischen Labore der höchsten biologischen Sicherheitsstufe.

Kooperative Forschung in den Tropen

Das BNI führt zahlreiche Forschungsprojekte in den Tropen durch, mehrere haben zu dauerhaften Partnerschaften geführt. Das **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)** ist die prominenteste Kooperation, ein gemeinsames Projekt des BNI und der Medizinischen Fakultät der Universität Kumasi, Ghana. Durch einen Staatsvertrag zwischen der Freien und Hansestadt Hamburg und der Republik Ghana wurde 1997 die Errichtung des KCCR vereinbart. Das KCCR führt selbst keine Forschungsarbeiten durch, sondern bietet die Infrastruktur für die Durchführung von Forschungsprojekten. Die Grundidee hierbei ist die Kooperation: alle wissenschaftlichen Projekte werden gleichberechtigt von einem Mitarbeiter des BNI und einem ghanaischen Wissenschaftler geleitet. Das KCCR hat sich zu einem Zentrum der internationalen Zusammenarbeit entwickelt, denn auch Wissenschaftler anderer Institutionen führen zusammen mit ghanaischen Partnern dort Forschungsprojekte durch. Das KCCR ist bemüht, den wissenschaftlichen Nachwuchs zu fördern, Ärzten und Wissenschaftlern die Weiterbildung und internationalen Austausch zu ermöglichen. Gleichzeitig werden im Rahmen der Forschungsprojekte Stellen für ghanaische Wissenschaftler geschaffen.

Durch die vielen überwiegend aus Drittmitteln finanzierten Projekte hat sich das KCCR in den letzten Jahren stark vergrößert, es beschäftigt inzwischen mehr als 40 feste Angestellte und mehr als 70 temporäre Mitarbeiter. Es verfügt seit 2003 über ein Ensemble von eigenen Gebäuden, die mit Mitteln der Volkswagen-Stiftung, der Träger in Bonn und Hamburg und der *Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg* errichtet worden waren. Seit 2006 führt es zusammen mit Partnern in Ghana eine Studie der Malaria Vaccine Initiative zur klinischen Testung eines Malaria Impfstoffes durch, als eines von 9 Zentren in ganz Afrika. Das zehnjährige Jubiläum der Gründung des KCCR wurde im Herbst in Kumasi und Hamburg 2007 gebührend gefeiert. Ein Besuch des Bundespräsidenten Horst Köhler im KCCR war während seiner Afrikareise am 13. Januar 2007 vorgesehen und vorbereitet, leider konnte der Besuch dann kurzfristig wegen schlechten Flugwetters in Accra nicht stattfinden.

Eine Reihe anderer langfristiger Kooperationsprojekte mit offiziellen Vereinbarungen werden mit weiteren Partnerinstitutionen in den Tropen, z.B. mit der Medizinischen Fakultät der Universität von Hué, Vietnam, durchgeführt.

Ereignisse in 2006 und 2007

Eine Chronik besonderer Ereignisse der Zeit dieses Berichtes ist im Anhang zu finden.

Die Stiftung „Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin“.

Zum 1. Januar 2008 wurde das BNI in eine Stiftung öffentlichen Rechts überführt. Die Hamburger Bürgerschaft verabschiedete am 14.12.2007 das „Gesetz über die Errichtung der Stiftung Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI-Gesetz)“. Diese Verselbständigung war bei allen Evaluierungen angemahnt worden, seit 1999 war die Struktur der Stiftung vom BNI festgelegt worden. Neu ist ein vierköpfiger Vorstand, der das BNI kollegial leitet, bestehend aus den 3 Lehrstuhlinhabern und dem Kaufmännischen Geschäftsführer. Das Kuratorium der Stiftung wird nun zusätzlich Vertreter der Mitarbeiterschaft und externe Experten enthalten. Das BNI kann auch endlich eine kaufmännische Buchführung mit Kosten-Leistungsrechnung einführen und kann ggfs. sogar Firmen gründen. Herr Udo Gawenda, Kaufmännischer Geschäftsführer des BNI, hatte die Rechtsformänderung durch die aufwendige Behördenabstimmung gebracht. In seiner Sitzung am 14.12.2007 setzte das Kuratorium des BNI den Vorstand zum 1.1.08 ein und ernannte Prof. Rolf Horstmann zum Vorsitzenden des Vorstands. Mit dieser Rechtsformänderung findet die umfassende Umstrukturierung des BNI ihren Abschluss. Das BNI erhält zukünftig mehr Eigenständigkeit, die ein freieres wirtschaftliches Handeln ermöglicht. Träger des BNI wird ab 2009 die Wissenschaftsbehörde sein.

Bautätigkeiten

Die Erstellung des Erweiterungsbaues auf dem Gelände des Tierhauses schritt fort, leider langsamer als erwartet. Der erste Bau eines Institutsgebäudes mit integriertem Hochsicherheitslabor der höchsten Sicherheitsstufe in Deutschland stellte hohe Anforderungen an Planung und Genehmigungsbehörden. Viele Sicherheitsstandards wurden erst während des Baues festgelegt und verursachten unvorhergesehene Kosten. Ein Wasserschaden verzögerte und verteuerte zusätzlich den Bau. Die Träger des BNI bewilligten hierfür im April 2007 zusätzliche 4,2 Mio. Euro zur Vorfinanzierung der Bauschäden und zur Finanzierung der erhöhten Standards beim Hochsicherheitslabor. Leider bedeutete dies, dass nunmehr seit mehr als 3 Jahren die Arbeit des BNI unter erheblicher Raumnot geleistet werden muss. Die Notwendigkeit, die Labors des Tierhauses inklusive einer reduzierten Tierhaltung in das Hauptgebäude zu legen, verstärkte die Raumknappheit des BNI beträchtlich. Dass die Krankenzimmer der ehemaligen Klinischen Abteilung ab 2006 als Büros und provisorische Tierräume genutzt werden konnten half nur wenig. Daher traten Engpässe bei vielen Projekten auf, geplante Arbeitsgruppen konnten nicht

eingerrichtet werden. Es ist erstaunlich und erfreulich, dass die wissenschaftliche Arbeit und die gute Stimmung im BNI darunter nicht litten und wiederum herausragende Leistungen erbracht werden konnten. Gleichzeitig finanzierten die Träger die Sanierung des Stammsiels und der durchfeuchteten Mauern des Kellergeschosses des BNI.

Zusammenarbeit mit Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und Bundeswehr

Seit Januar 2006 ist die Klinische Abteilung dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) angegliedert. Die stationäre Versorgung findet als Bernhard-Nocht-Klinik im UKE statt, die Bernhard-Nocht-Ambulanz ist weiterhin im BNI in der Bernhard-Nocht-Straße angesiedelt, in enger Zusammenarbeit mit dem Bernhard-Nocht-Institut. Das im Jahre 2000 gegründete Reisemedizinische Zentrum wurde in einem Kooperationsvertrag dem weltweit operierenden medizinischen Dienstleistungsunternehmen MD Medicus übertragen, das die reisemedizinische Beratung nun in Zusammenarbeit mit dem BNI führt.

Am 22. Mai 2006 begann mit einer Feierstunde in Anwesenheit von Admiraloberstabsarzt Dr. Karsten Ocker, dem Inspekteur des Sanitätsdienstes der Bundeswehr, die Arbeit des am Bundeswehrkrankenhaus Hamburg angesiedelten Fachbereichs Tropenmedizin der Bundeswehr im BNI. Mehrere gemeinsame wissenschaftliche Projekte sind seither durchgeführt worden, ein Symposium für Tropen dermatologie wurde gemeinsam im BNI organisiert und die Ausbildung der Ärzte findet in der Diagnostik, der Ambulanz und in Ghana statt.

Service

Wiederum konnte das BNI seine Kapazität als diagnostisches Zentrum für hochkontagiose Erreger zur Verfügung stellen. Es erhielt Proben zur diagnostischen Abklärung von tropischen Virusinfektionen aus verschiedenen Ländern, im Jahre 2007 wurden etwa 180 Notfalluntersuchungen bei Verdacht auf virales hämorrhagisches Fieber durchgeführt, darunter ein Lassa-Fall an der Uniklinik Münster. Das BNI hält einen Notdienst rund um die Uhr vor, um wegen der hohen Dringlichkeit in diesen Fällen innerhalb weniger Stunden hochkontagiose Erreger auszuschließen und die Notwendigkeit von Quarantänemaßnahmen abzuklären. Gleichzeitig soll eine schnelle differentialdiagnostische Klärung erfolgen. Die Proben werden üblicherweise im Hochsicherheitslabor untersucht, was einen hohen Aufwand weit über die Routine hinausgehend bedeutet. Insgesamt mehr als 80.000 Einzeluntersuchungen führte die Mikrobiologische Zentraldiagnostik in 2007 aus bundesweiten Einsendungen durch. Die diagnostischen Labors wurden 2007 nach DIN EN ISO 15189 reakkreditiert. Die Webseiten des BNI und des Reisemedizinischen Zentrums wurden in 2007 135250 bzw. 197383mal aufgesucht.

Finanzen

Das BNI führte wie in jedem Jahr 2,5% seines Gesamtetats an die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) ab, 264.000 Euro in 2007. Da dieser Betrag aber nur aus flexiblen Titeln entnommen werden kann, betrifft dies überproportional die Grundausrustung für wissenschaftliches Personal und für Sachmittel. Im Gegenzug hat das Institut die Möglichkeit, bei der DFG auch auf seinen Hauptarbeitsgebieten Anträge zu stellen. Diesem Instrument des Wettbewerbs um Forschungsgelder hat sich das BNI wiederum mit Erfolg gestellt: in 16 DFG-Projekten wurde mehr als das Dreifache der abgeführten Summe wieder eingeworben. Das BNI war wiederum erfolgreich bei der Einwerbung von Drittmitteln, im Jahr 2006 und 2007 gingen insgesamt jeweils etwa 3 Mio. Euro an Drittmitteln ein. Fünf EU-Konsortien werden derzeit von BNI Mitglieder koordiniert, an 19 EU-geförderten Projekten arbeiteten BNI-Wissenschaftler mit. Im Wettbewerbsverfahren im Rahmen des „Paktes für Forschung und Innovation“ war das BNI bei jedem Antrag um Mittel der Leibniz-Gemeinschaft erfolgreich. Es erhielt die beantragten Mittel, um ein Norddeutsches Zentrum für Intravitalkroskopie einzurichten, und Mittel für eine Leibniz-Graduiertenschule, die ab 2009 eingerichtet wird. Wegen der knappen Ressourcen gibt es Wettbewerb auch innerhalb des BNI: die Mittel für die Arbeitsgruppen werden nach Leistungen, gemessen an Publikationsaktivitat und Drittmittelinwerbung, verteilt.

Personalia

Wiederum erhielten in Anerkennung ihrer wissenschaftlichen Erfolge BNI-Mitarbeiter Angebote von anderen Instituten. Dr. Christian Drostens wurde 33jahrig auf den Lehrstuhl für Virologie der Universität Bonn berufen, er trat sein Amt im Mai 2007 an. Seine Arbeitsgruppe wird zunächst als assoziierte Forschergruppe im BNI bleiben. PD Dr. Volker Heussler wurde auf den Lehrstuhl für Molekulare Medizin der Universität Edinburgh berufen, zog es aber erfreulicherweise vor, am BNI zu bleiben. PD Dr. Martin Wiese wurde Senior Lecturer an der Strathclyde University, Glasgow, PD Dr. Uwe Ritter aus der Abteilung für Immunologie folgte einem Angebot an die Universität Regensburg. Prof. Justus Schottelius ging 2006 nach 33 Jahren Forschung und Lehre am BNI in den Ruhestand, er wird dem BNI aber noch für einige Zeit zur Verfügung stehen. Das BNI gewann den Plasmodienforscher Dr. Tobias Spielmann, der als Stipendiat der Alexander von Humboldt-Stiftung aus Melbourne nach Hamburg kam.

Danksagung

Im Berichtszeitraum schieden zwei Mitglieder des wissenschaftlichen Beirates turnusgemäß aus, Frau Prof. Angelika Vallbracht-Flehmig und Prof. Thomas Hünig. Frau Prof. Ulrike Beisiegel schied aus, da ihre Tätigkeit im Evaluierungsausschuss der Leib-

niz-Gemeinschaft nicht mit der Tätigkeit im Beirat eines Leibniz-Institutes vereinbar ist. Prof. Keith Gull nahm wegen vielfältiger Verpflichtung Abschied. Das Institut ist ihnen für die Zeit und Mühe dankbar, die sie dem Vorankommen des BNI gewidmet haben. Den Trägern des BNI, der Behörde für Umwelt und Gesundheit der Freien und Hansestadt Hamburg und dem Bundesministerium für Gesundheit sei an dieser Stelle wieder für ihr Engagement und die großzügige Unterstützung des BNI gedankt. Der Vereinigung der Freunde des Tropeninstitutes e.V. ist für die vielfältige Unterstützung zu danken, die aus privaten Spenden stammt.

In den 12 Jahren meiner Amtszeit als Direktor des BNI habe ich viel Unterstützung und Hilfe gebraucht und erhalten, insbesondere in der schwierigen Zeit des Anfangs. Der Start im Jahr 1996 begann mit einigen Problemen, die die Arbeit des BNI belasteten. So war die Verwaltung dem Wachstum des BNI nicht gewachsen. Die Wirtschaftsplanverhandlungen Anfang 1996 scheiterten wegen unzulänglicher Transparenz der Finanzen. Durch von der Verwaltung in 1995 versäumte Pflegesatzverhandlungen drohte Anfang 1996 ein Millionendefizit der Klinik (was in der Presse nicht zufällig gerade am Tag der Evaluierung des BNI durch den Wissenschaftsrat berichtet wurde). Unzulänglichkeiten im Bereich der Drittmittelverwaltung und der Personalverwaltung führten zu erheblichen Problemen mit Drittmittelgebern. Das große aber einzige Drittmittelprojekt des BNI zur Finanzierung der Institutsprogramme lief Mitte 1996 aus, die Einwerbung von anderen Drittmitteln, z.B. bei der DFG, musste aufgebaut werden. Eine stabile Basis

für die langfristige Forschung in den Tropen musste aufgebaut werden. Der Leiter der Klinischen Abteilung, dem wegen angeblicher Fehlbehandlungen in 1994 fristlos gekündigt worden war, war nach einem längeren Prozess 1995 wieder eingesetzt und rehabilitiert worden. Ein vertrauensvolles Verhältnis der Zusammenarbeit zwischen Klinik und Forschungsteil des BNI musste wieder aufgebaut werden...

In dieser Situation war die freundschaftliche Zusammenarbeit mit meinen Kollegen Rolf Horstmann und Egbert Tannich von größtem Wert. Dank schulde ich besonders Gerd Schlütemann, der 1996 ins BNI kam, um die Leitung der Verwaltung zu übernehmen. Sein tatkräftiges Engagement war auch essentiell für die Planung und Durchführung aller Bauvorhaben des BNI. Ich bin den Mitgliedern des wissenschaftlichen Beirates und des Kuratoriums, die mich in dieser Zeit begleitet haben, dankbar für ihr Vertrauen und ihren Rat in Zeiten administrativer und finanzieller Schwierigkeiten. Danken möchte ich auch allen Mitarbeitern des Instituts und des KCCR, die an ihren Plätzen in Verwaltung, Betrieb, Forschung und Klinik das BNI und das KCCR weiterentwickelt haben, oft auch unter schwierigen Bedingungen, für ihr Engagement und ihre Begeisterung.

Hamburg, im April 2008

Bernhard Fleischer

Berufungen und Auszeichnungen

Auszeichnungen 2006

Prof. Dr. Paul Racz und Dr. Klara Tenner-Racz,
Abteilung für Pathologie

- Dr. Friedrich Sasse-Preis für Immunologie (12/2006)

Prof. Dr. Bernhard Fleischer

- Highly cited researcher (<http://isihighlycited.com>)

Dr. Florian Marks, AG May (Infektionsepidemiologie)

- Promotionspreis der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (09/2006)

Annika Rennenberg, AG Heussler (Malaria I)

- Beste Diplomarbeit im Studiengang Biochemie/ Molekularbiologie, Freundes- und Förderverein Chemie der Universität Hamburg (12/2006)

Auszeichnungen 2007

PD Dr. Volker Heussler, AG Malaria I

- Wissenschaftspreis für medizinische Grundlagenforschung der GlaxoSmithKline Stiftung (06/2007)

Dr. Susanne Tartz, Abteilung für Immunologie

- Medac Promotionspreis für Immunologie, Freundes- und Förderkreis des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (12/2007)

Doktorandenpreis der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

Preisträger 2006

Dr. rer. nat. Florian Marks, AG May (Infektions-epidemiologie)

Preisträger 2007

Dr. med. Simon Vieth, Abteilung für Virologie

Habilitationen und Erlangung der Venia legendi

Privatdozent Dr. Martin Wiese (2006)

Privatdozentin Dr. Hannelore Lotter (2006)

Privatdozent Dr. Carsten Wrenger (2007)

Prof. Dr. Iris Bruchhaus - Verleihung der akademischen Bezeichnung „Professorin“ (§17 Hmb.HG) (2007)

Berufungen

- Dr. med. Christian Drosten, AG Klinische Virologie Professur für Virologie (W3), Universität Bonn (2006)
- PD Dr. Volker Heussler, AG Malaria I Chair in Molecular Medicine, University of Edinburgh, UK (2006, abgelehnt)
- PD Dr. Martin Wiese, AG Leishmaniasis II John Anderson Senior Research Lecturer, Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences (SIPBS), Glasgow, Scotland, UK (2007)

HAMBURGISCHES GESETZ- UND VERORDNUNGSBLATT

TEIL I

HmbGVBl. Nr. 1

FREITAG, DEN 4. JANUAR

2008

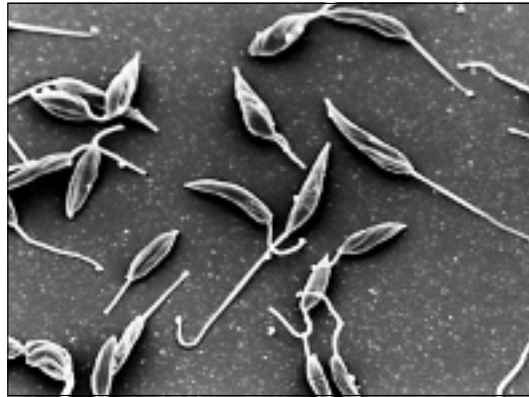
| Tag | Inhalt | Seite |
|--------------|--|-------|
| 14. 12. 2007 | Gesetz über die Errichtung der Stiftung „Bernhard-Nochi-Institut für Tropenmedizin“ (BNI-Gesetz) <small>vom 20th 12 Erlassen unter dem Vorsitz des Senats in der Sitzung der Gesetzgebungsversammlung der Freien und Hansestadt Hamburg.</small> | 4 |

Ein Meilenstein in der Institutsgeschichte und eine Herausforderung für Institutsleitung und Administration: Die Verselbständigung des BNI als Stiftung öffentlichen Rechts wurde zum 01. Januar 2008 vollzogen. Zuvor war das Institut eine Dienststelle der Behörde für Soziales, Familie, Gesundheit und Verbraucherschutz.

A milestone in the institute's history: The Parliament of the City state of Hamburg established BNI as a foundation under public law effective January 1st, 2008. Before this date, BNI was an agency of the Department for Social Affairs, Family, Health and Consumer Protection.

Parasitology Section

Selected projects
Ausgewählte Projekte



Parasitology Section

Chairman's Summary

The Parasitology Section combines the Department of Molecular Parasitology, the research group parasite biochemistry and a number of further research groups, working on parasites of medical importance. Emphasis was given to amoebiasis, leishmaniasis and malaria, three protozoan diseases with high impact on morbidity and mortality in most tropical and subtropical countries. (Selected projects are described in the following reports).

Work on amoebiasis was performed in the Department of Molecular Parasitology. As part of an international consortium to sequence the *E. histolytica* genome, members of the department have analysed and annotated the extraordinary large number of *E. histolytica* genes coding for proteolytic enzymes. These enzymes are considered to constitute major pathogenicity factors, which are responsible for the high capacity of *E. histolytica* to destroy human tissues. Interestingly, the *E. histolytica* genome was found to contain more than 80 different protease genes, the majority of which encode cysteine proteases. The determination of the precise function of the various enzymes will be a major challenge for future work on *Entamoeba* (**Iris Bruchhaus**). In addition to genomic research, studies on the mechanism of gene silencing in *E. histolytica* was performed in order to extend the currently limited repertoire for the analysis of gene functions in this parasite (**Henriette Irmer**). Amoebic liver abscess is one of the most severe clinical outcomes of *E. histolytica* infection. Interestingly, this disease preferentially develops in males (>80%). A new animal model was established showing similar gender differences as found in humans and may allow to better dissect the mechanisms responsible for amoebic liver abscess development (**Hannelore Lotter**). First results indicate that the male sexual hormone testosterone plays a major role for the higher susceptibility of amoebic liver abscess in males.

Two groups of the Parasitology Section have participated in *Leishmania* research. The group headed by **Joachim Clos** focuses on three topics, i) role of heat shock proteins (HSPs) in the parasitic life cycle, ii) identification of drug resistance markers, and iii) identification of determinants of parasite virulence. A series of gene replacement mutants for HSP-associated co-chaperones established essential and non-essential members of this family. Dominant genes mediating resistance to the anti-leishmanial compounds miltefosine and/or antimony (III) were identified both from *L. infantum* and from *L. Viannia braziliensis*. A dominant virulence marker from *L. major* was shown to overcome the host defence of *L. major*-resistant inbred mouse lines.

The group of **Martin Wiese** has concentrated on *L. mexicana* mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways and their role in parasite proliferation, differentiation and flagellar morphogenesis. The genome of *L. mexicana* contains various genes coding for different MAP kinases and their respective activators (MKK). In summer 2007, Martin Wiese left the institute for a new position at the University of Glasgow.

Research on malaria is currently being performed in all three sections of the institute. Within the Parasitology Section, the parasite biochemistry group (**Rolf D. Walter**) focuses on metabolic pathways of the malaria parasite. A novel approach for malaria therapy is offered by targeting of vitamin B1 and B6, the syntheses of both were recently identified in the parasite (**Carsten Wrenger**). In collaboration with chemists from different institutions newly-designed enzyme inhibitors are currently investigated which might constitute lead compounds for further antiparasitic drug in vitro screening.

The group of **Volker Heussler** analyses the liver stage of *Plasmodium* parasites in order to understand how a single parasite infecting a hepatocyte gives rise to 20 000 daughter cells in less than two days of development. The generation of fluorescent parasites made it possible to follow the distribution of parasite organelles throughout the liver stage development and revealed parasite-specific features, which might represent targets for new anti-malarial measures. The most important achievement of the group however, was the finding that hepatocyte-derived merozoites migrate safely into blood vessels, packed in vesicles that bud off from the host cell. Intravital microscopy revealed that the release of merozoites is not simply the result of rupture of infected hepatocytes as previously thought. In contrast, the infected hepatocytes form long extensions called merosomes, which allow targeted release of merozoites across the endothelial cell-layer directly into the bloodstream. Molecular details of merosome formation were identified and will now be targeted to interfere with parasite development in hepatocytes.

The invasion and modification of human erythrocytes by the malaria parasite are the main focuses of the research group headed by **Tim Gilberger**. Using transgenic parasites they were able to elucidate the transport mechanism of some major invasion molecules and could characterize their processing during host cell invasion. Targeting protein trafficking and processing of these proteins by selective drugs may provide a global approach to blocking invasion and provides new basis for the development of antimalarial drugs.

Egbert Tannich

Zusammenfassung des Sprechers

Die Sektion Parasitologie umfasst die Abteilung für Molekulare Parasitologie, die Arbeitsgruppe Parasiten-Biochemie sowie weitere Arbeitsgruppen, die über verschiedene medizinisch bedeutsame Parasiten arbeiten. Schwerpunkte waren Arbeiten zur Amöbiasis, Leishmaniasis und Malaria, drei der wichtigsten Humanparasitosen mit erheblichem Einfluss auf Morbidität und Mortalität in vielen tropischen und subtropischen Ländern. (Ausgewählte Projekte sind in den folgenden Beiträgen dargestellt).

Die Arbeiten zur Amöbiasis wurden in der Abteilung für Molekulare Parasitologie durchgeführt. Als Teil eines Konsortiums zur Sequenzierung des *E. histolytica* Genoms haben Mitarbeiter der Abteilung die ungewöhnlich große Zahl von Genen, die für proteolytische Enzyme kodieren, charakterisiert und annotiert. Proteasen, und hier vor allem die Cystein-Proteinasen, spielen eine wichtige Rolle bei der Parasiten-induzierten Gewebeschädigung. Insgesamt fanden sich im Amöbengenom mehr als 80 Proteasegene, von denen mehr als die Hälfte für Cystein-Proteasen kodieren. Die genaue Funktionsbeschreibung der vielen verschiedenen Enzyme wird eine besondere Herausforderung für zukünftige Arbeiten in der Amöbenforschung sein (**Iris Bruchhaus**). Zusätzlich zur Genomforschung wurden Arbeiten über den Mechanismus der Geninaktivierung in *E. histolytica* durchgeführt mit dem Ziel der besseren genetischen Beeinflussung des Parasiten (**Henriette Irmer**). Der Amöbenleberabszess ist eine der gefürchteten klinischen Verlaufsformen der *E. histolytica* Infektion. Interessanterweise tritt dieses Krankheitsbild vor allem bei Männern (>80%) auf. In diesem Zusammenhang wurde ein neues Tiermodell für Amöbenleberabszesse in Mäusen entwickelt, das eine ähnliche Geschlechterpräferenz aufweist wie beim Menschen und mit dem die Entstehung von Amöbenleberabszessen besser studiert werden kann (**Hannelore Lotter**). Erste Ergebnisse deuten an, dass das männliche Geschlechtshormon Testosteron eine wichtige Rolle spielt, und dazu beiträgt, dass Männer eine höhere Empfindlichkeit haben Amöbenleberabszesse zu entwickeln.

Zwei Arbeitsgruppen der Sektion Parasitologie haben sich der Forschung an Leishmanien gewidmet. Die Gruppe um **Joachim Clos** untersucht die Bedeutung der Hitzeschockproteine für die Stadienentwicklung des Parasiten, sowie Mechanismen der Resistenzentwicklung und der Virulenz von Leishmanien. Dabei wurden durch Geninaktivierungsexperimente einige Hitzeschockproteine identifiziert, die für die Entwicklung des Parasiten bedeutsam sind. Gleichzeitig konnten Gene identifiziert werden, die bei der Resistenzentwicklung gegen wichtige leishmanizide Antibiotika wie Miltefosin und Antimopäparate eine Rolle spielen. Darüber hinaus wurde ein neuer Virulenzfaktor gefunden, der in der Lage ist, die natürliche Resistenz gegenüber Leishmanieninfektionen, wie sie in bestimmten Mausstämmen gefunden wird, auszuschalten.

Die Gruppe um **Martin Wiese** konzentriert ihre Arbeiten auf Untersuchungen zu Mitogen-Aktivierten-Protein (MAP)-Kinasen in *L. mexicana*. Diese Proteine haben eine wesentliche Kontrollfunktion für das Wachstum, die Differenzierung sowie bei der Flagellenentwicklung von Leishmanien. Das Genom von Leishmanien enthält zahlreiche Gene für MAP-Kinasen und deren Aktivatoren (MKK). Leider hat Martin Wiese das Institut im Sommer 2007 verlassen und eine neue Position an der Universität Glasgow angenommen.

Die Erforschung der Malaria wird gegenwärtig in allen drei Sektionen des Instituts durchgeführt. Innerhalb der Sektion Parasitologie sucht die Arbeitsgruppe um **Rolf D. Walter** interessante Stoffwechselwege des Malaria-Parasiten. Ein neuer Ansatzpunkt für die Therapie der Malaria könnte die Stoffwechselwege für die Vitamine B1 und B6 sein, die kürzlich in Plasmodien entdeckt wurden (**Carsten Wrenger**). In Zusammenarbeit mit Chemikern von verschiedenen Instituten werden gegenwärtig synthetische Enzyminhibitoren untersucht, die als neue Substanzklassen in der Malaria-therapie Verwendung finden könnten.

Volker Heussler und seine Mitarbeiter interessieren sich für das Leberstadium des Malariaerregers. Sie möchten verstehen, wie es einem einzelnen Parasiten gelingt, sich in nur 2 Tagen in einer Leberzelle zu 20.000 Tochterzellen zu entwickeln, um dann gezielt und sicher in den Blutstrom zu gelangen. Unter Verwendung gentechnisch veränderter, grün-fluoreszierender Parasiten konnte die Entwicklung erstmals in der Leber genauer untersucht werden. Dabei konnten sie zeigen, dass die in den Hepatozyten gebildeten Merozoiten in kleine Vesikel verpackt und von der Leberzelle abgeschnürt werden. Insbesondere mit der Technik der Intravitalmikroskopie wurde erstmals dargestellt, dass die Freisetzung der Merozoiten nicht einfach durch Ruptur der Zelle geschieht, wie bisher allgemein angenommen wurde. Vielmehr wird die infizierte Zelle veranlasst lange Fortsätze, sogenannte Merosomen, zu bilden, über die die Merozoiten die Endothelzellschicht passieren und direkt in den Blutstrom freigesetzt werden können. Dieses Erkenntnis soll nun weiterverfolgt werden in der Hoffnung, neue Ansätze für die Malaria-therapie zu finden. Die Invasion und Modifikation von menschlichen Erythrozyten durch Malaria-Parasiten ist Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe um **Tim Gilberger**. Mit Hilfe von transgenen Parasiten konnte sie den Transportmechanismus von wichtigen Invasionsmolekülen innerhalb des Parasiten untersuchen und deren Prozessierung während des Invasionsvorganges aufklären. Die selektive Inhibierung dieser für den Parasiten lebenswichtigen Vorgänge könnte die Invasion von Wirtszellen verhindern und bietet damit ebenfalls neue Ansatzpunkte für die Entwicklung alternativer Malaria-medikamente.

Egbert Tannich

Parasitology Section

Staff 2006 - 2007

Department of Molecular Parasitology

Scientific Staff

Prof. Dr. Egbert Tannich, Head
Prof. Dr. Iris Bruchhaus*
Dr. Frank Ebert
Dr. Henriette Irmer
Dr. Hannelore Lotter (DFG)*
Dr. Andreas Krüger
Dr. Michaela Petter*

Technical Staff

Claudia Marggraff*
Susann Ofori*
Heidrun von Thien*

Doctoral Students

Julia Adlkofer (DAAD)*
Nestor Gonzalez (Univ. Mexico)*
Ghassan Handal (KAAD)*

Graduate Students

Nina Alex

Student trainees

Julia Lahnert
Tim Petersen
Andreas Schraut

Laboratory Bruchhaus

Prof. Dr. Iris Bruchhaus*

Technical Staff

Ina Hennings*

Doctoral Students

Anna Bachmann*
Laura Biller (DFG)*
Martin Helmkampf (DFG)*
Sabine Predehl*
Manuela Tillack (Ev. Studienstiftung)

Graduate Students

Anna Bachmann
Maya Kono
Dennis Marien*
Sabine Predehl

Research Group Walter (Biochemical Parasitology)

Scientific Staff

Prof. Dr. Rolf D. Walter, Head* (associated)
Dr. Kai Lüersen
Dr. Ingrid Müller (DFG)*
Prof. Dr. Justus Schottelius
Dr. Carsten Wrenger*

Technical Staff

Bärbel Bergmann*
Marie-Luise Eschbach (DFG)

Doctoral Students

Caroline Ajonina (DAAD)
Cora Burmeister
Robin Das Gupta
Jana Höppner
Julia Knöckel (DFG)*

Graduate Students

Sebastian Banhart
Swantje Gundlach
Sandra Maßmann
Julia Knöckel

Visiting Scientists

Prof. Sushma Rathaur-Bohra,
Banaras Hindu University, India
MSc Marni Williams, University of Pretoria,
South Africa
MSc Jandell Niemand, University of Pretoria,
South Africa
MSc Gordon Wells, University of Pretoria, South Africa

Research Group Clos (Leishmaniasis I)

Scientific Staff

PD Dr. Joachim Clos*

Technical Staff

Manfred Krömer*
Dorothea Zander*

Doctoral Students

Kohelia Choudhury
Mareike Chrobak*
Andrea Nühs (EU)*
Gaby Ommen*

Graduate Students

Doreen Gutzke
Sonja Liste
Sabina Lorenz
Andreas Nagel*

Student trainees

Julia Böhme
Eva Maria Koch

Visiting Scientists

Zahra Mojtahedi, University of Shiraz, Iran

Research Group Wiese (Leishmaniasis II)

until 09/2007

Scientific Staff

Dr. Martin Wiese, Head

Technical Staff

Anne MacDonald

Doctoral/Graduate Students

Nadja Bleicher
Maja Erdmann (Feindt-Stiftung)
Annette Fink (DFG)
Simona John von Freyend (DFG)
Inga Maria Melzer
Anne Scholz
Mareike Windelberg

Student trainees

Claudia Engler
Nils Esswein
Jan Hänisch
Han Scheuermann
Valea Schumacher

Research Group Heussler (Malaria I)

Scientific Staff

PD Dr. Volker Heussler*, Head
Dr. Christina Deschermeier (EU)*
Dr. Nicole Struck*
Dr. Robin Das Gupta

Technical Staff

Ulrike Froehlke*
Silke Retzlaff*

Doctoral Students

Sebastian Horstmann (Ev. Studienstiftung)*
Stefanie Gräwe (DFG)*
Annika Rennenberg (Boehringer Ingelheim Stiftung)*
Anja Schmidt (DFG)*
Angelika Sturm (VdF)*

Graduate Students

Susanne Helm*
Kerstin Immig*
Florian Koch
Christine Lehmann*
Ulrike Ruch*
Tina Witt*

Student trainees

Nadine Krüger

Visiting Scientists

Mireia Ferrer Almira, Autonomous University of
Barcelona, Spain
Bernina Naissant, Institute Cochin, Paris, France

Research Group Gilberger (Malaria II)

Emmy Noether Group

Scientific Staff

Dr. Tim Gilberger (DFG)*, Head
Dr. Tobias Spielmann (Humboldt Fellow)*
Dr. Nicole Struck (DFG)*

Technical Staff

Marzena Domagalski
Christine Langer*

Doctoral Students

Ana Cabrera (VdF)*
Silvia Haase (DFG)*
Susann Herrmann*
Maya Kono*
Nicole Struck (DFG)
Moritz Treeck*

Graduate Students

Ana Cabrera (DAAD)

Student trainees

Klemens Engelberg
Caroline Bruns
Leonie Reinhold
Arne Seeger

Visiting Scientists

Prof. Suman Dhar, Jawarhalal Nehru University, New
Delhi, India
Dr. Pushkar Sharma, National Institute of Immunology,
New Delhi, India
Dr. Faustin Kamena, University of Zürich, Switzerland

Electron Microscopy Unit

Christel Schmetz*

*Staff member as of December 31st, 2007

The influence of sexual hormones on the development of amoebic liver abscess

Department of Molecular Parasitology

Zusammenfassung

Der Amöbenleberabszess, eine schwere Verlaufsform der invasiven Amöbiasis, tritt überwiegend bei Männern, selten dagegen bei Frauen und Kindern, auf. Mit einem kürzlich entwickelten Tiermodell für den Amöbenleberabszess konnten wir diesen geschlechtsspezifischen Unterschied in immunkompetenten Labormäusen nachstellen. In diesem Modell sind weibliche im Vergleich zu männlichen Tieren früher in der Lage, den Abszessverlauf zu kontrollieren und die Parasiten zu eliminieren. Um den Einfluss von Geschlechtshormonen auf den Verlauf von Amöbenleberabszessen zu untersuchen, wurden die Tiere vor der Infektion mit Amöben kastriert und männliche Tiere mit weiblichen Geschlechtshormon Östradiol, bzw. weibliche Tiere mit dem männlichen Geschlechtshormon Testosteron substituiert. Wir konnten zeigen, dass die Behandlung mit Testosteron in weiblichen Tieren zu einer Vergrößerung der Abszesse führte, während die Östradiolbehandlung keine Auswirkung auf die Abszessentwicklung hatte. Die Untersuchung der Immunantwort dieser Tiere im Verlauf der Abszessentwicklung zeigte, dass die Gabe von Testosteron zu einer Suppression der polyklonalen sowie der antigen-spezifischen Immunantwort führt. Im Gegensatz dazu verursachte eine Reduktion des Testosterons durch Kastration bei männlichen Tieren die Ausbildung kleinerer Abszesse und eine verbesserte Eliminierung der Parasiten. Gleichzeitig konnte eine erhöhte T-Zellaktivität in diesen Tieren nachgewiesen werden. Die Ergebnisse zeigen, dass Testosteron im Gegensatz zu Östradiol, eine immunmodulierende Wirkung hat und mit dazu beiträgt, dass männliche Tiere anfälliger sind, Amöbenleberabszesse zu entwickeln.

Summary

Amoebic liver abscess (ALA), a severe form of invasive amoebiasis, predominates in males but is rare in females and children. We recently developed a mouse model for ALA that reflects the gender-dependent distribution of the infection as found in humans. In this model, female mice could better control abscess development by rapid elimination of the parasite compared to male mice. To investigate the role of sex hormones on the gender difference in the course of ALA development, orchectomized mice were treated with 17 β -estradiol while ovariectomized mice received testosterone prior to intrahepatic infections with virulent *E. histolytica* trophozoites. The results indicated that substitution of testosterone in female

mice led to an increase in the sizes of liver abscesses and a decrease in the clearance of parasites, while estradiol had no effect on the ALA outcome and parasite clearance. Analysis of the immune response during ALA development revealed an immunosuppressive effect of testosterone on the polyclonal as well as the antigen-specific immune response. On the other hand, the reduction of testosterone levels by castration male mice rendered these animals more resistant to amoebic infections as reflected by a decrease in abscess sizes and increased parasite clearance, which was associated with an increased T-cell activation. These results indicate that, in contrast to estradiol, testosterone directly modulates the immune response resulting in an increased susceptibility to ALA.

Introduction

Amoebic liver abscess (ALA) is the most common extra-intestinal manifestation of human infections with the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. In contrast to intestinal amoebic disease, the risk to develop ALA is age- and gender-dependent. More than 95% of ALA cases occur in adults. In addition, the disease greatly predominates in male individuals with a male-to-female ratio of 7:1 and a peak ALA incidence between 30 and 50 years of age. This phenomenon is independent from the prevalence of the parasite, which is often higher in children and females and independent from cultural or ethnic backgrounds, as it has been observed in all parts of the world known to be endemic for amoebiasis. In recent years, attempts to study the mechanisms responsible for ALA-associated gender differences were hampered by the lack of a suitable animal model. However, we recently established an ALA model in immunocompetent C57BL/6 mice. Although all animals developed abscesses when intrahepatically challenged with virulent *E. histolytica* trophozoites, the time course of abscess formation differed between the genders. Female mice were able to clear the infection within 3 days, whereas in male mice, the parasite could be reisolated from liver lesions for at least 14 days. Accordingly, sizes of abscess lesions were increased and recovery time was significantly prolonged in male compared to female mice. On the other hand, immunohistological analyses of abscessed liver regions in both genders revealed no differences in the amount and composition of abscess infiltrating cells. However, the cytokine profile differed significantly. In the early phase of infection, splenocytes from male mice produced more IL-4 compared to female derived cells. In contrast, female splenocytes produced more IFN- γ a cytokine, which plays a crucial role in the control of ALA. The present project aims to investigate the role of sexual hormones for the devel-

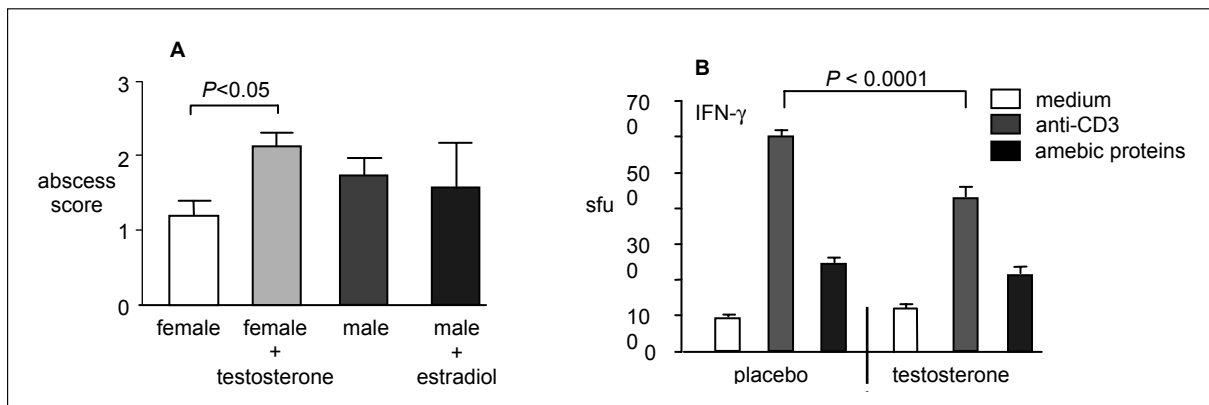


Figure 1: Influence of sexual hormones on the size of ALA and the influence of testosterone treatment on the immune response. (A) The size of ALA increased in female mice after testosterone treatment, the treatment of male mice with estradiol had no influence on the size of ALA (abscess score: rate for abscessed liver tissue in mm). (B) The polyclonal (anti-CD3) as well as the antigen-specific (amebic proteins) immune response in splenocytes is suppressed by testosterone.

opment of ALA and to evaluate immune mechanisms that might be responsible for the gender-specific differences in the susceptibility to ALA.

Project description and results

As sex hormones might have a strong influence on liver-specific immune responses and may contribute to gender-specific differences in the outcome of amoebic infection of the liver, we have analyzed the role of sexual hormones using the newly developed ALA mouse model. Ovariectomized female mice were substituted with male hormone testosterone, and orchectomized male mice were substituted with the female hormone 17 β -estradiol. Castration was performed in young mice (6 weeks) and hormones were substituted over a period of 60 days. Subsequently, animals were challenged by intrahepatic injection of virulent *E. histolytica* trophozoites and the outcome of infection was determined seven days post infection. The results indicated that in contrast to estradiol, the application of testosterone had a major influence on the control of amoebic infection. Compared to untreated controls, testosterone treated female mice revealed a significant increase in sizes of abscesses as well as in the survival of parasites within the abscess lesions. Moreover, application of testosterone resulted in significant suppression of the polyclonal as well as the antigen-specific immune responses. In contrast, treatment of male mice with estradiol had no influence on abscess development or parasite survival compared to respective controls. In addition, substitution of estradiol resulted in an increase in the polyclonal, but not in the antigen-specific IFN- γ secretion of lymphocytes.

The reduction of testosterone levels by castration of male mice supported the role of this hormone in the control of ALA. Both, abscess sizes and parasites survival rates were decreased in testosterone depleted male mice to the level as seen in naive female mice. Elispots performed with splenocytes from castrated male mice revealed that the increased resistance to

ALA was associated with an increased polyclonal IFN- γ production. The results strongly suggest that testosterone but not estradiol directly influences the immune response and constitutes an important component for the gender-specific differences in ALA susceptibility.

Another component that might be critically important are liver NKT-cells and their native ligands in amoebic trophozoites, which are currently analysed in ongoing studies and which might also contribute to the observed gender differences in amoebic infection of the liver.

Selected publications

- Lotter H, Jacobs T, Gaworski I, Tannich E (2006). Sexual dimorphism in the control of amoebic liver abscess in the mouse model of disease. *Infect Immun* 74:118-124.

Cooperating partners

- Thomas Jacobs and Iris Garworski, Department of Immunology, BNI
- C. Prehn, Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Investigators

- Hannelore Lotter
- Claudia Marggraff
- Ina C. Hennings
- Egbert Tannich

Primary structure and expression of proteolytic enzymes of *Entamoeba histolytica*

Department of Molecular Parasitology

Zusammenfassung

Proteolytische Enzyme spielen eine bedeutende Rolle für die Pathogenität von *Entamoeba histolytica*. Kürzlich durchgeführte Analysen ergaben, dass im Genom dieses Parasiten mindestens 86 Peptidasegene vorhanden sind. Bei 50 dieser Gene handelt es sich um Cystein-Peptidasen, bei 22 um Metallopeptidasen, bei 10 um Serin-Peptidasen und bei 4 um Aspartat-Peptidasen. Mit Hilfe von Microarray-Analysen wurde das Peptidase-Expressionsprofil unterschiedlich kultivierter Amöben und verschiedener *E. histolytica* Isolate erstellt. Für nur 21 Peptidasegene war eine signifikante Expression nachweisbar. Alle anderen untersuchten Gene waren gar nicht oder nur sehr schwach exprimiert. Die Expressionsprofile verschiedener Isolate, gewonnen aus Patienten mit Amöbiasis oder aus asymptomatischen Trägern wiesen nur sehr geringe Unterschiede auf. Das Expressionsprofil veränderte sich auch nur wenig, wenn Amöben in Gegenwart verschiedener Zelltypen, oder unter aeroben Bedingungen kultiviert wurden. Nur bei Amöben, die einem Hitzestress ausgesetzt waren, veränderte sich das Expressionsprofil einiger Peptidasegene. Aus diesen Befunden leitet sich die Frage ab, wann der Großteil der Peptidasegene exprimiert wird und welche Bedeutung diese Peptidasen für die Pathogenität von *E. histolytica* besitzen.

Summary

Proteolytic enzymes are considered important for *E. histolytica* pathogenicity. The recent analysis of the amoeba genome revealed the presence of at least 86 peptidase encoding-genes. They comprise 50 cysteine peptidase genes 22 different metallo-peptidase genes 10 serine peptidase genes, as well as 4 aspartic peptidase genes. Using an oligonucleotide microarray, 21 peptidase genes were found to be significantly expressed under culture conditions whereas the remaining are not expressed or at very low levels only. Minor differences were observed between the various isolates investigated, despite the fact that these isolates originated from asymptomatic individuals or from patients with invasive amoebiasis. Likewise, *E. histolytica* cultivated in the presence of different cells or stressed by elevated oxygen levels showed only minor differences in the peptidase expression profile. Only under heat stress significant changes of expression of a few peptidase genes was observed. Thus, questions remain about the expression profile, function and role in pathogenicity of the majority of *E. histolytica* peptidasen.

Introduction

The faecal-oral spread protozoan parasite *Entamoeba histolytica* is an important human pathogen. Normally, this parasite resides and multiplies in the large bowel where it persists for months or even years causing only an asymptomatic luminal gut infection. However, occasionally *E. histolytica* penetrates the intestinal mucosa, which leads to ulcerative colitis or it disseminates to other organs, most commonly to the liver, where it induces abscess formation. Cysteine peptidasen (CPs) are considered to play a major role for the pathogenicity of *E. histolytica* as suggested by a large number of *in vitro* and *in vivo* studies. Most convincing are results from infections of laboratory animals indicating that *E. histolytica* trophozoites that have reduced CP activity are greatly impaired in their ability to induce amoebic liver abscesses. Recent studies have suggested that a considerable number of genes coding for proteolytic enzymes are present within the *E. histolytica* genome. Questions remain about their role in *E. histolytica* pathogenicity. Here we report on detailed expression analysis of the various peptidase genes.

Project description and results

In an attempt to annotate all *E. histolytica* peptidase genes, a total of 86 peptidase genes were identified within the *E. histolytica* genome. The *E. histolytica* genome contains a multitude of at least 50 genes coding for CPs. Of these, the majority is structurally related to the papain superfamily, whereas a few others are more similar to calpain-like CPs, ubiquitinyl hydrolases, Ulp1 peptidasen, autophagins, and otubains, respectively. Phylogenetic analyses of the 37 papain-family members revealed that they represent 3 distinct clades (A, B, C), consisting of 13, 11 and 13 members, respectively. EhCP-A and EhCP-B members are organised as classical pre-pro enzymes. Both families differ in length of the pro regions as well as of the catalytic domains and have specific sequence motifs within the N-terminal regions of the mature enzymes. In addition, most members of the EhCP-B family contain hydrophobic stretches near or at the C-terminus. The primary structure analysis of the EhCP-C members predicts a hydrophobic region near the N-terminus, which may form a signal anchor.

All four aspartic peptidasen identified within the *Entamoeba histolytica* genome may belong to intramembrane-cleaving proteases, which perform downstream functions such as cell signalling, regulation and intercellular communications. The 11 serine peptidasen can be grouped into 3 families. A total of 22 genes were identified encoding metallo-peptidasen, which are predicted to belong to 11 different families. Except for few CPs, no information is available about the expression

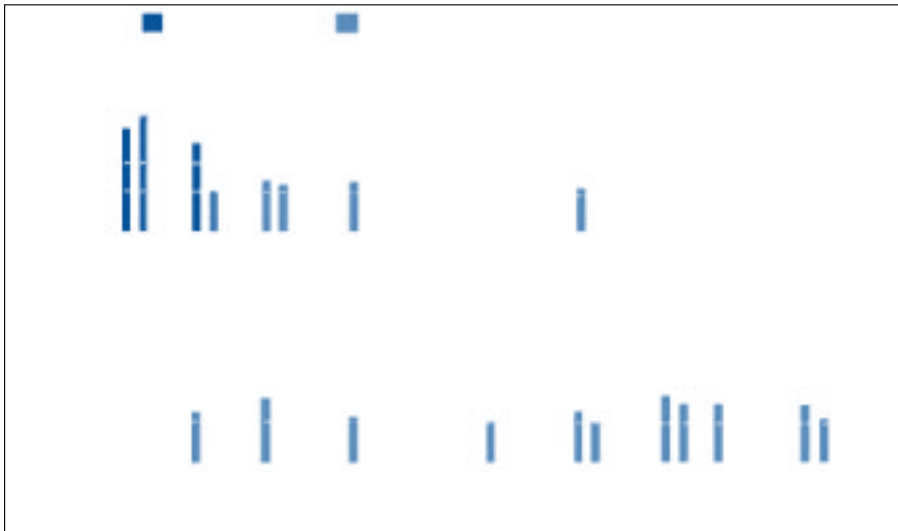


Figure 1: Expression of 79 genes coding for peptidases in the *E. histolytica* isolate HM-1:IMSS as determined by microarrays. Error bars represent the standard error of the mean of nine hybridizations (biological replicates).

and biological function of the *E. histolytica* peptidases. To allow detailed expression analyses of the various *E. histolytica* peptidase genes, a small microarray was designed, containing 79 of the 86 peptidase genes identified. Under standard culture conditions only a relatively small number of the peptidase genes is expressed in the *E. histolytica* isolate HM-1:IMSS. Only 3 *cp* genes are expressed at high levels. A set of 17 peptidase genes reveals intermediate expression levels. This group comprises 4 *cp* genes, one aspartic peptidase and one serine peptidase gene, respectively and 9 metallo-peptidase genes belonging to 6 families. All other peptidase genes are expressed at levels below the detection limit of Northern blots. In order to determine the extend of inter-strain variation in the expression of peptidase genes, HM-1:IMSS was compared with 6 different *E. histolytica* isolates all cultivated under axenic conditions. These isolates originated from different parts of the world and were obtained from patients with different forms of amoebic disease or in at least one case from an asymptomatic *E. histolytica* carrier. Pairwise comparison of the isolates with HM-1:IMSS revealed only minor differences in the expression of the various peptidase genes. Some studies suggested a correlation between peptidase expression and phagocytosis and/or cytophatic activity. However, this was not confirmed in this study. Cultivation of *E. histolytica* in the presence of erythrocytes, liver cells, CHO cells, gram-negative or gram-positive bacteria did not result in significant differences of peptidase gene expression profiles. Likewise no differences were observed when amoebae were cultivated under aerobic conditions. Only cultivation under heat stress resulted in differential expression of 5 out of the 79 peptidase genes investigated. The amount of RNA for the highly expressed genes *ehcp-a1* and *ehcp-a2* was found to be decreased 6 and 4 fold, respectively, whereas the expression of *ehcp-a5*, *ehcp-a6* and *ehmp8-2* was increased approximately 2 fold. In summary, *Entamoeba histolytica* possesses a large number of peptidase genes. Under standard culture

conditions or upon heat-stress only a relatively small number of these genes is significantly expressed and only very few variations become apparent between various clinical *E. histolytica* isolates, calling into question the importance of these enzymes in *E. histolytica* pathogenicity. Further studies are required to define the precise role of most of the proteolytic enzyme for amoeba cell biology but in particular for *E. histolytica* virulence.

Selected Publications

- Clark CG, Alsmark UCM, Hofer M, Saito-Nakano Y, Ali V, Marion S, Weber C, Mukherjee C, Bruchhaus I, Tannich E, Leippe M, Sicheritz-Ponten T, Foster PG, Samuelson J, Noël CJ, Hirt RP, Embley TM, Gilchrist CA, Mann BJ, Singh U, Ackers JP, Bhattacharya S, Bhattacharya A, Lohia A, Guillén N, Duchêne M, Nozaki T, Hall N (2007). Structure and content of the *Entamoeba histolytica* genome. *Adv in Parasitol*, 65: 51-190.
- Tillack M, Biller L, Irmer H, Freitas M, Gomes MA, Tannich E, Bruchhaus I (2007). The *Entamoeba histolytica* genome: primary structure and expression of proteolytic enzymes. *BMC Genomics*, 8:170.
- Tillack M, Nowak N, Lotter H, Bracha R, Mirelman D, Tannich E, Bruchhaus I (2006). Increased expression of the major cysteine proteinases by stable episomal transfection underlines the important role of EhCP5 for the pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol*, 149: 58-64.

Investigators

- Manuela Tillack
- Laura Biller,
- Ina Hennings
- Egbert Tannich,
- Iris Bruchhaus

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Evangelisches Studienwerk e.V. Villigst

Identification of an encystation-specific cysteine peptidase of *Entamoeba invadens*

Department of Molecular Parasitology

Zusammenfassung

Bei verschiedenen Protozoen scheinen Cystein-Peptidasen (CPs) eine wichtige Rolle bei En- und Exzystierungsprozessen zu spielen. *Entamoeba invadens*, ein Parasit in Reptilien, gilt als Modellorganismus für das Studium im Labor von En- und Exzystierungsprozessen bei *Entamoeba* Spezies. Bisher ist über die Expression und Funktion von *Entamoeba* CPs während der En- und Exzystierungsprozessen wenig bekannt. Ausgehend von den 37 bekannten *E. histolytica* *cp*-Genen wurden mit Hilfe von Datenbankanalysen 28 homologe Gene bei *E. invadens* identifiziert. Für 8 ausgewählte Gene wurde das Expressionsprofil in Trophozoiten, Zysten und während der En- und Exzystierung ermittelt. Für 4 Peptidasegene konnte in keinem der Stadien ein Transkript nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu war *eicp5* konstitutiv in allen Entwicklungsphasen exprimiert, während die Expression von *eicp-a3* und *eicp-a11* nur in den Trophozoiten, nicht aber in den reifen Zysten nachgewiesen werden konnte. Ein Peptidasegen (*eicp-b9*) wurde identifiziert, das nur innerhalb eines kurzen Zeitfensters während der Enzystierung exprimiert wird. Western-Blot-Analysen bestätigten die eng-regulierte, stadienspezifische Expression von *eicp-b9*.

Summary

For various protozoa cysteine peptidases (CPs) are considered to be involved in the regulation of en- and excystation. *Entamoeba invadens*, a parasite of reptiles, is a model for the study of en- and excystation processes in *Entamoeba* species. So far, nothing is known about the expression and involvement of *Entamoeba* CPs during cyst formation. By homology search using the 37 known *E. histolytica* *cp* genes, a total of 28 corresponding genes were identified in the *E. invadens* genome data base. The expression profiles of 8 of these genes were analysed in trophozoites, cysts as well as during the process of en- and excystation. For 4 peptidase genes no transcripts could be detected. In contrast, *eicp5* was found to be constitutively expressed in all parasite stages, whereas *eicp-a3* and *eicp-a11* are specifically expressed in trophozoites but not during cyst development. Interestingly, *eicp-b9* is expressed for a short period of a few hours only during encystation but not during excystation or in trophozoites. Western blot analyses confirmed this tight-regulated, stage specific expression of *eicp-b9*.

Introduction

Entamoeba histolytica is known for its extraordinary capacity, to efficiently destroy human tissues leading to invasive disease such as ulcerative colitis or extraintestinal abscesses. This parasite has a simple life cycle. It consists of two stages, the disease-causing trophozoite form, which stays in the human intestine and the infective cyst form. So far, most studies focussed on the trophozoite stage of *E. histolytica*, because it can be maintained easily in culture. In contrast, very little is known about the encystation and excystation processes since *E. histolytica* cannot efficiently encyst *in vitro*. The *Entamoeba* model for studying these processes is *E. invadens*, a reptilian parasite. Previous studies have suggested that peptidases are involved in en- and excystation processes of various protozoan parasites such as *Giardia lamblia*. We have recently shown that approximately 37 genes belonging to the papain-like CP family are present within the *E. histolytica* genome. However, only 8 of these genes were found to be expressed in the trophozoite stage. Therefore, it was of interest whether at least some of the *cp* genes are expressed during *Entamoeba* en- or excystation processes.

Project description & results

In contrast to the *E. histolytica* genome, which is completely sequenced, only 0.5-fold sequence coverage of the *E. invadens* genome has been published. Searching the newest whole genome shotgun reads of *E. invadens* (taxid:33085, NCBI), we identified 28 genes coding for cysteine peptidases. Of these, 7 were homologous to the *E. histolytica* cysteine peptidase CP-A family (*cp-a2,-a3,-a5,-a8,-a9,-a10,-a11*), 8 to the EhCP-B family (*cp-b1,-b5,-b6,-b7,-b8,-b9,-b10*) and 13 to the EhCP-C-family (*cp-c1 to -c13*).

For eight out of the 28 *E. invadens* peptidase genes, the expression profile during the process of en- and excystation was analysed in detail. Using Northern blot analyses, transcripts were lacking for the peptidase genes *eicp-a9*, *-b7*, *-b8*, and *-c2* at all parasite stages. In contrast, *eicp-a5* was found to be constitutively expressed during the entire life cycle, e.g. in trophozoites, during the whole en- and excystation process as well as in mature cysts (Fig. 1A/C). On the other hand, transcripts of *eicp-a3* and *eicp-a11* were detected primarily in the trophozoite stage. During encystation only reduced amounts were observed and no transcripts of *eicp-a3* or *eicp-a11* were present in mature cysts (24 and 48 hours of encystation) (Fig. 1A). Very early (12 h) after initiation of excystation an *eicp3*-specific transcript was observed (Fig. 1C). *Eicp-a11* is highly trophozoite specific. Only minor signals could be detected for 4, 8 and 16 hours after initiation of

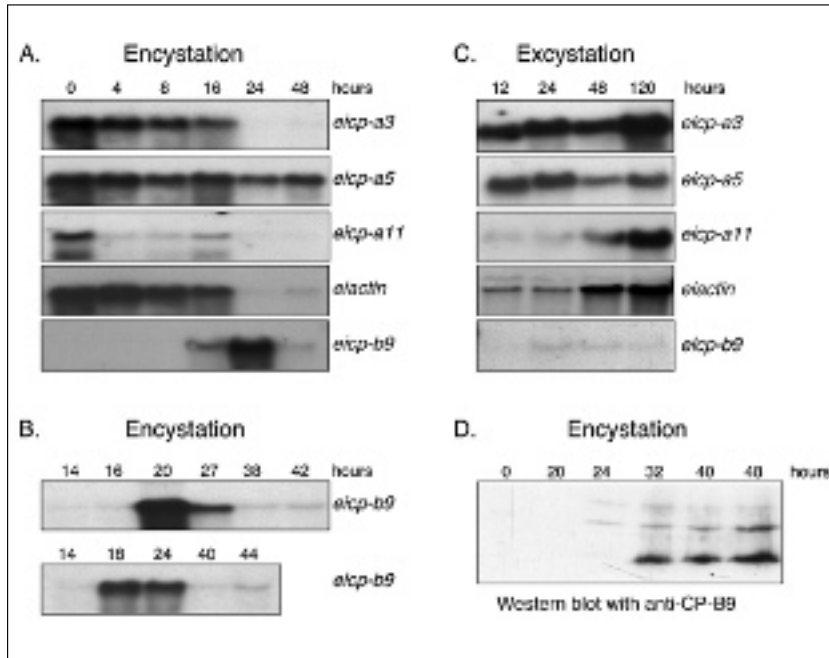


Figure 1: Expression of various *cp* genes in *E. invadens*. A.-C. Total cellular RNA isolated from different developmental stages during *E. invadens* encystation (A, B) and excystation (C) were separated on formaldehyde agarose gels, blotted onto nylon membrane and hybridised with the coding region of the various *E. invadens cp* genes and the actin gene as indicated. D. Total protein extract from different developmental stages during *E. invadens* encystations were separated on a 12% SDS-PAGE, proteins were transferred to nitrocellulose and the Western blot was developed with antibodies against EiCP-B9.

encystation and they disappeared completely after 24 hours (Fig.1A). For *eicp-a11* a clearly visible transcript was seen 48 hours after the excystation process started (Fig. 1C).

An interesting tightly regulated, stage specific expression was found for *eicp-b9*. Expression of this gene was detected only between 18 to 28 h after initiation of encystation but not at any other time point during en- or excystation or in mature cyst or trophozoite stages (Fig. 1A-C). Likewise, the respective *E. histolytica* homologue *ehcp-b9* is also not expressed in trophozoites.

The tight expression of *eicp-b9* raises question about the presence of the respective protein. Therefore, Western blot analysis using an antibody raised against recombinantly expressed EiCP-B9 was performed. The results indicated a specific reaction of the antibody to a 35-kDa protein (Fig. 1D), which corresponds to the size of processed, mature EiCP-B9. This protein was found only in parasite extracts during the late phase of encystation, about 14 hours after appearance of the corresponding RNA, suggesting a specific function of this enzyme during *Entamoeba* encystation (Fig. 1D).

Selected publications

- Clark CG, Alsmark UCM, Hofer M, Saito-Nakano Y, Ali V, Marion S, Weber C, Mukherjee C, Bruchhaus I, Tannich E, Leippe M, Sichert-Ponten T, Foster PG, Samuelson J, Noël CJ, Hirt RP, Embley TM, Gilchrist CA, Mann BJ, Singh U, Ackers JP, Bhattacharya S, Bhattacharya A, Lohia A, Guillén N, Duchêne M, Nozaki T, Hall N (2007). Structure and content of the *Entamoeba histolytica* genome. *Adv in Parasitol*, 65: 51-190.
- Tillack M, Biller L, Irmer H, Freitas M, Gomes MA, Tannich E, Bruchhaus I (2007). The *Entamoeba histolytica* genome: primary structure and expression of proteolytic enzymes. *BMC Genomics*, 8:170.
- Tillack M, Nowak N, Lotter H, Bracha R, Mirelman D, Tannich E, Bruchhaus I (2006). Increased expression of the major cysteine proteinases by stable episomal transfection underlines the important role of EhCP5 for the pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol*, 149: 58-64.

Investigators

- Frank Ebert
- Ina Hennings
- Egbert Tannich,
- Iris Bruchhaus

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft

Vitamin B biosynthesis in the human malaria parasite

Research Group Walter (Biochemical Parasitology)

Zusammenfassung

Pyridoxalphosphat und Thiaminpyrophosphat sind Cofaktoren essentieller Enzyme, die in allen Organismen vorkommen. Während der Mensch auf eine Aufnahme beider Verbindungen mit der Nahrung in Form von Vitamin B1 und B6 angewiesen ist, sind von Bakterien, Pilzen und Pflanzen die Biosynthesen beider Vitamine beschrieben. *Plasmodium falciparum* verfügt zwar über die Aufnahmesysteme dieser Vitamine, zusätzlich aber auch über deren *de novo* Synthesen. Vitaminsynthesen sind ideale Angriffsorte für die Chemotherapie von Infektionen, verursacht durch Bakterien und Protozoen. Diese Stoffwechselwege sind erregerspezifisch, so dass Wirkstoffe, die hier eingreifen, nicht mit dem Stoffwechsel des Patienten interferieren. Analysiert haben wir die Einschleusung toxischer Vitamin-Analoga, die zu einer Vergiftung Vitamin B6-abhängiger Enzyme führt. Die hohe Wirksamkeit neusynthetisierter Analoga konnte auf Enzymebene und in der Plasmodienkultur gezeigt und durch Genmanipulation eindeutig der Pyridoxalkinase als Targetenzym zugewiesen werden.

Introduction

Apicomplexan parasites such as the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* have a significant impact on health of human and livestock, and chemotherapy remains a problem. Due to the high mutational rate of *P. falciparum* and its resulting rapid adaptation to environmental changes, drug resistance to the standard medication with chloroquine, antifolates etc., is increasing. Therefore, continuous discovery of novel drug targets and development of new chemotherapeutics are inevitable. It has been claimed that antiparasitic compounds should preferably be created to target only the parasite without harming the human host. In this sense the parasite specific vitamin B1 and B6 biosyntheses represent ideal drug targets; similar to the already exploited interference with the parasite's dihydrofolate biosynthesis (vitamin B9) with antifolates. Pyridoxal phosphate (PLP) and thiamine pyrophosphate (TPP), the respective active molecules of vitamin B6 and B1 are the essential cofactors for various crucial enzymes that are ubiquitous in pro- as well as eukaryotes. The *de novo* synthesis of both cofactors is present in bacteria, fungi and plants, whereas mammals are entirely dependent on the uptake of the B6 vitamins (pyridoxine, pyridoxal and pyridoxamine) as well as vitamin B1 (thiamine) from their diet.

Project description & results

During the time course of this report the presence of a deoxyxylulose 5-phosphate independent vitamin B6 biosynthesis in the malaria parasite *P. falciparum* and its apicomplexan relative *Toxoplasma gondii* was demonstrated. The plasmodial biosynthesis of vitamin B6 is carried out by a multimeric enzyme complex consisting of 12 Pdx1 proteins which are decorated by 12 Pdx2 proteins. The catalysis of this complex is directly leading to the active cofactor PLP. The Pdx1 protein harbours the PLP synthase domain whereas Pdx2 reveals glutaminase activity and therefore acts as an ammonium provider for the nitrogen atom. By site directed mutagenesis of several amino acid residues of the Pdx1 protein followed by static light scattering we identified amino acids participating in the enzymatic reaction and in the assembly process of the entire complex thereof K151 acts as a crucial mediator (Fig. 1). Genes involved in the vitamin B1 biosynthesis are found in *P. falciparum*, however not in *T. gondii*. In the malaria parasite the B1 biosynthesis pathway consists only of 4-amino-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidine kinase (ThiD), the 5-(2-hydroxyethyl)-4-methylthiazole kinase and the thiamine phosphate synthase (ThiE). All enzymes have been biochemically well characterised. The rudimentary biosynthesis is leading to thiamine monophosphate (TMP). However, to become the active cofactor TPP TMP has to be first de-phosphorylated by a recently identified phosphatase and subsequently pyrophosphorylated by the thiamine pyrophosphokinase (TPK) both localised in the cytosol. As far as the provision of both vitamins is concerned the malaria parasites possess not only biosynthesis but also the option to salvage precursors or vitamers. This offers novel strategies to target the malaria parasite. In such a manner, pyridoxal is taken up from the diet subsequently phosphorylated by the pyridoxine/pyridoxal kinase (PdxK) and thereby trapped inside the parasite.

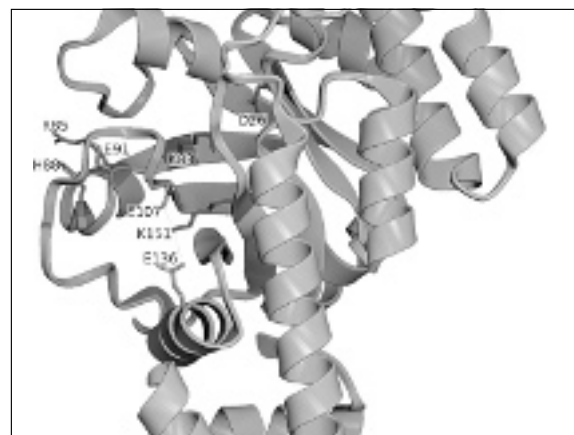


Figure 1: Structural conformation of a plasmodial Pdx1 monomer.

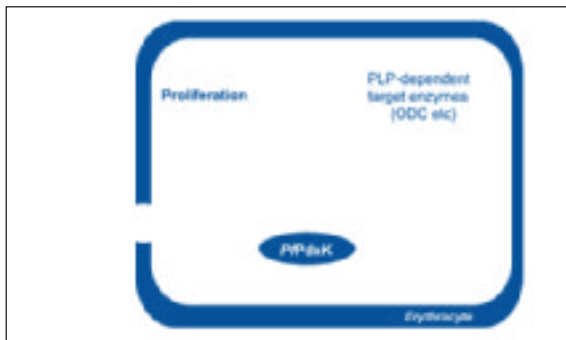


Figure 2: Interference strategy for PLP dependent enzymes in *Plasmodium*.

This salvage pathway is currently under investigation to channel toxic PLP analogues (PA) into the cell to poison PLP-dependent enzymes and thus impair the proliferation of *P. falciparum* (Fig. 2). Various pyridoxyl-amino acids or pyridoxyl-polyamine adducts were tested and candidates - derived from screening against cultured parasites - were found to be accepted as substrate by the PfPdxK. Their phosphorylated form abolishes indeed the activity of PLP-dependent enzymes. In order to validate the inhibitory potential the construct of the GFP-expressing *P. falciparum* cells was modified and transfected to over-express a PdxK Strep-tag fusion protein (Fig. 3). This transgenic cell-line was tested on its growth behaviour and the obtained effect can be directly linked to the capability of *Plasmodium* to phosphorylate and thereby activate PA as shown by an increased sensitivity of the PdxK over-expressing parasites.

Selected publications

- Wrenger C, Eschbach ML, Müller IB, Warnecke D, Walter RD (2005): Analysis of the vitamin B6 biosynthesis pathway in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 280: 5242-5248.
- Wrenger C, Eschbach ML, Müller IB, Laun NP, Begley TP, Walter RD (2006): The vitamin B1 *de novo* synthesis of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* depends on external provision of 4-amino-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidine. *Biol Chem* 387: 41-51.
- Eschbach ML, Müller IB, Gilberger TW, Walter RD, Wrenger C (2006): The human malaria parasite *Plasmodium falciparum* expresses an atypically N-terminally extended pyrophosphokinase with specificity for thiamine. *Biol Chem* 387: 1583-1591.
- Knöckel J, Müller IB, Bergmann B, Walter RD, Wrenger C (2007) The apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii* generates pyridoxal phosphate *de novo*. *Mol Biochem Parasitol* 152: 108-111
- Müller IB, Knöckel J, Groves MR, Jordanova R, Ealick SE, Walter RD, Wrenger C (2008): The assembly of the plasmodial PLP synthase complex follows a defined course. *PLoS ONE* 3:e1815

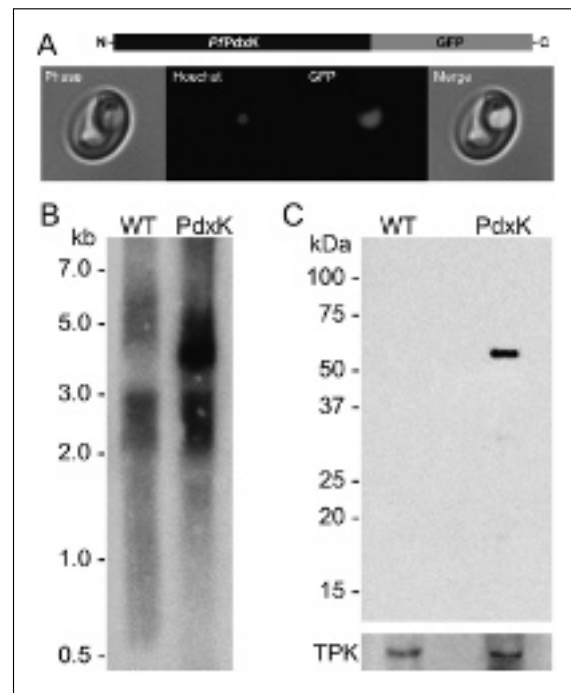


Figure 3: (A) PfPdxK-GFP expressing malaria parasites. (B) Northern blot analysis of PdxK over-expressing parasites by employing a *pdxK* specific probe. (C) Western blot analysis of PdxK Strep-tag expressing malaria parasites by using a monoclonal anti Strep-tag antibody.

Cooperating partners

- Steven E. Ealick and Tadhg P. Begley, Cornell University, USA
- Heinz Gehring, Universität Zürich, Switzerland
- Finian J. Leeper, University of Cambridge, UK
- Matthew R. Groves, EMBL, Hamburg
- Henri Vial, University of Montpellier, France

Investigators

- Carsten Wrenger
- Ingrid B. Müller
- Julia Knöckel
- Bärbel Bergmann
- Rolf D. Walter

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft

Antimony Resistance in *Leishmania braziliensis*

Research Group Clos (Leishmaniasis)

Zusammenfassung

Die Resistenz gegenüber gängigen Anti-Leishmania-Wirkstoffen wie Antimon-III ist ein wachsendes Problem in vielen Endemie-Gebieten, auch Südamerikas. Alternative Wirkstoffe sind zum Teil unwirksam gegen wichtige Erreger-Spezies oder nicht erschwinglich. Im Rahmen des EU-geförderten Projekts LeishEpiNetSA identifizieren wir Antimon-III-Resistenzgene aus *Leishmania braziliensis*, dem Erreger der mucokutanen Leishmaniose. Erste Ergebnisse implizieren eine Gruppe von putativen Enzymen des Citrat-Zyklus, also der Atmungskette der Parasiten, als Resistenz-Markergene. Wir erhoffen von diesem Projekt bessere Identifizierungsmöglichkeiten für Antimon-resistente Parasiten.

Introduction

Leishmania braziliensis is the most virulent parasite species in the *Viannia* subgenus of *Leishmania*. It is responsible for a large part of the cutaneous leishmaniasis (CL) cases in South America and almost exclusively for mucocutaneous leishmaniasis (MCL), an extremely disfiguring clinical form of the disease (Figure 1), with sometimes lethal outcome. In many cases, the systemic treatment with antimony-containing drugs fails, leaving few if any affordable treatment options. Therefore, more must be known about the causes of drug resistance in CL and MCL cases in South America. This is one of the goals of the international LeishEpiNetSA consortium, which started its work in 2006.

Project description & results

For the search of resistance genes, we employ a Functional Cloning strategy, using a genomic DNA library from an antimony-resistant Peruvian *L. braziliensis* isolate. The cosmid-based library is introduced into an antimony-sensitive clone of *L. braziliensis*, also from a Peruvian isolate, creating a population of parasites with a large spectrum of different episomal trans-genes. By challenging this population with a lethal concentration of antimony-III, we select *in vitro* for such parasites that carry and overexpress resistance marker genes on their cosmid episomes.

In three independent screens, the same cosmid was dominant in the survivor population. It carries approximately 42,000 base pairs of *L. braziliensis* DNA. Large parts of the cosmid are not accounted for yet, in the *L. braziliensis* genome project. However, we found at least three genes that code for putative enzymes of the Krebs cycle, which is thought to be a target of antimony in the parasites. The Krebs cycle is part of the respira-

tory chain, which is located inside the mitochondria. To test the protective properties of these enzyme genes, we truncated the isolated cosmid in a way that deleted all leishmanial DNA, save for the three enzyme genes. The truncated cosmid was then transfected into sensitive *L. braziliensis* again. Growth of parasites carrying the isolated cosmid, pcosC1.6, its truncated derivative, pcosC1.6BN, or the empty cosmid vector, pcosTL, was monitored under different antimony-III concentrations. Both the original cosmid and the truncated form that encodes Krebs cycle enzymes allow for growth of the parasites under non-permissive antimony-III concentrations (Figure 2). This result not only further implicates the Krebs cycle as target of antimonial drugs, but also the Krebs cycle enzymes as potential drug resistance markers. Future work will identify the specific gene causing resistance and compare it to its counterpart in drug-sensitive parasites. Parasite isolates from endemic regions will then be monitored for expression of this gene to test the relevance of these findings for the situation in the field.

Selected publications

- Clos, J and Choudhury, K (2006): Functional cloning as a means to identify *Leishmania* genes involved in drug resistance. *Mini Rev Med Chem* 6: 123-129.
- Choudhury, K., Zander, D., Kube, M., Reinhardt, R. and Clos, J. (2008): Identification of a *Leishmania infantum* gene mediating resistance to ' and SB (III).

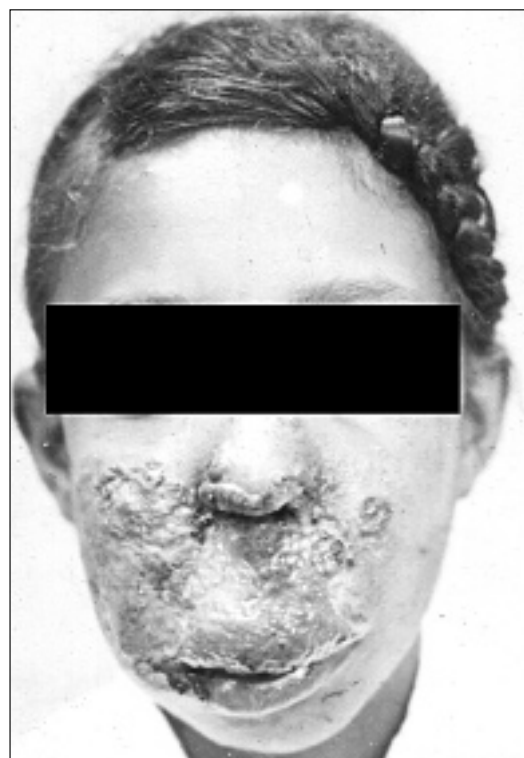


Figure 1: Mucocutaneous Leishmaniasis

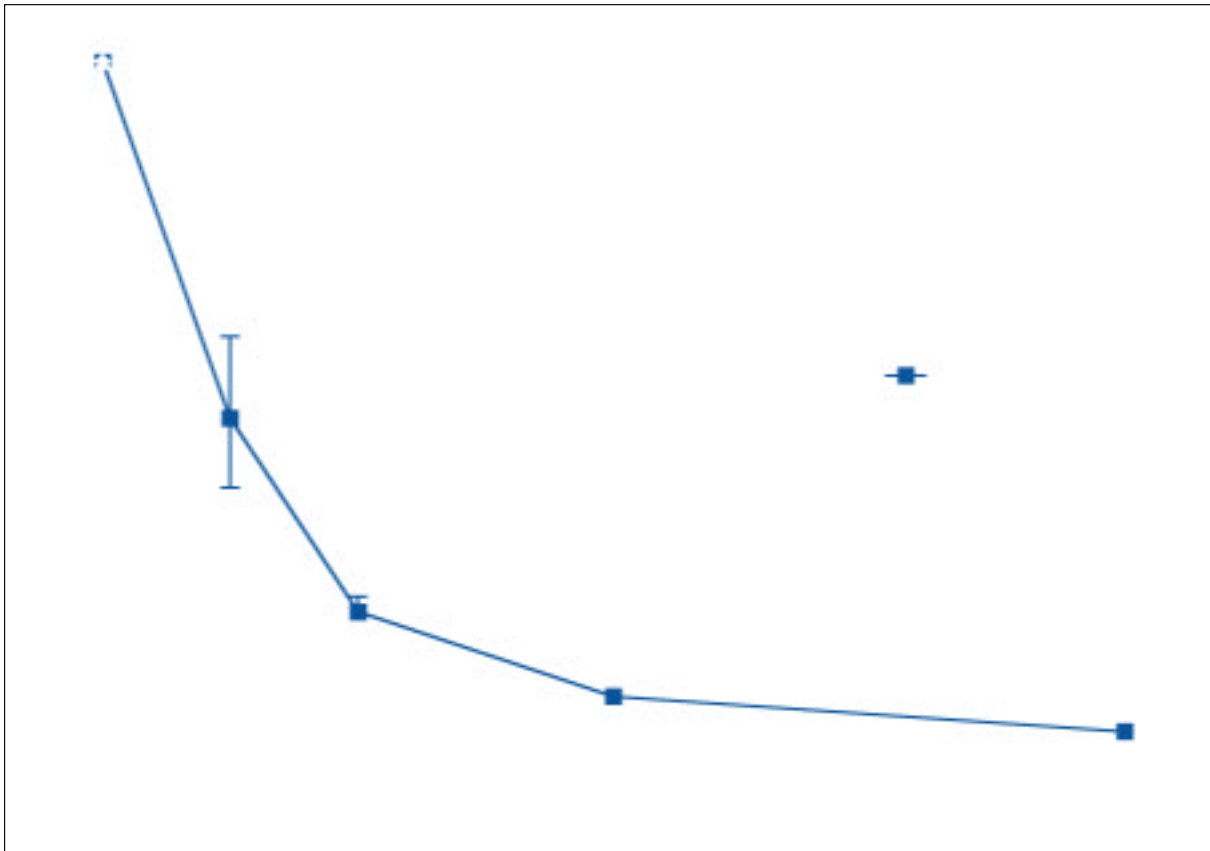


Figure 2: Growth curve of 3 recombinant *L. braziliensis* strains, carrying the empty cosmid vector (pcosTL), the selected cosmid pcosC1.6, and truncated derivative of the latter, pcosC1.6BN. Note that all cosmids, safe for pcosTL, confer protective effects against antimonyl tartrate. The smallest construct to confer protection, pcosC1.6BN, contains 3 putative malate dehydrogenase genes, only. The individual impact of either MDH gene is currently under investigation.

Int J Parasitol. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.03.005

Collaborating partners

- Jean-Claude Dujardin and Louis Maes, Institute of Tropical Medicine Antwerp, Belgium
- Jorge Arevalo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru

Investigators

- Andrea Nühs
- Joachim Clos

Funding

- Commission of the European Union (Project LeishEpiNetSA)

Development of *Plasmodium* parasites in hepatocytes

Research Group Heussler (Malaria I)

Zusammenfassung

In Entwicklungsländern ist die Infektionskrankheit Malaria noch immer eines der größten Gesundheitsprobleme. Wir analysieren das apathogene Leberstadium des Malariaparasiten *Plasmodium* um zu erkunden, wie die Infektion unterbrochen werden kann, bevor das pathogene Blutstadium entsteht. Unser Ziel ist es zu verstehen, wie der Parasit in den Leberzellen überlebt und sich dabei so enorm vermehrt. Die laufenden Untersuchungen schließen die molekularen Analysen der Parasit-Wirtszell-Interaktion sowie der Interaktion von immunkompetenten Zellen des Wirtes mit den infizierten Leberzellen mit ein. Die Kenntnisse sollen helfen um attenuierte Parasiten herzustellen, die als Lebendvakzine eingesetzt werden können oder um spezifische Malariamedikamente zu generieren.

Introduction

Plasmodium-infected hepatocytes are ideal targets for anti-malarial measures, because liver infection precedes the pathogenic blood stage and is clinically silent. *Plasmodium* parasites remain for several days in hepatocytes and thus there should be sufficient time for the immune system of a vaccinated individual to eliminate the infection at this early stage. Research performed in humans and mice has shown that irradiated or genetically attenuated sporozoites are able to confer protection against challenge with wild type parasites. In spite of this knowledge and the recent effort to mass-produce irradiated sporozoites for vaccination trials, a commercial vaccine against malaria is still not available. It is therefore of decisive importance to gain a more detailed knowledge of the observed protective immune responses and the parasite survival strategies within hepatocytes.

Project description & results

Parasite development in hepatocytes. *Plasmodium* parasites infecting hepatocytes multiply from a single parasite to 30 000 parasites within 3-5 days. To achieve this, the intracellular parasite forms a multinuclear syncytium in which the nuclei multiply constantly until schizogony is completed. Finally, new parasites are generated, which have to be supplied with all essential organelles. Our understanding of how the distribution of organelles takes place is far from complete. We have produced *P. berghei* parasites in which GFP is targeted specifically to the mitochondrion and the apicoplast. This has allowed us to follow, for the first time, the development of these organelles in live parasites throughout the life cycle. We have observed that during asexual development in the

mosquito midgut oocyst and exoerythrocytic schizont, both the apicoplast and mitochondrion become highly branched (figure 1) and subsequently divide, leading to the presence of a single mitochondrion and apicoplast in daughter parasites. Additionally, we have generated *P. berghei* parasites in which mCherry is targeted to the apicoplast and mitochondrion. It is now envisaged to make double-fluorescent parasites, which will allow us to compare the distribution of both organelles in a single *P. berghei*-infected cell by live imaging. Ultimately, a deeper understanding of the parasite-specific distribution of the mitochondrion and apicoplast will hopefully lead to novel methods of intervention.

Parasite release from hepatocytes. While *P. berghei* exoerythrocytic schizonts develop in hepatocytes, the host cells do not exhibit any signs of cell death. In fact, the parasite, growing within a parasitophorous vacuole, even actively blocks the apoptotic machinery of its host cell. Only in the very late phase of the hepatic stage, when schizonts differentiate into thousands of merozoites, can signs of host cell death be detected (figure 2). Upon destruction of the parasitophorous vacuole membrane (PVM), the host cell detaches and loses contact with neighbouring cells. Once merozoites mix freely with the host cell cytoplasm, a protease-dependent damage of host cell organelles can be observed. Theoretically, the observed cell death could simply be induced by removing the parasite-dependent block of host cell apoptosis, but the mechanism appears to be far more complicated. Caspase activation, normally a hallmark of apoptosis, has no effect on PVM destruction, detachment of infected cells, and formation of parasite-filled vesicles (merosomes). However, the more general cysteine protease inhibi-

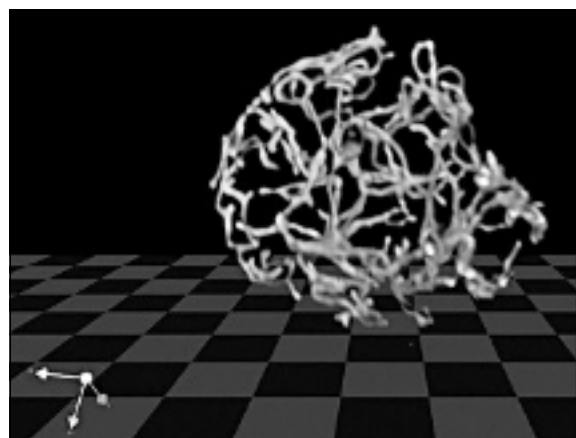


Figure 1: Branching of the mitochondrion of *P. berghei*. A transgenic *P. berghei* strain expressing GFP in mitochondria was generated and the development of the mitochondrion during the liver stage of the parasite was monitored by live imaging.

tor E64 blocks PVM destruction and all subsequent events. So far, it is not known whether the responsible proteases are of parasite or host cell origin, but there are arguments for both possibilities. On one hand, it is reasonable to assume that the enormous growth of intracellular *Plasmodium* schizonts eventually results in a lack of nutrients and induction of host cell autophagy, including activation of host cell cathepsins. On the other hand, E64-sensitive cysteine proteases inducing host cell death could originate from the parasite. It has been speculated that the SERA (**S**erine **R**epeat **A**ntigen) proteases, a family of papain-like putative cysteine proteases, are involved in merozoite egress from erythrocytes and we found that expression of several SERA proteases is highly upregulated at the end of liver stage development when merosomes are formed. Since *P. berghei*-induced host cell death occurs in a highly ordered manner, we predicted a regulation of protease activity. Indeed, we identified a cysteine protease inhibitor of *P. berghei* (PbICP for **P**. **berghei** **I**nhibitor of **C**ysteine **P**roteases), which has the potential to inhibit both parasite and host cell cysteine proteases (Fig. 3). Upon merosome formation, PbICP translocates to the host cell cytoplasm and we speculate that it acts there as a buffer for overwhelming protease activity while cell death is induced. The major goal is now to identify the target proteases of PbICP during late liver stage development.

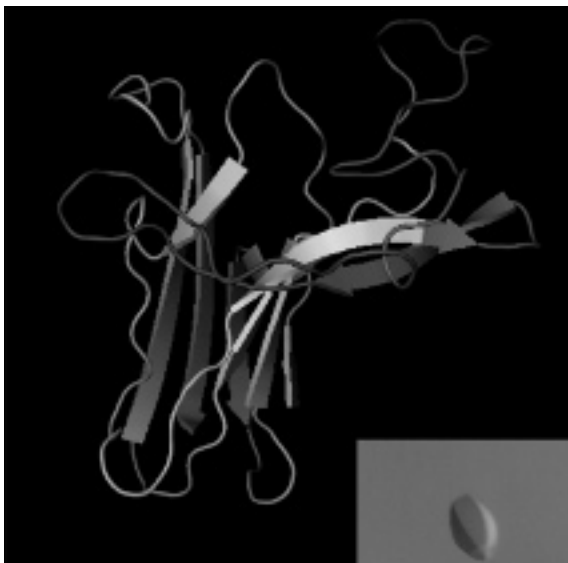


Figure 2: Predicted structure of the chagasin-like C-terminal domain of cysteine protease inhibitor PbICP. Inserted image shows first crystals of PbICP-C..

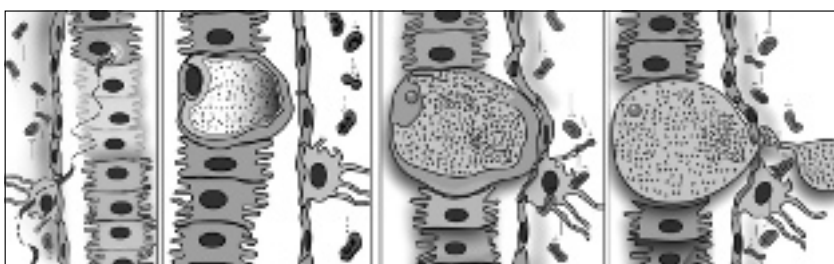


Figure 3: Schematic illustration of parasite development in hepatocytes. Upon sporozoite invasion into hepatocytes, a multinucleated schizont develops. Finally merozoites are formed and are released in merosomes from the infected cell.

Selected Publications

- Bruchhaus, I, Roeder, T, Rennenberg, A and Heussler, V (2007): Protozoan parasites: programmed cell death as a mechanism of parasitism. *Trends in Parasitology* 23: 376-83.
- Sturm, A, Heussler V (2007): Live and let die: manipulation of host hepatocytes by exoerythrocytic *Plasmodium* parasites. *Med Microbiol Immunol* 196: 127-33.
- Heussler V and Doerig C (2006): Intravital microscopy enters parasitology, *Trends in Parasitology* 22: 192-5.
- Heussler V, Sturm, A and Langsley, G (2006): Regulation of host cell survival by intracellular *Plasmodia* and *Theileria* parasites. *Parasitology*, 132: S49-S60.
- Sturm A, Amino R, van de Sand C, Rennenberg A, Retzlaff S, Pollok J, Regen T, Krueger A, Menard R and Heussler V (2006): Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids. *Science* 313: 1287-1290.

Cooperating partners

- Rolf Hilgenfeld, Universität Lübeck
- Robert Menard, Institute Pasteur, Paris, France
- Freddy Frischknecht, Universität Heidelberg
- Gordon Langsley, Institute Cochin, Paris, France
- David Fidock, University of Columbia, USA
- Photini Sinnis, New York University, USA
- Matthew Bogyo, Stanford University, USA

Investigators

- Volker Heussler
- Rebecca Stanway
- Sebastian Horstmann
- Anja Schmidt-Christensen
- Stefanie Gräwe
- Susanne Helm
- Ulrike Fröhlike
- Christina Deschermeier
- Nicole Struck
- Angelika Sturm
- Annika Rennenberg
- Tina Witt
- Kerstin Immig
- Silke Retzlaff

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- European Commission (Project INNOVAC)
- Leibniz-Vorhaben im wettbewerblichen Verfahren (SAW-Verfahren), Pakt für Forschung und Innovation
- Evangelische Studienstiftung (Stipendium S. Horstmann)
- Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V. (Stipendium A. Sturm-Wörner)
- Böhringer-Ingelheim Stiftung (Stipendium A. Rennenberg)

Right time, right place: Requirements for protein transport to the secretory organelles of the malaria parasite

Research Group Gilberger (Malaria II)

Zusammenfassung

Eine herausragende Stellung bei der Invasion von Erythrozyten durch den Malariaerreger *Plasmodium* spp. haben die sekretorischen Organellen, die sich im apikalen Bereich der invasiven Form (sogenannte Merozoiten) befinden. In diesen Organellen werden spezifische Proteine konzentriert, die bei der Invasion dann entweder auf die Oberfläche des Merozoiten oder in den interzellulären Bereich sezerniert werden. Daher stellen diese Proteine wichtige Impfstoffkandidaten dar. Eine der am besten untersuchten Proteinfamilien ist die EBL-Familie (*erythrocyte-binding like*), die in eine bestimmte Organellpopulation, die Mikronemen, transportiert wird. Wir konnten zeigen, dass Proteine dieser Familie unabhängig von ihrer cytosolischen und Transmembran-Domäne an ihren Bestimmungsort gebracht werden. Die entscheidenden Voraussetzungen für den korrekten Transport sind nicht nur die genaue zeitliche Abstimmung der Expression dieser Proteine, sondern auch ein konservierter Bereich in ihrer luminalen Domäne.

Introduction

The invasion, host cell modification and subsequent destruction of erythrocytes by the obligatory intracellular parasite *Plasmodium falciparum* are responsible for the pathobiology in the human host. The invasion process is initiated by merozoites, polar-organised, approximately 1.8 μ m, slightly elongated invasive cells. Secretory organelles including the micronemes and rhoptries store and secrete proteins that enable the parasite to i) adhere to surface receptors of the host cell, ii) invade the new host cell and iii) establish itself within the parasitophorous vacuole. The parasite relies on a sophisticated secretory system that delivers proteins via the Golgi and trans-Golgi network (TGN) to multiple subcellular destinations. One intriguing question concerns the nature of the signal(s) necessary and sufficient for post-Golgi protein sorting to the predetermined destinations. Whilst the consensus targeting sequence for protein trafficking to the apicoplast and host erythrocyte have been elucidated, no consensus motif for microneme or rhoptry targeting has been identified so far. The best characterized micronemal protein is erythrocyte-binding antigen 175 (EBA-175), a member of the erythrocyte binding like (EBL) superfamily of protein ligands in *Plasmodium*. EBA-175 and other members of this protein family like EBA-140/BAEBL or EBA-181/JESEBL share an overall domain structure. We analysed the minimal sequence requirements for the post-Golgi targeting of secretory proteins into the micronemes.

Project description & results

The C-terminal domains of EBL proteins are not required for micronemal transport.

It was previously shown that the cytoplasmic domain of EBA-175 is not required for correct protein targeting, but it is essential for function. However, it has been shown that the cytoplasmic tail of type 1 transmembrane proteins in Apicomplexa contains sorting signals that are essential for subcellular trafficking. To determine the role of the cytoplasmic domain in protein sorting in *P. falciparum*, we constructed transgenic parasites that expressed truncated forms of the EBA-175 paralogues EBA-140 and EBA-181 without the cytoplasmic domain. To exclude a putative role of the transmembrane domain in the sorting events we also generated parasites that expressed a truncated version of EBA-175 lacking the transmembrane and cytoplasmic domain. We showed that truncation of the cytoplasmic domain of both EBA-181 and EBA-140 does not interfere with microneme localization of either protein. Further, the transgenic parasite line EBA-175 Δ 82 expresses a mutant EBA-175 protein without cytoplasmic and transmembrane domain. Although this protein lacks any membrane attachment, it is still trafficked to the micronemes and co-localizes with the endogenous EBA-140 protein. This is highly indicative that the information for the sorting of this protein family to its destination is located within the ectodomain. The 3'cysteine-rich region of EBA-175 directs transport of GFP fusion proteins to the micronemes.

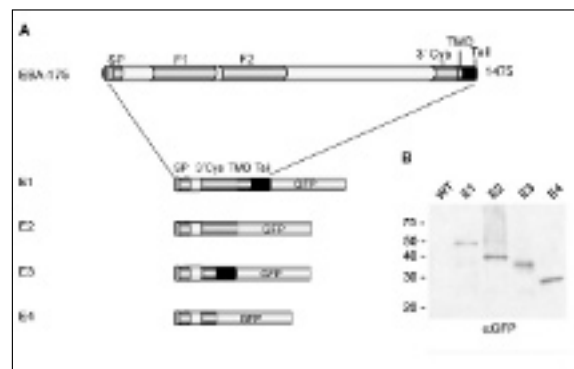


Figure 1: Structural features and expression of EBA-175 GFP chimeric proteins in transgenic parasites.

(A) Schematic domain structure of EBA-175 in comparison with the synthetic EBA-175 GFP fusion constructs. Signal peptide (SP), 5'cystein rich region (F1/F2), 3'cystein rich region (3'cys), transmembrane domain (TMD), cytoplasmic domain (CPD), GFP. (B) Immunoblot using GFP specific antibodies on wild type (WT) and E1, E2, E3 and E4 GFP expressing parasites. The antibody recognizes GFP fusion proteins according to their predicted size in the transgenic but not in the WT parasite line. E1: 48.5 kDa, E2: 40 kDa, E3: 37.5 kDa and E4 31 kDa.

To determine the required elements for protein targeting to the micronemes, we generated parasites expressing a number of EBA-175 GFP chimeras (listed as E1-4, Fig.1). E1 includes the coding region for the EBA-175 signal peptide, the 3'cysteine-rich region, the transmembrane and the cytoplasmic domain. E2 comprises the signal peptide and 3'cysteine-rich region of EBA-175. The E3 chimera consists of the signal peptide, the transmembrane and cytoplasmic domain. E4 encompasses only the signal peptide and transmembrane domain.

To confirm expression of EBA-175 GFP fusion proteins, Western blot analysis of synchronized late stage parasites (schizonts; 40 hours post invasion) was performed using anti-GFP antibodies (Fig. 1). The antibodies recognized GFP fusion proteins corresponding to their expected sizes.

We determined localization of the EBA-175 GFP chimeric proteins either by fluorescence microscopy of live cells or indirect immunofluorescence of fixed parasites with appropriate antibodies in schizonts and free merozoites. E1 and E2 display a very similar fluorescence distribution with the GFP fusion protein concentrated at the apical pole of the parasite (in late schizonts and free merozoites, Fig. 2A). EBA-175 GFP can be expressed and trafficked to the micronemes independent of its membrane attachment, as was shown by the deletion of the transmembrane domain in the endogenous gene by homologous recombination. In contrast, the distribution of the GFP fusion protein in E3 and E4 parasites is drastically changed (Fig. 2B). It is confined to a perinuclear compartment with a small protrusion, reminiscent of the ER-Golgi compartment as previously reported for other GFP fusion proteins. These data imply that targeting of EBL proteins to the micronemes requires a minimum of two features: an N-terminal hydrophobic signal peptide and the 3'cysteine-rich region.

Stage specific expression is required for microneme trafficking.

Micronemes are formed in schizont stages and proteins targeted to these organelles are expressed late in the parasites life cycle presumably to ensure correct localization while these structures develop. Correct timing of expression as a prerequisite for protein sorting has been previously reported. In order to visualize the effects of inappropriate expression timing of microneme targeted proteins, we generated a transgenic cell line (E2_{crt}) expressing EBA-175 GFP fusion using the *crt* 5' region, a promoter that drives transcription also in ring and trophozoite stages. Using fluorescence microscopy of live cells it is evident that inappropriate expression of the micronemal targeted GFP chimera (E2_{crt}) leads to aggregation and mis-targeting of the fusion protein to the parasitophorous vacuole. This is in contrast to expression of E2 in late schizonts under the control of the *ama-1* promoter where the GFP chimera is correctly targeted to the micronemes. Therefore correct subcellular localization of EBA-175 to the micronemes not only requires the appropriate transport signals but also accurate timing of expres-

sion, presumably due to the absence of the predestinated organelles and appropriate sorting machinery (e.g. escorts).



Figure 2: Transport of EBA-175 depends on a luminal domain.

Localization of EBA-175 GFP by fluorescence microscopy in unfixed parasites. (A) Using fluorescence of the GFP reporter (blue, false colour) protein E1 and E2 distribution (blue) is restricted to the apical pole within the free merozoite. (B) E3 and E4 (both proteins are lacking the 3'cysteine rich region) distribution (blue) is confined to a perinuclear compartment and are not trafficked to the micronemes.

Selected publications

- Treeck, M, Struck, NS, Haase, S, Langer, C, Herrmann, S, Healer, J, Cowman, AF and Gilberger, TW (2006): A conserved region in the EBL-proteins is implicated in microneme targeting of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. J. Biol. Chem. 281: 31995-2003.
- O'Donnell, R, Hackett, F, Howell, SA, Treeck, M, Struck, NS, Krnajski, Z, Withers-Martinez, C, Gilberger, TW and Blackmann, MJ (2006): Inter-membrane proteolysis mediates shedding of a key adhesin during erythrocyte invasion by the malaria parasite. J Cell Biol 174: 1023-33.

Cooperating partners

- Alan Cowman, Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne Australia
- Mike Blackmann, MRC Mill Hill, Boston, USA
- Henk Stunnenberg, Radboud University Nijmegen, The Netherlands
- Mathias Marti, Harvard School of Public Health, Boston, USA

Investigators

- Moritz Treeck
- Ana Cabrera
- Sylvia Haase
- Maya Kono
- Tobias Spielman
- Nicole Struck
- Susann Herrmann
- Christine Langer
- Tim-Wolf Gilberger

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Humboldt Foundation
- Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)
- Australian Education International

Medical Microbiology Section

Selected projects
Ausgewählte Projekte



Medical Microbiology Section

Chairman's Summary

The Medical Microbiology Section combines the Departments of Immunology, Virology, and Helminthology, the Central Diagnostic Unit and the animal facilities. (Selected projects are described in the following reports). In the reporting period several major changes in the personnel occurred. Dr. Christian Drosten, head of the Clinical Virology Group, was offered the position of a full professor and director of the Institute of Virology at the University of Bonn. He took office there in May 2007 but his group continues the work at the BNI as an associated research group. After 3 years at the BNI, Dr. Uwe Ritter of the Department of Immunology left the institute for a position at the University of Regensburg. A new research group on Helminth Immunology was established in July 2007, as head Dr. Minka Breloer previously working in the Department of Immunology was selected from the applications.

The **Department of Immunology** is mainly concerned with the immune response against parasites but also performs work in basic immunology. The group of Thomas Jacobs describes the role of T cells in various models of murine malaria. Negatively regulating ligands on T cells such as CTLA-4, PD-1 or BTLA, play a decisive role in the restriction of immunopathology. The work on *Trypanosoma cruzi* led to the interesting observation that the parasite exploits the host cell's sialic acid residues for its own coat to bind to SIGLECS, sialic acid-binding lectins that have an immunomodulatory function, and thus interferes with the host's immune system. The still unknown function of the CD83 molecule, a member of the immunoglobulin superfamily, is analysed in the group of Minka Breloer. Transgenic mice with ectopic expression of transmembrane or soluble CD83 show that CD83 has a function both in the generation of T cells and in the peripheral response of B cells. The model of experimental Leishmaniasis was used by Uwe Ritter and coworkers to analyse the role of Langerhans cells in the skin, at the site of infection with *L. major*. Ablation of all Langerhans cells in transgenic mice showed that these cells are not essential for the initiation of a protective CD4 T cells response. The model is also used to investigate the role of the adhesion molecule CEACAM-1 that is important for blood vessel generation is also involved in lymphangiogenesis.

Scientific work in the **Department of Virology** took advantage of the BSL4 laboratory present in the BNI since more than 20 years. It was mainly concerned with haemorrhagic fever viruses, with Lassa virus replication and epidemiology and pathogenesis of Lassa fever being the analysed. Novel molecular and

serological diagnostic procedures for Lassa virus infection have been set up. In the laboratory of Michael Schreiber efficient neutralisation of enveloped viruses such as West Nile Virus was accomplished by simple modification of a serum protein leading to interference with virus binding.

The **Clinical Virology Group** led by Christian Drosten established novel procedures for molecular diagnosis and used them for the investigation of imported infections. Using e.g. more than 700 samples from travellers with suspected Chikungunya virus infection the appropriate diagnostic procedures for diagnosing this emerging infection were defined. The group detected and isolated new coronaviruses and other respiratory viruses and set up low-cost RT-PCR for ultrasensitive monitoring of HIV-1 viral load targeting the 5' long terminal repeat domain that is useful for developing countries. BNI virologists were instrumental in organising international proficiency tests for the detection of e.g. poxviruses and West Nile Virus.

Work in the **Department of Helminthology** was concerned with the immune response to filarial infection (Simone Korten) in mouse (*Litomosoides sigmodontis*) and man (*Onchocerca volvulus*). Relevant antigens were localised (Dietrich Büttner) and DNA vaccines against filarial infections were generated. The helminth *Strongyloides ratti* was used to detect possible immunomodulatory molecules such as HSPs and to evaluate local immune mechanisms in the intestine (Klaus Erttmann).

The **Central Diagnostic Unit** consists of combined laboratories from the Departments of Immunology, Virology and Molecular Parasitology. It performs the direct identification of parasites, bacteria and viruses by microscopy, cultivation and molecular detection tests as well as the serodiagnosis of parasitic, bacterial and viral infections. New diagnostic methods developed by the research laboratories are evaluated and eventually incorporated into the diagnostic routine. Since 2002 the Central Diagnostic Unit is appointed by the Federal Ministry of Health as the National Reference Centre for Tropical Infections. Because of its specialization the unit receives material submitted from all parts of Germany and also from other European countries - more than 26.000 samples in 2007. For the diagnosis of cases with virus-induced acute haemorrhagic fever (VHF) in Germany and other European countries an emergency diagnostic procedure is maintained. On average a final result is obtained within 6 hours after arrival of the blood specimens in the BSL4 laboratory. A 24 h emergency hotline is installed and can be reached day and night via 0049-40-42818-0.

During the construction works for the new extension building of the BNI animal experimentation has to be accommodated in the main institute building as the old animal house had been demolished. Therefore all animal experimentations had to be reduced to a large extent with according delay in several research projects. Experimental investigations in animals are an essential component of research in Tropical Medicine. Certain parasites can only be maintained by passage in animals and immunization for producing monoclonal and polyclonal antibodies has to be done in animals. The Laboratory Animal Facility cooperates in a number these scientific projects and it supports and advises scientists in planning and executing such experimentation in accordance with the regulations of the Animal Protection Law.

Bernhard Fleischer

Zusammenfassung des Sprechers

In der Sektion Medizinische Mikrobiologie sind die Abteilungen für Immunologie und Virologie, die Mikrobiologische Zentraldiagnostik (MZD) und das Tierhaus zusammengefaßt. Einige der wissenschaftlichen Projekte sind in den folgenden Projektbeschreibungen dargestellt. Die Sektion hatte einen hohen personellen Wechsel zu verzeichnen. Dr. Christian Drosten wurde auf den Lehrstuhl für Virologie der Universität Bonn berufen. Er trat sein Amt als Direktor des Instituts für Virologie im Mai 2007 an, seine Arbeitsgruppe bleibt jedoch als assoziierte Forschergruppe im BNI. Dr. Uwe Ritter aus der Abteilung für Immunologie folgte einem Angebot an die Universität Regensburg. Dr. Minka Breloer (bisher Abteilung für Immunologie) wurde aus Bewerbungen um die Leitung einer neuen Arbeitsgruppe Helminthen-Immunologie als Leiterin ausgewählt.

Die Arbeiten der **Abteilung für Immunologie** beschäftigen sich vorwiegend mit der Immunantwort gegen parasitäre Infektionserreger, aber auch mit grundlegenden Fragen der Immunologie. Die Gruppe von Thomas Jacobs untersuchte die Dichotomie von T-Zellen in verschiedenen Modellen der Malaria, die sowohl eine schützende Funktion haben und eine pathogenetische Rolle spielen. Negativ-regulierende Liganden auf den T-Zellen, wie CTLA-4, PD-1 und BTLA, spielen bei der Ausprägung der Pathologie eine entscheidende Rolle. Die Arbeiten an *Trypanosoma cruzi* führten zu der interessanten Beobachtung, dass der Parasit die Neuraminsäure der Wirtszelle auf sich transferiert, um über sogenannte Siglecs, Neuraminsäure-bindende zelluläre Lektine des Wirtes, eine Immunsuppression auszuüben. Ein Molekül mit noch unbekannter Funktion, CD83, wurde in der Gruppe von Minka Breloer mit Hilfe von transgenen Mäusen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass CD83 neben der Rolle bei der Reifung von T-Zellen im Thymus eine wichtige Funktion bei der peripheren humoralen Immunantwort besitzt. Das Modell der experimentellen Leishmaniose der Maus wurde in der Gruppe von Uwe Ritter benutzt, um die Rolle der Langerhanszellen der Haut zu analysieren und die Rolle von Adhäsionsmolekülen bei der Neubildung vom Lymphgefäßen im Rahmen der Infektion zu bestimmen. Die Entfernung aller Langerhanszellen der Haut in transgenen Mäusen, die den Diphtherietoxin-Rezeptor unter der Kontrolle des Langerin-Promotors tragen, erlaubte zu zeigen, dass eine adaptive Immunantwort gegen Leishmanien in Abwesenheit von Langerhanszellen induziert wird.

Die wissenschaftlichen Arbeiten der **Abteilung Virologie** nutzen das seit mehr als 20 Jahren betriebene Hochsicherheitslabor des BNI für die Untersuchung von hämorrhagischen Fiebviren. Insbesondere die Replikation des Lassavirus, seine Epidemio-

logie in Afrika und die Pathogenese des Lassafiebers standen im Vordergrund. Neue Methoden der molekularen und serologischen Diagnostik wurden etabliert. Im Labor von Michael Schreiber wurde die Neutralisation von West Nil Virus durch hypochlorit-modifiziertes Serumalbumin als Beispiel für die hocheffiziente Interferenz von modifizierten Proteinen mit Virusrezeptoren untersucht. Die **Arbeitsgruppe für Klinische Virologie**, geleitet von Dr. Christian Drosten, etablierte neue molekulare Nachweisverfahren für Viren und wendete sie bei importierten Infektionen an. Anliegen der Gruppe ist die Etablierung und Validierung von Verfahren zum Nachweis tropischen Virusinfektionen. So konnten bei der Untersuchung von mehr als 700 Proben, die während des Chikungunya-Fiebersausbruchs im indischen Ozean eingeschickt wurden, das optimale Verfahren zum Nachweis der Infektion festgelegt werden. Eine ultrasensitive und kostengünstige RT-PCR zur Bestimmung der HIV-Viruslast, die besonders für Entwicklungsländer geeignet ist wurde etabliert. Neue respiratorische Viren, insbesondere Coronaviren wurden entdeckt. Die Virologen des BNI waren wieder maßgeblich an der Durchführung von internationalen Ringversuchen für importierte Viren beteiligt.

Arbeiten in der **Abteilung Helminthologie** betreffen die Immunantwort gegen Filarien, gegen *L. sigmodontis* in der Maus und *O. volvulus* im Menschen (Simone Kortgen). Relevante Antigene und Enzyme wurden bei *O. volvulus* immunlokalisiert und die gegen Wolbachien gerichtete Therapie der Filariose in klinischen Studien histologisch verfolgt (Dietrich Büttner). Das Modell von *Strongyloides ratti* wurde benutzt um immunmodulatorische Proteine zu identifizieren und die lokale Immunantwort im Darm zu analysieren (Klaus Erttmann).

Die **Zentraldiagnostik** des BNI führt die direkte Identifizierung von Erregern bei Patienten mit bakteriellen, parasitären und viralen Infektionen durch sowie die Serodiagnose bei Infektionen mit Bakterien, Parasiten, Rickettsien und Viren. Sie ist seit 2002 *Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger*. Wegen ihrer Spezialisierung erhält die Zentraldiagnostik Materialien aus allen Teilen Deutschlands und auch aus anderen Ländern Europas - mehr als 26.000 Proben in 2007. Das BSL4-Labor wird regelmäßig für diagnostische Untersuchungen bei Verdacht auf hämorrhagisches Fieber in Anspruch genommen. Es ist in das europäische Netzwerk zur Diagnostik hämorrhagischer Fiebviren eingebunden. Neue diagnostische Methoden, die in den Forschungslaboratorien entwickelt werden, werden bewertet und schließlich in die diagnostische Routine einbezogen. Für Fälle von viralem hämorrhagischen Fieber besteht ein Bereitschaftsdienst der Virologie, da durch die aufwendigen Quarantäne- und Sicherheitsmaßnahmen eine schnelle Diagnose

innerhalb von Stunden nötig ist. Im Durchschnitt vergehen nur 6 Stunden vom Eintreffen der Probe bis zur Diagnose. Ein Notruf wurde eingerichtet und ist über 040 428180 rund um die Uhr zu erreichen. Durch die Beschreibung neuer Virusstämme, die von den herkömmlichen Tests nicht erfasst werden, muss die Diagnostik regelmäßig aktualisiert werden.

Während der Bauarbeiten für den Erweiterungsbau des BNI wurde die Tierhaltung stark eingeschränkt, da das alte Tierhaus abgerissen wurde. Nur wenige Räume innerhalb des Instituts stehen während der Bauphase für die Tierhaltung zur Verfügung, was zu erheblichen Verzögerungen der wissenschaftlichen Arbeiten führte. Experimentelle Untersuchungen an Tieren sind ein essentieller Bestandteil der tropenmedizinischen Forschung. Die Mitarbeiter der Tierhaltung arbeiten in mehreren dieser wissenschaftlichen Projekte mit und unterstützen und beraten die Wissenschaftler bei der Planung und Durchführung solcher Untersuchungen in Übereinstimmung mit den Vorschriften des Tierschutzgesetzes.

Bernhard Fleischer

Medical Microbiology Section

Staff 2006-2007

Department of Immunology

Scientific Staff

Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Head*
Dr. Minka Breloer
Dr. Thomas Jacobs*
Dr. Uwe Ritter
Dr. Anke Osterloh*

Doctoral/Graduate Students

Friederike Jönsson (Fellowship)

Laboratory Breloer

(until 07/2007)

Dr. Minka Breloer
Dr. Anke Osterloh (Dt. Krebshilfe)

Technical Staff

Svenja Ehrlich (DFG)

Doctoral Students

Katja Lühje (DFG)*
Birte Kretschmer (EU)*

Graduate Students

Stefanie Schneider*

Student trainees

Sven Burghard
Melanie Pidavent
Tharmilla Sanmuganantham

Laboratory Jacobs

Dr. Thomas Jacobs*
Dr. Susanne Tartz*

Technical Staff

Iris Gaworski (DFG)*
Christiane Steeg*

Doctoral Students

Hanna Erdmann*
Rosario Espinoza (VdF)
Angeles Jurado (DAAD)*
Saskia Knothe
Bernd Lепенies (DFG)

Graduate Students

Guido Adler
Rita Ebeler*

Student trainees

Juliane Oetzel

Laboratory Jacobsen

Dr. Marc Jacobsen*

Technical Staff

Claudia Sander-Jülch*
Ulrike Richardt*

Laboratory Ritter

(until 04/2007)

Dr. Uwe Ritter

Technical Staff

Ulrike Richardt
Alexandra Veit

Doctoral Students

Thomas Bickert*
Nancy Brewig (Industry)*

Graduate Students

Mareike Chrobak
Joachim Lauterwasser
Jochen Schulze

Department of Helminthology

Scientific Staff

Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Head (komm.)
PD Dr. Klaus Erttmann*
Dr. Simone Korten*

Associated Scientific Staff

Prof. Dr. Dr. Dietrich W. Büttner*
Prof. Dr. Rolf Garms*

Technical Staff

Ingeborg Albrecht

Visiting Scientists

Prof. Robert A. Cheke, University of Greenwich,
Chatham, UK
Dr. Sabine Specht, Universität Bonn

Laboratory Erttmann

PD Dr. Klaus Erttmann*

Doctoral/Graduate Students

Vera Steisslinger*

Laboratory Korten

Dr. Simone Korten*

Technical Staff

Marlies Badusche*

Doctoral/Graduate Students

Wiebke Hartmann*
Christiane Zepig*

Department of Virology

Scientific Staff

PD Dr. Stephan Günther*, Head
 Dr. Petra Emmerich*
 Dr. Meike Haß*
 Dr. Beate Kümmerer*
 Dr. Diana Ludolfs*
 Dr. Jonas Schmidt-Chanasit*
 Dr. Michael Schreiber*

Associated Scientific Staff

Prof. Dr. Herbert Schmitz*

Laboratory Günther

PD Dr. Stephan Günther*
 Dr. Meike Haß*

Technical Staff

Beate Becker-Ziaja (EU)*
 Carola Busch*

Doctoral Students

Linda Brunotte*
 Philip Hartjen
 Stefanie Müller
 Michaela Lelke (VdF)*
 Toni Rieger*
 Stephan Ötschläger (EU, BMVg)*

Graduate Students

Nadia Höfs*

Visiting Scientists

MSc. David Coulibaly,
 Institut Pasteur, Côte d'Ivoire
 Dr. Roman Wölfel, Institut für Mikrobiologie der
 Bundeswehr, München
 Dr. Lukas Flatz, Institute of Experimental Immunology,
 University Hospital of Zurich

Laboratory Kümmerer

Dr. Beate Kümmerer*

Technical Staff

Stephanie Wurr (EU)

Doctoral Students

Stephanie Bovensmann
 Romy Kerber*

Graduate Students

Heike Brandt

Student trainees

Christina Ewald

Laboratory Schmitz

Prof. Dr. Herbert Schmitz (assoziiert)*
 Dr. Diana Ludolfs (Industry)*

Doctoral Students

Michael Reinholz

Graduate Students

Stefan Linckh

Laboratory Schreiber

Dr. Michael Schreiber*

Technical Staff

Petra Plähn*

Doctoral Students

Heiko Hauser
 Birco Schwalbe
 Melanie van Yperen

Graduate Students

Anna Zmorynska

Visiting Scientists

Wiebke Schöffler, Universität Hannover

Research Group Drosten (Clinical Virology)

associated status since 05/2007

Scientific Staff

Prof. Dr. Christian Drost (University of Bonn,
 associated), Head
 Dr. Petra Emmerich
 Dr. Marcus Panning
 Dr. Susanne Pfefferle*

Technical and Support Staff

Evelyn Bendrat*
 Britta Liedigk*
 Nadine Petersen*

Doctoral/Graduate Students

Klaus Grywna*
 Brit Häcker
 Luciano Kleber de Souza Luna*
 Meike Prange

Visiting Scientists

Dr. Jan Felix Drexler, University of Salvador, Bahia,
 Brasil
 Dr. Anna Papa, University of Thessaloniki, Greece
 Dr. Darjah Duh, Universität Ljubljana, Slowenien

Research Group Breloer (Helminth Immunology)

Scientific Staff

Dr. Minka Breloer, Head*
Ulrike Klemm*

Technical Staff

Marie-Luise Eschbach*

Animal Facilities

Dr. Thomas Schüler*

Technical Staff

Meral Araz*
Ali Arshad*
Meryem Küçük*
Doris Kuri*
Yvonne Richter*

Central Diagnostic Unit

National Reference Centre for Tropical Infections

*Staff member as of December 31st, 2007

Serology

Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Head*

Scientific Staff

Dr. Stefanie Kramme
Dr. Guido Hegasy*
Dr. Christian Keller (BMG)*

Technical and Support Staff

Fatma Firat
Sabine Köhler*
Ute Mehlhoop*
Gerda Nippold*
Monika Picker*
Anja Schörle*
Alexandra Veit*

Student trainees

Nicole Nissen

Virology

Dr. Christian Drosten, Head (until 05/2007)

PD Dr. Stephan Günther, Head
(since 10/2007)

Scientific Staff

Dr. Petra Emmerich*
Dr. Marcus Panning
Dr. Jonas Schmidt-Chanasit*

Technical Staff

Corina Benthien
Insa Bonow*
Marzena Domagalski*
Britta Liedigk*
Anne MacDonald*
Angela Parczany-Hartmann*
Gabriele Rietdorf*
Corinna Thomé-Baldouan*

Clinical Laboratory

Prof. Dr. Egbert Tannich, Head*

Technical Staff

Anja Rademacher*
Christine Wegner*
Iris Zielke*

Ligation of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) prevents the development of experimental cerebral malaria

Laboratory Jacobs in the Department of Immunology

Zusammenfassung

BTLA ist ein ko-inhibitorischer Rezeptor der hauptsächlich auf T- und B-Zellen exprimiert ist. In dieser Studie haben wir daher die Funktion von BTLA im Verlauf einer *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) Infektion untersucht. Bei dieser Infektion kommt es in C57BL/6 Mäusen zu einer Sequestrierung von T-Zellen in Gefäßen des Gehirns. Dieser Vorgang ist mit einer Pathologie assoziiert, die der cerebralen Malaria beim Menschen ähnelt. Im Verlauf der Infektion kam es zu einer Induktion der mRNA von BTLA in verschiedenen Geweben, die entweder durch eine Induktion von BTLA auf T-Zellen in der Milz zustande kam oder durch eine Infiltration von BTLA+ T-Zellen in das Gehirn. Die Gabe eines agonistischen Antikörpers gegen BTLA führte zu einer starken Reduktion der Inzidenz der cerebralen Malaria und zu einer verminderten Infiltration von T-Zellen in das Gehirn von infizierten Mäusen. Unsere Untersuchungen legen nahe, dass BTLA die T-Zellfunktion im Verlauf der PbA-Infektion reguliert und ein potentielles Ziel für die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien darstellt.

Summary

BTLA is a co-inhibitory receptor predominantly expressed on T and B cells. We analyzed the function of BTLA during infection with *Plasmodium berghei* ANKA (PbA). Infection of C57BL/6 mice with this strain leads to a sequestration of T cells in brain capillaries and is associated with a pathology resembling cerebral malaria in humans. During the course of infection we found an induction of BTLA mRNA in several organs, which was either due to up-regulation of BTLA expression on T cells in the spleen or due to infiltration of BTLA-expressing T cells into the brain. Application of an agonistic anti-BTLA mAb caused a significantly reduced incidence of cerebral malaria compared to control mice. Treatment with this antibody also led to a decreased number of T cells that were sequestered in the brain of PbA-infected mice. Our findings indicate that BTLA is functionally involved in T cell regulation during PbA infection of mice and that BTLA is a potential target for therapeutic interventions in severe malaria.

Introduction

Plasmodium falciparum malaria remains one of the leading causes of morbidity and mortality, especially in sub-Saharan Africa. The most severe complication of this disease is cerebral malaria (CM) often leading to death in humans. Infection of susceptible mouse

strains with *Plasmodium berghei* ANKA (PbA) is an experimental model of CM that shares characteristics with the human disease. Several studies clearly demonstrated that T cells producing pro-inflammatory cytokines contribute to this pathology. We recently found that CTLA-4 expression on T cells during malaria is a means to counter-regulate the strong and polarized activation of the TH1 arm of the immune system in order to prevent immune pathology. The B and T lymphocyte attenuator (BTLA) is a recently discovered inhibitory receptor on T cells that shares structural and functional similarities with CTLA-4. Recently, the herpesvirus entry mediator (HVEM) has been identified as interaction partner of BTLA. Thus our study was aimed to identify the impact of HVEM/BTLA interactions on T cell regulation.

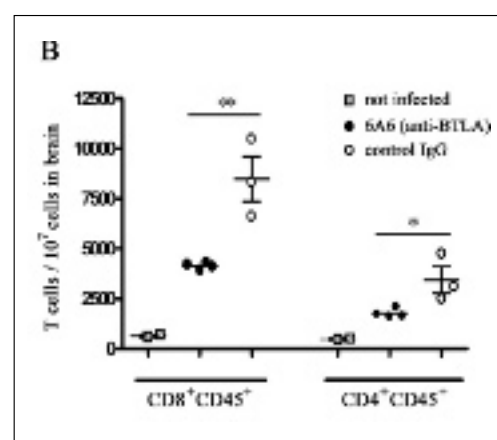
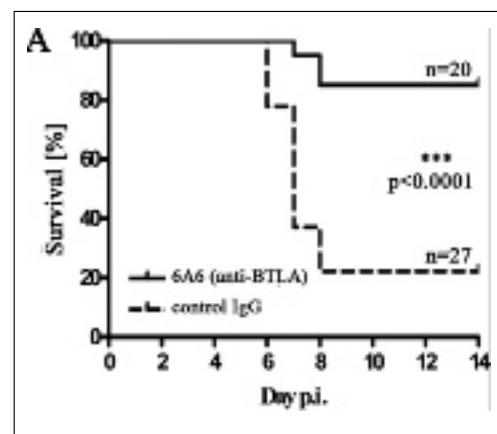


Figure 1: Effect of anti-BTLA on the pathology of cerebral malaria during PbA-infection. (A) Treatment of mice with anti-BTLA reduced the incidence of cerebral malaria (CM). (B) Anti-BTLA treatment is accompanied by a reduced infiltrating of CD8+ as well as CD4+ T cells into the brains of PbA-infected mice.

Project description and results

In the present study, we sought to analyze if BTLA as a coinhibitory receptor has a functional role in the induction of CM in PbA-infected mice. We show here, that BTLA mRNA is induced in the brain due to infiltration of BTLA-expressing T cells, whereas in spleen BTLA expression is up-regulated on individual T cells after their activation. Treatment of PbA-infected C57BL/6 mice with anti-BTLA mAb that blocks BTLA/HVEM interaction but also leads to BTLA ligation *in vivo* significantly reduced the incidence of cerebral malaria compared to control mice and led to reduced sequestration of CD4⁺ and CD8⁺ T cells in the brains of infected mice. These findings indicate that BTLA/HVEM interactions are functionally involved in T cell regulation during PbA blood-stage malaria and regulate sequestration of T cells in brain capillaries. Thus BTLA is a potential target for therapeutic interventions in severe malaria.

Selected publications

- Lotter H, Jacobs T, Gaworski I & Tannich E (2006): Sexual dimorphism in the control of amebic liver abscess in a mouse model of disease. *Infect Immun* 74: 118-124.
- Tartz S, Kamanova J, Sebo P, Bolte S, Heussler V, Fleischer B & Jacobs T (2006): Immunization with a circumsporozoite epitope fused to Bordetella adenylate cyclase in conjunction with CTLA-4 blockade confers protection against *P. berghei* liver stage malaria. *Infect Immun* 71: 2277-2285.
- Lepenies B, Gaworski I, Tartz S, Langhorne J, Fleischer B & Jacobs T (2007): CTLA-4 blockade differentially influences the outcome of non-lethal and lethal *Plasmodium yoelii* infections. *Microbes and Infection*. 9: 687-694.
- Lepenies B, Pfeffer K, Hurchla MA, Murphy TL, Murphy KM, Oetzel J, Fleischer B & Jacobs T (2007): Ligation of B and T lymphocyte attenuator (BTLA) prevents the genesis of experimental cerebral malaria. *J Immunol* 179: 4093-4100.
- Lepenies B, Cramer JP, Burchard GD, Wagner H, Kirschning CJ & Jacobs T (2008): Induction of experimental cerebral malaria is independent of TLR2/4/9. *Med Microbiol Immunol* 197: 39-44.
- Kobbe R, Schreiber N, May J & Jacobs T (2008): Simvastatin treatment shows no effect on the incidence of cerebral malaria or parasitemia during experimental malaria. *Antimicrobial Agents Chemother* (epub ahead of print 11Febr 2008).

Cooperating partners

- Ken Murphy, School of Medicine, Washington University, St. Louis, USA
- Klaus Pfeffer, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Investigators

- Thomas Jacobs
- Iris Gaworski
- Christiane Steeg
- Susanne Tartz
- Angeles Jurado
- Bernd Lepenies
- Rosario Espinoza

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
- Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)
- Studienstiftung des Deutschen Volkes

Modulation of the immune system by Siglecs during a *Trypanosoma cruzi* infection

Laboratory Jacobs in the Department of Immunology

Zusammenfassung

Der einzellige Parasit *Trypanosoma cruzi* ist der Erreger der südamerikanischen Chagas-Krankheit. Diese chronische Infektionskrankheit ist durch eine starke Suppression des Immunsystems charakterisiert, bei der Sialinsäuren auf der Oberfläche des Parasiten eine wichtige Rolle spielen. In unserer Arbeit können wir zeigen, dass diese Sialinsäuren von bestimmten Wirtszellrezeptoren auf Immunzellen, den so genannten Siglecs, gebunden werden. Siglecs sind sialinsäurebindende Lektine, die durch die Anwesenheit bestimmter Tyrosin-basierter Signalmotive als inhibitorische Rezeptoren fungieren können. Die direkte Bindung der Siglecs an Sialinsäuren führt zu einer Veränderung der Funktion von Antigen-präsentierenden Zellen und ist damit wahrscheinlich an der Immunsuppression und dem damit verbundenen chronischen Infektionsverlauf beteiligt.

Summary

The protozoan parasite *Trypanosoma cruzi* is the causative agent of Chagas disease affecting about 16 million people in Latin America. During the acute phase of infection a strong suppression of the immune system occurs, leading to dissemination and persistence of the parasite in host cells. The sialylation of the surface of parasites is crucial for its survival in the mammalian host. In previous studies it was assumed that this sialylation serves as molecular mimics of host cell surfaces to avoid immune attack. We analyzed the direct interaction of *T. cruzi* with Siglecs (sialic acid-binding Ig-like lectins), which are inhibitory molecules expressed on cells of the immune system and provide evidence that these interactions modulate the function of antigen-presenting cells and thus may promote infection.

Introduction

Trypanosoma cruzi is an obligate intracellular protozoan parasite that is transmitted by blood-sucking bugs. Trypanosomes express a unique enzyme on their cell surface named *trans*-sialidase. This *trans*-sialidase is described to be a major virulence factor, since it allows the parasite to acquire sialic acids from its environment by cleaving sialic acids from host glycoconjugates and transferring these directly to GPI-anchored mucin-like molecules on its own cell surface. However, neither the exact function of these sialylated structures nor the cellular receptors on host cells are known. A hallmark of a *T. cruzi* infection is the intense polyclonal activation of lymphocytes followed by a strong

suppression of the immune system. This immunosuppression favours dissemination and persistence of the parasite in host cells resulting in a chronic infection. The persistence of parasites triggers intense inflammation, which are mainly responsible for severe Chagas' disease. Thus our study was aimed to analyze the function of the *trans*-sialidase and sialylated trypanosomal factors on the immune system of the host.

Project description and results

In our study we demonstrate that Siglecs directly interact with sialylated ligands on the *T. cruzi* surface. Using different Siglec-Fc fusion molecules we show that human Siglecs -7 and -9 and the murine molecule Siglec-E bind with high affinity to sialic acids on pathogenic *T. cruzi*. These Siglecs are specifically expressed on different antigen-presenting cells, which are important in initiating the adaptive immune response. Crosslinking Siglec-E on dendritic cells with ligating antibodies leads to a decreased IL-12 production, a cytokine that is essential for the control of a *T. cruzi* infection. Furthermore, Siglecs accumulate in the contact zone between the parasite and the host cells upon infection. For the first time we show that *T. cruzi* interacts with inhibitory molecules on immune cells. These results raise the possibility that the parasite dampens immune responses via binding to Siglecs, allowing the parasite to persist and to establish a chronic infection.

Selected publications

- Lieke T, Graefe SEB, Steeg C, Fleischer B & Jacobs T (2006): Interaction of NK cells with *Trypanosoma cruzi* infected fibroblasts. *Clinical Exp Immunol* 145: 357-364.

Cooperating partners

- Sörge Kelm, Centre for Biomolecular Interaction, Bremen
- Paul Crocker, The Wellcome Trust Biocentre, School of Life Sciences, Dundee, Scotland (UK)

Investigators

- Thomas Jacobs
- Christiane Steeg
- Hanna Erdmann

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (Normalverfahren)
- Sonderforschungsbereich 470 „Glycostrukturen in Biosystemen“

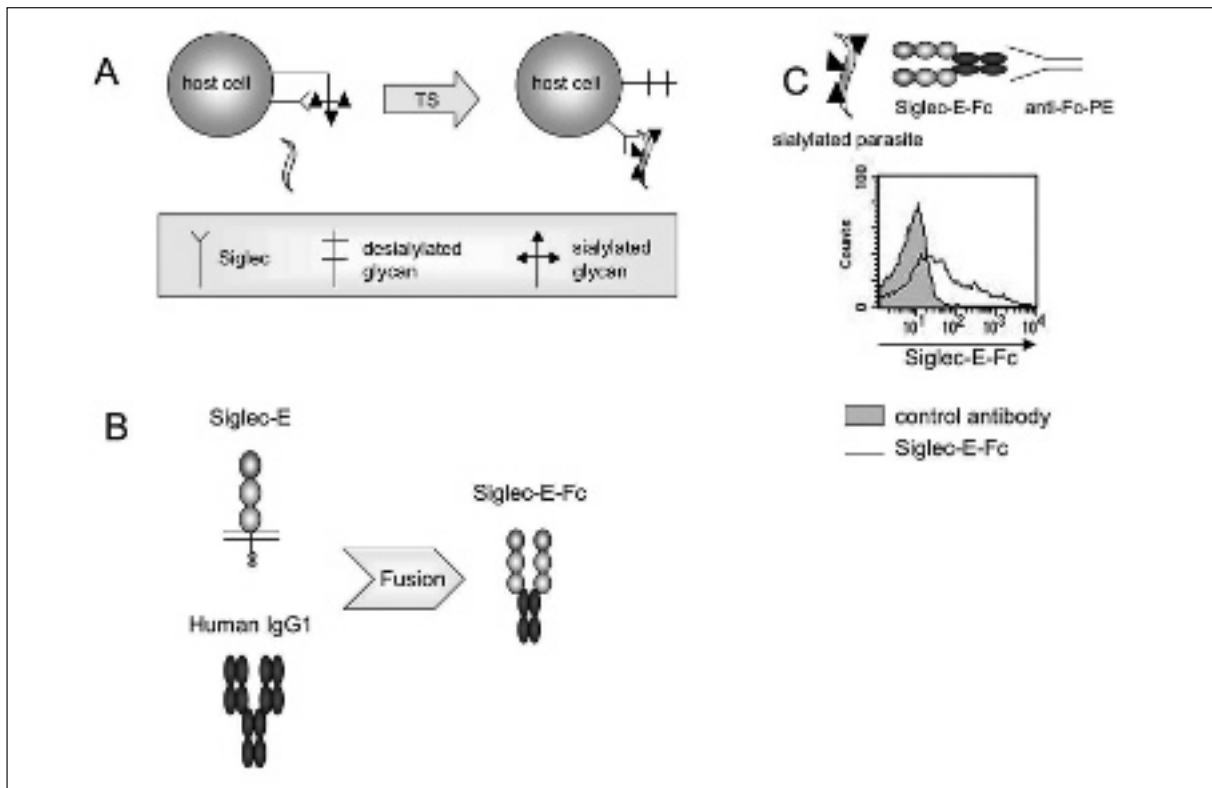


Figure 1: (A) The trypanosomal trans sialidase (TS) transfers sialic acid from host cells to the pathogens surface. This disrupts the Siglec-mediated *cis*-interaction to abundant sialylated ligands on the same cell surface, so that the unmasked Siglec is available for *trans*-interactions with ligands on the pathogen cell surface. (B) The Siglec-E-Fc fusion molecule consists of the extracellular part of Siglec-E fused to the Fc fragment of a human IgG1 antibody. (C) Binding of Siglec-E-Fc to *T. cruzi* was detected by FACS using a PE-labeled anti-human-antibody.

CD83: a regulator of lymphocyte maturation, function and homeostasis

Laboratory Breloer in the Department of Immunology

Zusammenfassung

Die Aktivierung und Deaktivierung von Lymphozyten wird durch das Zusammenspiel von zahlreichen Rezeptoren geregelt, die positive und negative Signale transduzieren. Das Transmembranprotein CD83 ist ein bekannter Regulator der Reifung von T-Lymphozyten. Wir haben nun erstmals beschrieben, dass CD83 auch die Reifung und die Funktion von B-Lymphozyten reguliert. Aktivierte B-Lymphozyten exprimieren CD83 verstärkt auf der Zelloberfläche. Da Engagement dieses CD83 durch anti-CD83 Antikörper *in vivo* steigert die B-Zell-Antwort auf bestimmte Immunisierungen dramatisch. Wird CD83 hingegen künstlich überexprimiert (in CD83 transgenen Mäusen), so ist die Produktion von Antikörpern durch B-Zellen um den Faktor zehn bis hundert reduziert. CD83 Überexpression auf B-Zell-Vorläufern und B-Zellen *in vivo* führt ferner zu einer eingeschränkten Reifung von follikulären B-Zellen und zu einer verkürzten Lebenszeit dieser B-Zellen in der peripheren Zirkulation. Aufgrund unserer Ergebnisse stellen wir die Hypothese auf, dass CD83 von aktivierten B-Zellen zunächst exprimiert wird und negative Signale in die B-Zelle vermittelt. Diese negativen Signale tragen dazu bei, im Rahmen einer negativen Rückkopplung eine Überstimulation des B-Zell Pools zu verhindern.

Project description & results

The murine transmembrane glycoprotein is known to be an important regulator for both: thymic T cell maturation and peripheral T cell responses. Here, we analyze the role of CD83 in the regulation of B cells. While CD83 is not present on pro- and pre-B cells, immature and mature naïve B cells express low levels of CD83 that is rapidly upregulated upon activation *in vivo* and *in vitro*. Transgenic (tg) overexpression of CD83 *in vivo* leads to dramatically reduced and delayed Immunoglobulin (Ig) responses to T cell dependent (TD) and T cell independent (TI) model antigens and to infectious agents. The defect is restricted to the B cell population since the antigen-specific T cell response of CD83tg mice to *Leishmania major* infection is unchanged. The defective Ig response is due to CD83 overexpression on the B cells themselves since CD83tg B cells do not respond to model antigen immunization in a mixed wild-type/CD83tg bone marrow chimera while wild-type B cells readily produce Ig within the very same mouse. CD83 tg B cells are further characterized by increased MHC-II and CD86 expression, reduced Ig secretion and increased IL-10

secretion *in vitro* while B cells with a severe reduction in CD83 expression (CD83mu) display the reciprocal phenotype. CD83 overexpression on B cell precursors results in an impaired maturation of follicular B cells and a reduced survival of B cells in the periphery while the absence of CD83 increases peripheral survival of B cells. Finally the engagement of “naturally expressed” CD83 in wild type mice by injection with anti-CD83 mAb results in a dramatically increased IgG1 response to TI model antigen immunization. Taken together our data strongly suggest that activation-induced CD83 on B cells confers negative signals as part of a regulatory feedback loop to prevent overstimulation of the B cell population as depicted in Figure 1.

Selected publications

- Breloer M, Fleischer B (2008): CD83 regulates lymphocyte maturation, activation and homeostasis. Trends Immunol. 29:186.
- Breloer M (2008): CD83: regulator of central T cell maturation and peripheral immune response. Immunol Lett. 115: 16.
- Breloer M, Kretschmer B, Luthje K, Ehrlich S, Ritter U, Bickert T, Steeg C, Fillatreau S, Hoehlig K, Lampropoulou V, Fleischer B (2007): CD83 is a regulator of murine B cell function in vivo. Eur J Immunol. 37: 634.
- Kretschmer B, Luthje K, Guse AH, Ehrlich S, Koch-Nolte F, Haag F, Fleischer B, Breloer M (2007): CD83 modulates B cell function in vitro: increased IL-10 and reduced Ig secretion by CD83tg B cells. PLoS ONE 2 (8): e755.
- Luthje, K, Cramer, SO, Ehrlich S, Veit, A, Steeg, C, Fleischer, B, von Bonin A, Breloer M (2006): Transgenic expression of a CD83 immunoglobulin fusion protein impairs the development of immune competent CD4 positive T cells. Eur J Immunol 36: 2035.
- Luthje K, Kretschmer B, Fleischer B, Breloer M. (2008) CD83 regulates splenic B cell maturation and peripheral B cell homeostasis. Int Immunol, in press.

Cooperating partners

- Dr. Simon Fillatreau, DRFZ, Berlin

Investigators

- Dr. Minka Breloer
- Svenja Ehrlich
- Katja Luthje
- Birte Kretschmer
- Stefanie Schneider

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

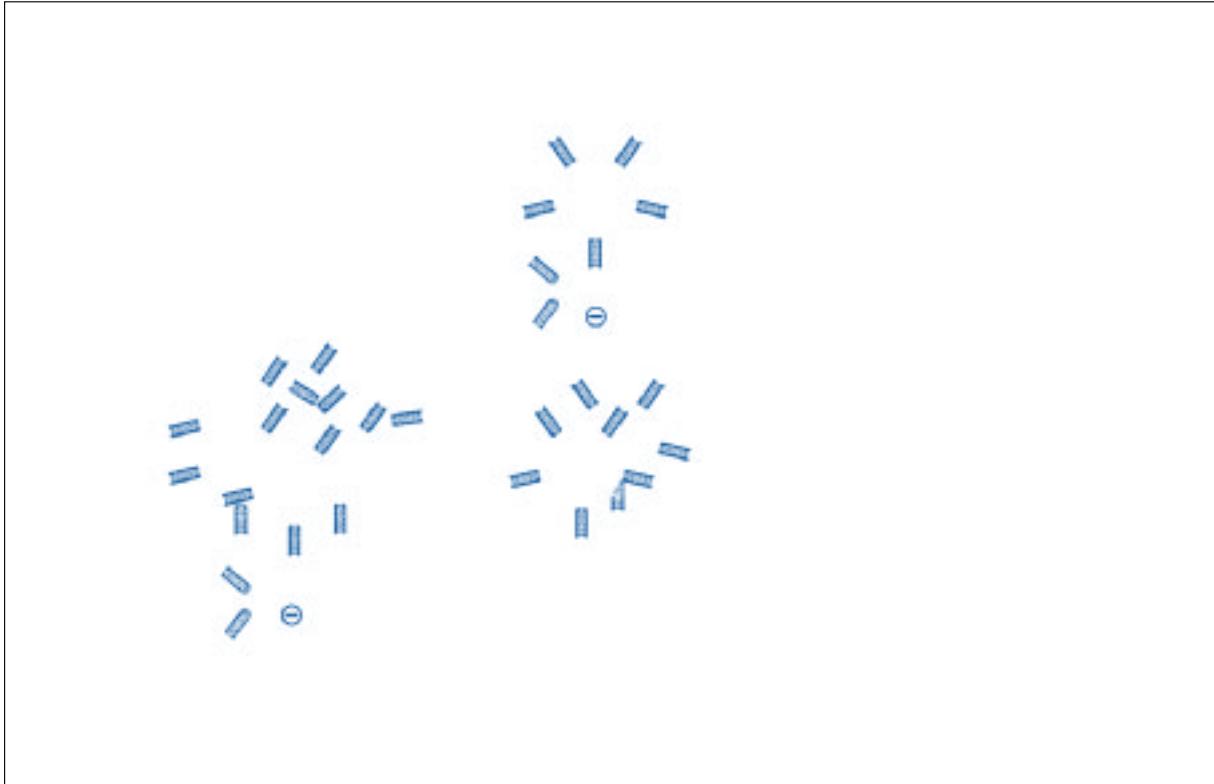


Figure 1: Hypothesis: CD83 as activation-induced negative regulator on B cells

A (1) Resting wild type B cells express only background levels of CD83. (2) Upregulation of CD83 upon activation by TLR ligands or B cell receptor signals *in vivo* and *in vitro*. (3) CD83 expression may render B cells susceptible for the reception of negative signals (tonic or ligand-induced signalling). Negative signals contribute to regulatory mechanisms preventing overstimulation of the B cell population.

B (1) CD83tg B cells overexpress CD83 constitutively, MHC-II and CD86 expression is increased. (2) CD83 overexpression may lead to the increased reception of negative signals. As a consequence Ig secretion *in vivo* and *in vitro* is reduced, IL-10 secretion is increased, B cell survival *in vivo* is decreased.

C: (1) Resting CD83 mutant (CD83mu) B cells display no CD83 expression, MHC-II and CD86 expression is reduced. (2) CD83 mutant B cells show strongly reduced CD83 upregulation upon activation and are thus less susceptible for the reception of negative signals. Therefore they display slightly increased Ig and reduced IL-10 secretion. B cell survival *in vivo* is increased.

Dendritic cells and lymphangiogenesis in cutaneous leishmaniasis

Laboratory Ritter in the Department of Immunology

Zusammenfassung

Im Mausmodell der Leishmaniose konnte gezeigt werden, dass antigenspezifische T-Helfer (T_H)-Zellen den Verlauf der Krankheit bestimmen. So induziert das T_H1 -Zytokin $IFN-\gamma$ bei infizierten Makrophagen die Produktion leishmanizider Moleküle. Bei der Induktion dieser schützenden T_H1 -Antwort spielen dendritische Zellen eine zentrale Rolle. Sie sind in der Lage, Antigen aus der Haut über ableitende Lymphgefäße zum drainierenden Lymphknoten zu transportieren, um es naiven T-Zellen zu präsentieren. Dieser Vorgang ist essentiell, damit es bei C57BL/6-Tieren zur Induktion der oben genannten T_H1 -Antwort kommen kann. In diesem Zusammenhang werden von uns folgende Fragestellungen bearbeitet: **A)** welche Subpopulation der dendritischen Zellen ist für die adaptive Immunantwort gegen Leishmanien essentiell? **B)** Kommt es nach Infektion mit *Leishmania (L.) major* zur Ausbildung lymphatischer Gefäße in der Haut? Im Folgenden werden die Ergebnisse kurz dargestellt. **Zu A:** Nach dem momentanen Stand der Forschung sind dermale dendritische Zellen für die Induktion einer T_H1 -Immunantwort verantwortlich. Da nach Infektion mit *L. major* auch Langerhanszellen im drainierenden Lymphknoten zu finden sind, ist eine indirekte Beteiligung der Langerhanszellen bei der T-Zellantwort nicht gänzlich auszuschließen. In einem Mausmodell, in dem Langerhanszellen selektiv depletiert werden können, wurde deutlich, dass Langerhanszellen in der Tat keine Rolle bei der Induktion der $CD4^+$ T_H1 -Zellen spielen. Vielmehr aktivieren sie $CD8^+$ T-Zellen, die allerdings keinen Einfluss auf den klinischen Verlauf der Leishmaniose haben. **Zu B:** Die Expression des Adhäsionsmoleküls CEACAM1 (*Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1*) ist für die Ausbildung neuer Blutgefäße von großer Bedeutung. Aktuelle Daten unserer Arbeitsgruppe zeigen zudem, dass es bei CEACAM1-defizienten Mäusen (*B6.Ceacam1^{-/-}*) nach einer Infektion mit *L. major* zu einer verzögerten Heilung, Lymphödemen und einer fehlenden Vaskularisierung innerhalb des Infiltrats im infizierten Fuß kommt. Diese pathologischen Merkmale der *B6.Ceacam1^{-/-}*-Mäuse können durch den Transfer von CEACAM1⁺-Knochenmark aufgehoben werden. Somit spielt die Expression von CEACAM1 auf hämatopoetischen Zellen eine wichtige Rolle bei der Lymphangiogenese.

Project description and results

A. Role of Langerhans cells in Leishmaniasis

Epidermal Langerhans cells (LCs) represent a subset

of dendritic cells (DCs), which appear in the upper compartment of the skin. The biological role of that DC subpopulation after infection with *L. major* parasites is discussed controversially. Primarily, LCs were described to be crucial for the induction of cutaneous immune reactions. However, it was documented recently that dermal-derived DCs rather than epidermal LCs represent the key players in experimental leishmaniasis. These contradictory findings might be explained by the overlapping phenotype of epidermal-derived LCs and other DC subtypes. Using the Lang-DTR mouse model, suitable for the conditional ablation of cutaneous Langerin⁺ DCs in vivo, in combination with the experimental model of leishmaniasis, we were able to test the impact of Langerin⁺ DCs in adaptive T cell-mediated immunity to cutaneous pathogens. So far, we showed that LCs are indeed not involved in priming of pathogen-specific $CD4^+$ T cells. However, priming of $CD8^+$ T cells during the early phase of the immune response depends on LCs (Fig. 1). In conclusion, we propose that skin derived LCs are dispensable for an efficient adaptive immune response, whereas initial activation of $CD8^+$ T cells is mediated by Langerin⁺ DCs.

B. CEACAM1-dependent lymphangiogenesis in inflammation

To investigate the impact of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1)

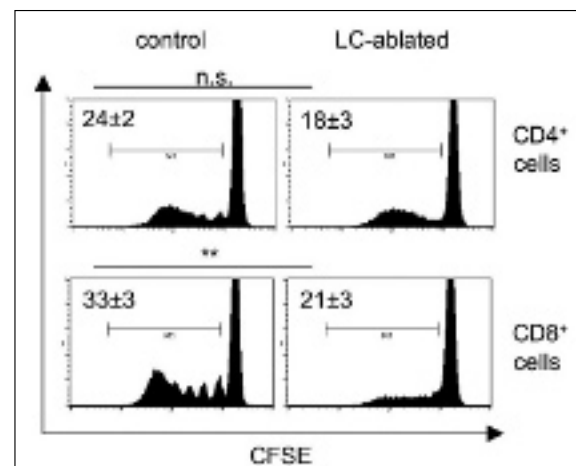


Figure 1: Impaired $CD8^+$ T cell response in LC-ablated mice. After four days of *L. major* infection lymph node cells of LC-ablated and control mice were isolated and labeled with a fluorescent dye whose intensity decreases with each round of cell division. Cells were restimulated with soluble *Leishmania* antigen, stained for CD4 and CD8 and analysed by flow cytometry. Representative histogram plots are shown. The numbers in the upper corners represent the percentage of cells that proliferate \pm SEM (n=20).

on angiogenesis on inflammation, B6.*Ceacam1*^{-/-} mice were infected subcutaneously with *L. major*. B6.*Ceacam1*^{-/-} mice responded to this infection with inefficient local angiogenesis, oedema formation and extended footpad swelling, compared to control mice. Further analysis of leukocyte populations infiltrating the site of infection revealed that the inflammatory response was elicited by CD11b⁺ cells that can also co-express the lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor (LYVE-1) and CEACAM1. Lack of CEACAM1 expression produced systemic reduction of the CD11b⁺ macrophage-precursor population in the B6.*Ceacam1*^{-/-} mice, and compromised the formation of tube-like structures and cellular plasticity of CD11b⁺/LYVE-1⁺ cells. Hence, the lack of CEACAM1 on CD11b⁺/LYVE-1⁺ cells is crucial for lymphangiogenesis in inflammation. Using transfer of CEACAM1⁺ bone marrow into B6.*Ceacam1*^{-/-} mice, we reconstituted local angiogenesis and wound healing in the B6.*Ceacam1*^{-/-} mice. In conclusion, our data demonstrate that *i*) CEACAM1 expression on macrophage-precursors supports angiogenesis during inflammation *in vitro* and *in vivo* and *ii*) that CEACAM1 expression is required to enhance the cellular plasticity of myeloid macrophage-precursors.

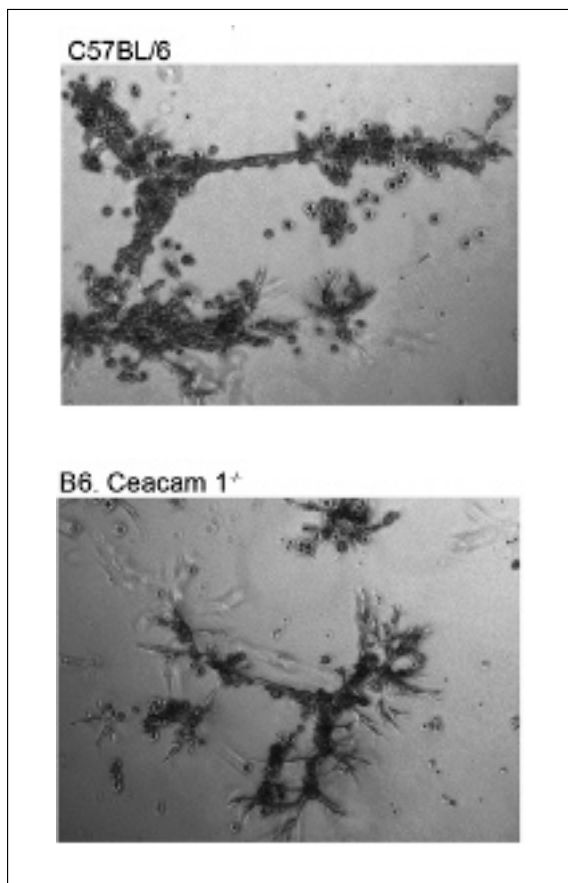


Figure 2: Role of CEACAM1 in tube-forming. Inflammatory cells from C57BL/6 and B6.*Ceacam1*^{-/-} mice were cultured on matrigel. Two days later, analysis was performed. CEACAM1-expressing wild type cells show large cellular aggregates forming tube-like structures. Cells from B6.*Ceacam1*^{-/-} mice, however, clearly exhibit smaller clusters and reduced tube-forming capacity. Magnification x50.

Selected publications

- Weiss R, Scheiblhofer S, Thalhamer J, Bickert T, Richardt U, Fleischer B, Ritter U (2007): Epidermal inoculation of Leishmania-antigen by gold bombardment results in a chronic form of leishmaniasis. *Vaccine* 25:25-33.
- Stoecklinger A, Grieshuber I, Scheiblhofer S, Weiss R, Ritter U, Kissenpfennig A, Malissen B, Romani N, Koch F, Ferreira F, Thalhamer J, Hammerl P (2007): Epidermal langerhans cells are dispensable for humoral and cell-mediated immunity elicited by gene gun immunization. *J Immunol* 179:886-893.
- Ritter U, Osterloh A (2007): A new view on cutaneous dendritic cell subsets in experimental leishmaniasis. *Med Microbiol Immunol* 196:51-59.

Cooperating partners

- Andrea Horst and Christoph Wagener, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- Richard Weiss, Sandra Scheiblhofer, Josef Thalhamer, Peter Hammerl and Angelika Stöcklinger, Universität Salzburg, Austria.
- Frank Schnieders, Provecs Medical GmbH, Hamburg

Investigators

- Uwe Ritter
- Thomas Bickert
- Nancy Brewig
- Alexandra Veit

Funding

- Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung

Development of a reliable PCR protocol for Lassa fever diagnostics

Department of Virology

Zusammenfassung

Die Diagnostik von akutem Lassa-Fieber beruht im Wesentlichen auf dem direkten Virusnachweis durch RT-PCR. Das seit über einem Jahrzehnt gebräuchliche RT-PCR-Protokoll mußte wegen falsch-negativer Ergebnisse bei einigen Proben von Lassa-Fieberpatienten aus Liberia überarbeitet werden. Es stellte sich heraus, daß einige liberianische, aber auch nigerianische Lassa-Virusstämme mehrere Mutationen in einer Primerbindungsregion aufweisen, was die Sensitivität dramatisch reduzierte. Zur Entwicklung eines verbesserten RT-PCR-Protokolls wurden zahlreiche am BNI isolierte Lassa-Virusstämme sequenziert und neue Primer entwickelt. Zur Erhöhung der Spezifität der Reaktion wurde zusätzlich ein DNA-Hybridisierungs-Chip zur sequenzbasierten Detektion des Amplikons entwickelt und das System mit einer internen Amplifikationskontrolle versehen. Das neue Nachweisverfahren ist für alle bekannten Virusstämme hochsensitiv. Es wurde in die Laborroutine übernommen und bildet die Basis für den Aufbau molekularer Diagnostik für Lassa-Fieber in Nigeria.

Introduction

Lassa virus is a negative strand RNA virus that belongs to the family Arenaviridae. It is endemic in West Africa and is the etiological agent of Lassa fever causing 100.000 to 300.000 cases annually. Early detection of the virus is vital for treatment and control of the disease. Several diagnostic tools are available including virus isolation in culture and detection of viral RNA by RT-PCR. Culture is sensitive but requires a BSL-4 laboratory and may take several days (to weeks) until the virus can be detected. RT-PCR is sensitive and specific and has the advantage that results can be obtained within hours.

Project description & results

In 2005, diagnostic problems occurred when serum samples from Liberian patients with Lassa fever were tested. They were positive in culture but negative in the commonly used Lassa virus RT-PCR published by Demby et al. in 1994.

Sequence analysis of the Liberian Lassa samples revealed several mismatches between 3' end of the reverse primer S80 and the corresponding binding region (Fig. 1A). In order to develop a more reliable PCR protocol, the target region of additional Liberian and Nigerian Lassa virus strains was sequenced. Based on our sequence data and sequences deposited at GenBank, a new primer LVS 339 was designed

that did not contain mismatches at the 3' end (Fig. 1B). Several one-step RT-PCR reagents were evaluated with the new primer combination. The One-Step RT-PCR kit from QIAGEN (Hilden, Germany) showed the best performance. Using this kit, reaction conditions were optimized.

To demonstrate high sensitivity for all known Lassa virus strains, the target region of 18 representative Lassa virus strains available in our collection was cloned. The target region of relevant strains not available at BNI was generated by gene synthesis and cloned into plasmid. Evaluation of the assay was performed with quantified RNA that had been transcribed in vitro from the plasmids as well as with RNA isolated from supernatant of infected cells. All strains were detected by the new RT-PCR assay. The analytical sensitivity was determined by testing a large number of replicates with different concentrations of in vitro transcribed Lassa virus RNA, followed by statistical analysis of the data. The concentration of Lassa virus RNA that can be detected with 95% probability was determined for 11 representative strains. The detection limits were between 342 to 2689 RNA copies/ml sample, corresponding to about 10-20 copies per PCR reaction. The analytical sensitivity is comparable to commercial PCR assays.

Clinical evaluation of the assay was performed with all available samples from patients with Lassa fever (about 20). All samples known to contain Lassa virus were positive with the new assay. Importantly, the Liberian samples that were negative with the old RT-PCR assay were positive with the new assay. Traditionally, PCR fragments are separated in agarose gel and stained with ethidium bromide. The specificity of this technique is low as unspecific bands may appear at the position of the correct fragment, making interpretation of PCR results difficult. In this case, the specificity of the signal can only be verified by sequencing, which is time consuming and not appropriate in suspect cases of hemorrhagic fever. Designing a real-time PCR assay with specific hybridisation probes usually solves such technical problems. Unfortunately, Lassa virus is too variable for probe detection during PCR. Therefore, a DNA hybridisation chip was developed for post-PCR detection of the amplicon. The chip contains two overlapping sets of hybridisation probes specific for all known strains (Fig. 2). In addition, the reaction was complemented with an internal amplification control to check if the sample contains RT-PCR inhibitors. The Lassa virus chip detected all strains tested and shows a similar analytical sensitivity as the gel-based assay. The new PCR assays have been implemented in our routine diagnostics.

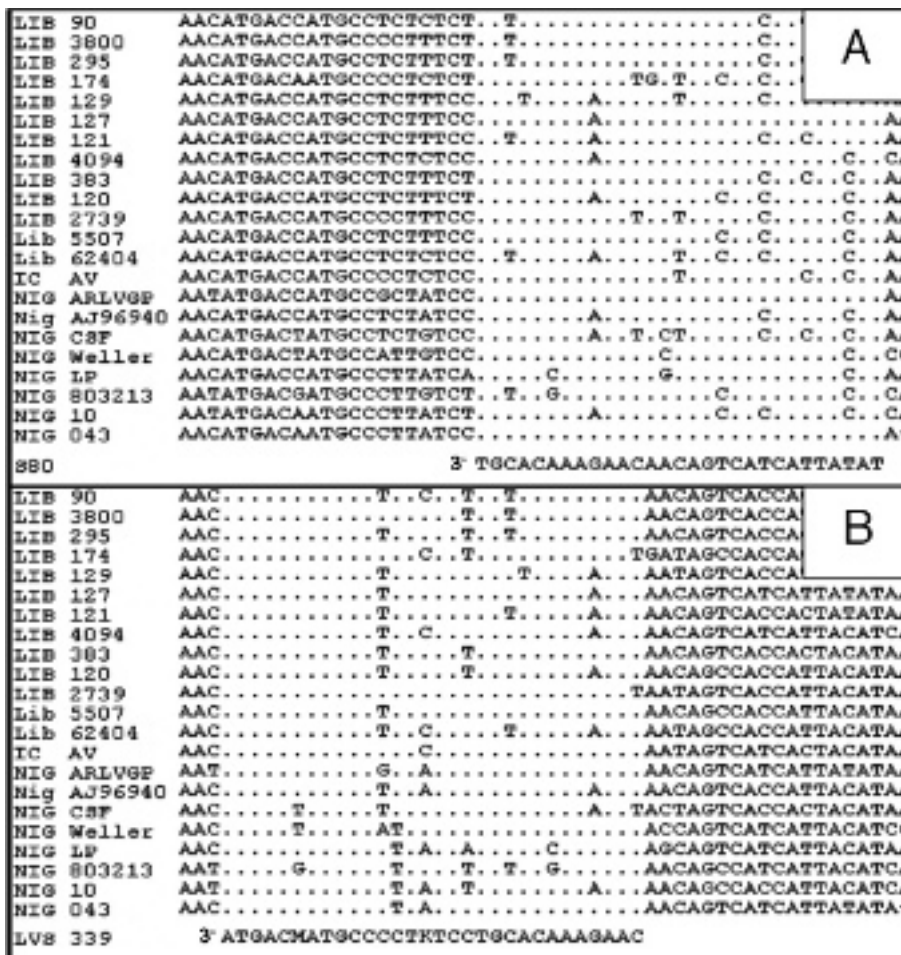


Figure 1: Alignment of representative Lassa virus strains with the primer sequence. (A): Alignment with the old reverse primer S80. (B): Alignment with the new reverse primer LVS 339. The primers are shown below the alignments. The 3' end of the binding site of the new primer is more conserved than that of the old primer.

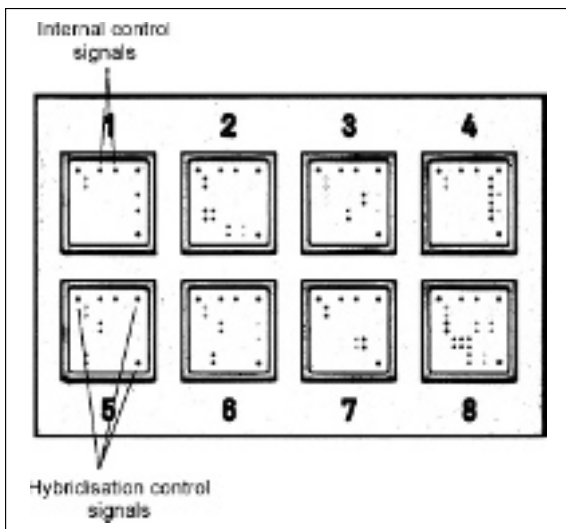


Figure 2: Specific post-PCR detection of Lassa virus sequences using DNA chip. The chip contains 8 fields for amplicon detection. Spots at the periphery of a field are controls; spots in the center of the field are specific for Lassa virus sequences of the target region. Specific signals are seen in fields 1-8. Each of these fields was hybridised to a PCR products derived from a different strain yielding a different hybridisation pattern with the individual probes. The hybridisation pattern facilitates rough classification of the amplified Lassa virus strain. The internal control allows checking for RT-PCR inhibition.

Cooperating partner

- Volker Heiser, Chipron GmbH, Berlin

Investigators

- Stephan Ölschläger
- Beate Becker-Ziaja
- Michaela Lelke
- Stephan Günther

Funding

- Bundesministerium für Verteidigung (Federal Ministry of Defense)

Antiviral activity of siRNA against arenaviruses

Department of Virology

Zusammenfassung

Die therapeutischen Möglichkeiten zur Behandlung der Lassa-Virusinfektion sind sehr limitiert. Zukünftige antivirale Strategien könnten auf dem Effekt von siRNA (small inhibitory RNA) basieren. Diese kurzen doppelsträngigen RNA Moleküle sind in der Lage, sequenz-spezifisch die Degradation von RNA auszulösen. Allerdings darf am Bindungs-ort der siRNA praktisch keine Sequenzvariabilität auftreten, was die Anwendung der Technologie bei hochvariablen Viren wie dem Lassa-Virus fraglich macht. Wir haben untersucht, ob siRNA, die an die hochkonservierten Enden der Lassa-Virus RNA bindet, die Replikation verschiedener Virusstämme hemmen kann und damit als antivirales Medikament der Zukunft überhaupt in Frage kommt. Eine von fünf getesteten siRNAs (NP-siRNA) hemmte die Reportergenexpression des Lassa-Virus Replikonsystems und die Expression eines NP RNA-Analogs. Die Replikation verschiedener Arenaviren – einschließlich verschiedener Lassa-Virusstämme – in Zellkultur wurde durch NP-siRNA um bis zu eine log-Stufe reduziert. Die Anwendung von siRNA als therapeutisches Konzept für Lassa-Fieber ist prinzipiell denkbar.

Project Description and Results

Lassa virus is classified as a level 4 pathogen because options for preventing and treating Lassa fever are limited. We investigated if siRNA has potential for therapeutic use against Lassa virus infection by targeting highly conserved sites. A major obstacle to application of siRNA against variable viruses is that for activity, siRNA must perfectly base-pair to the target sequence. The 19-nucleotide long termini of the arenavirus RNA segments are completely conserved among the virus family. They form the promoter for replication and transcription and are transcribed to viral mRNA. Three siRNAs matching the three variants of conserved terminal sequences (NP, GPC/Z, and L siRNA) were synthesized (Figure 1). Nonsense siRNA with 68% G/C content served as a negative control. All siRNAs were initially tested by cotransfection with the Lassa virus replicon system. To demonstrate the specificity of the siRNA effect, NP, GPC/Z, and L siRNA were tested against all minigenome (MG) variants, i.e. those with NP, GPC/Z, and L-specific termini (Figure 2A). NP siRNA inhibited replicon activity by 75%, while L siRNA showed about 50% inhibition with the homologous target sequence. GPC/Z siRNA was hardly effective (Figure 2B). NP and L siRNA preferentially inhibited MG-NP and MG-L, respectively, containing the homologous target site, demonstrating the specificity of the effect.

Since the NP, GPC/Z, and L siRNA duplexes are basically identical to the natural Lassa virus promoter, they might interfere with promoter-polymerase interaction. To exclude this possibility, the siRNAs were also tested in a heterologous expression system. Expression constructs for Lassa virus mRNA analogs (pCMV-NP, pCMV-GPC/Z, and pCMV-L) contained the human cytomegalovirus (CMV) IE1 promoter upstream of the conserved terminus of NP, GPC/Z, or L gene (Figure 2A). Each siRNA was tested against all constructs. NP and L siRNA specifically reduced reporter gene expression from the construct with the homologous target sites (Figure 2C). Taken together, data from replicon and CMV promoter system indicate that the siRNA effect is target site-specific and not caused by interference with promoter binding.

The two effective siRNAs (NP and L) were further evaluated in cell culture using five Lassa virus isolates of different genetic lineages [NL (Sierra Leone), LIB-90 (Liberia), AV (Ivory Coast), NIG-10 (Nigeria), and CSF (Nigeria)], LCMV (WE and Armstrong) and Mopeia virus (AN21366). Vero cells were transfected with siRNA and infected 4 h later at a multiplicity of infection of 0.01. Virus titer in cell culture supernatant was determined after 48 h by immunological focus assay. Both siRNAs inhibited replication of all virus strains tested by up to 1 log unit (Figure 3A). They had no effect on cell viability as tested by MTT assay (Figure 3B).

NP siRNA was also tested in an infectious focus reduction assay. Vero cells were transfected with siRNA, infected with Lassa virus or LCMV, and overlaid with methylcellulose. Infected foci were visualized after 5 days by immunological focus assay. NP siRNA reduced number and size of foci.

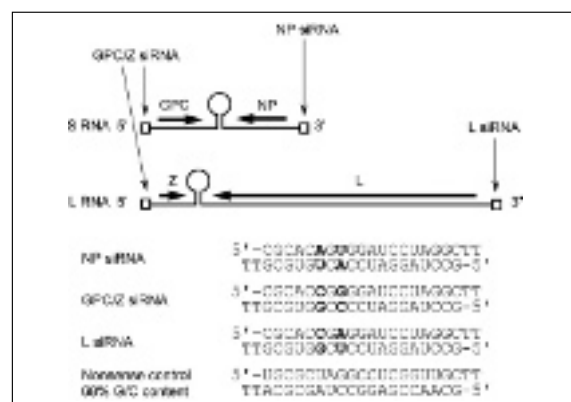


Figure 1. Target site and sequence of siRNA duplexes used in the study. A schematic representation of the arenavirus RNA segments is shown on top. Genes are indicated by long horizontal arrows and the conserved termini by open boxes. Positions that differ between NP, GPC/Z, and L siRNA are shown in bold.

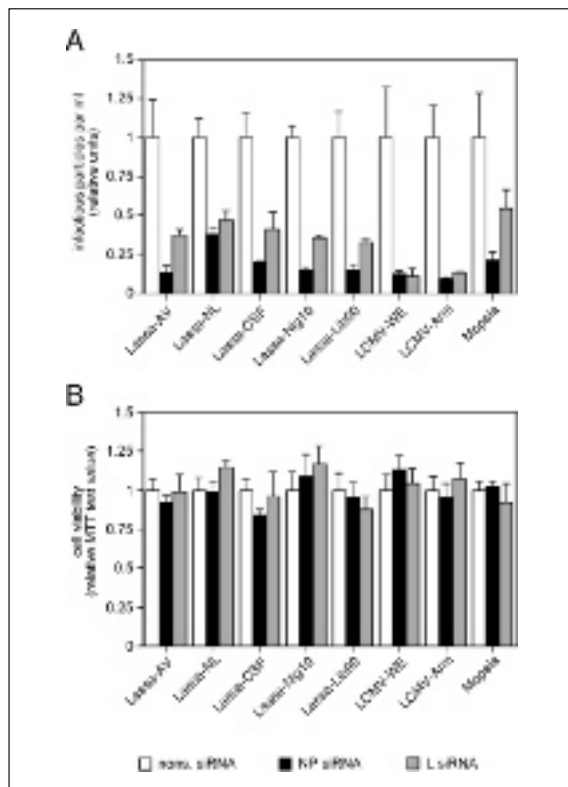


Figure 2. Effect and specificity of siRNA activity as tested with replicon system and CMV promoter-driven constructs. (A) Schematic representation of replicon and CMV constructs with NP, GPC/Z, or L gene-specific termini upstream of the reporter gene. The nucleotide differences between the three variants are boxed. UTR, untranslated region; IGR, intergenic region; Renilla luc, Renilla luciferase gene; T7-p, T7 RNA polymerase promoter; CMV-p, human cytomegalovirus IE1 gene promoter; SV40 poly-A, simian virus 40 polyadenylation signal. (B) NP, GPC/Z, or L terminus-specific replicon was co-transfected with 50 pmol NP, GPC/Z, or L siRNA, or nonsense (nons.) siRNA. Replicon activity is expressed as Renilla/firefly luciferase ratio. Mean and standard deviation (n=4) of values obtained in two independent transfection experiments are shown. (C) NP, GPC/Z, or L terminus-specific CMV construct was co-transfected with 50 pmol NP, GPC/Z, or L siRNA, or nonsense (nons.) siRNA. Expression level is expressed as Renilla/firefly luciferase ratio. The experiment was performed twice. Mean and range (n=2) of one representative experiment are shown.

This study demonstrates antiviral activity of NP and L siRNA against various Old World arenaviruses. Although NP, GPC/Z, and L siRNA differ only marginally, there was a clear order in their inhibitory activity with NP > L > GPC/Z. It seems the activity of the siRNA is inversely correlated with its G/C content (NP 63%; L 68%; GPC/Z 73%). This is consistent with studies showing that a high G/C content hampers siRNA functionality. In conclusion, NP siRNA was similarly active as other transiently transfected siRNAs directed against JC virus, HSV-2, West Nile virus, Ebola virus, rotavirus, and Coxsackievirus B3. Some of these siRNAs show potent antiviral activity in animal models. Whether NP and L siRNAs are active in vivo is currently under investigation.

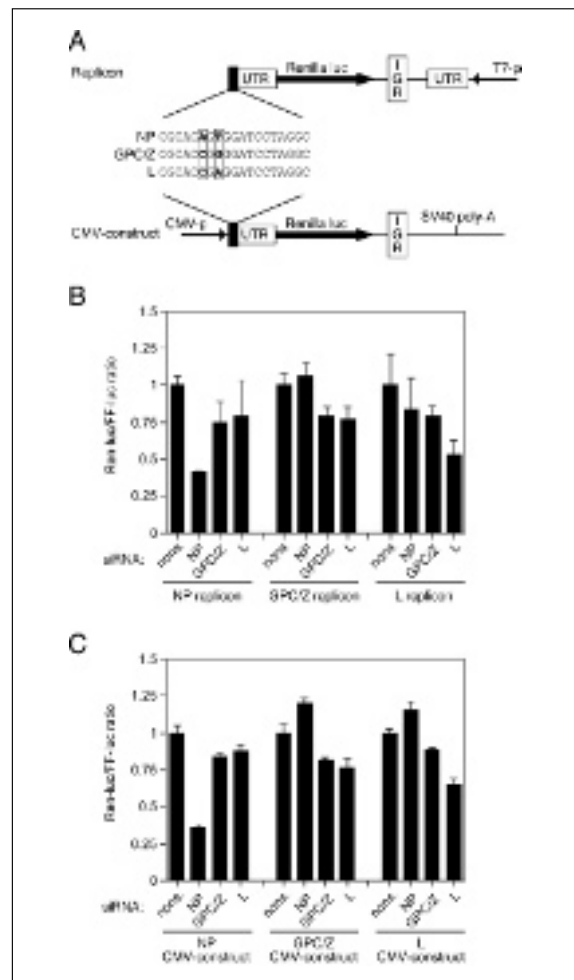


Figure 3. Effect of NP and L siRNA on replication of different Lassa virus strains, LCMV, and Mopeia virus. Vero cells were transfected with 50 pmol siRNA and infected with virus at a MOI of 0.01. Virus titer in cell culture supernatant and cell viability were measured 2 days post infection. Mean and standard deviation of triplicate experiments are shown. (A) Virus titer in supernatant as measured with immunological focus assay. The titer in the presence of nonsense control siRNA was set at 1. The absolute virus titers of the controls were (in PFU/ml): Lassa virus AV, 9.4×10^5 ; NL, 4.1×10^6 ; CSF, 1.3×10^5 ; NIG-10, 7.5×10^5 ; LIB-90, 7.4×10^5 ; LCMV WE, 1.2×10^5 ; Armstrong, 3.9×10^5 ; Mopeia virus, 1.6×10^6 . (B) Cell viability as measured with MTT test. After completion of the virus growth assay, the cells were used for the MTT test.

Selected publications

- Müller, S and Günther, S (2007): Broad-spectrum antiviral activity of small interfering RNA targeting the conserved RNA termini of Lassa virus. *Antimicrob Agents Chemother* 51(6), 2215-8.

Investigators

- Stefanie Müller
- Stephan Günther

Funding

- Bundesministerium für Verteidigung (Federal Ministry of Defense)

West Nile virus neutralization by HOCl-modified human serum albumin

Laboratory Schreiber in the Department of Virology

Zusammenfassung

Das West-Nil Virus gehört zu den neu auftretenden Infektionskrankheiten („*emerging diseases*“ genannt). Aufgrund vermehrter Ausbrüche ist die Entwicklung von effektiven Wirkstoffen gegen eine WNV Infektion wichtig. In dieser Studie wurde gezeigt, dass humanes Serumalbumin durch eine chemische Behandlung mit HOCl in einen antiviralen Wirkstoff umgewandelt wird. Das HOCl-modifizierte Serumalbumin zeigte in vitro eine effiziente WNV Neutralisation ($EC_{50} = 300$ nM) und eine spezifische Bindung an die Domäne III des WNV Hüllproteins E.

Summary

The outbreaks of West Nile virus (WNV), an emerging flavivirus recently implicated in outbreaks of fatal encephalitis, necessitate the development of effective anti-WNV drugs.

In this study it is demonstrated that human serum albumin is transformed into a WNV antiviral substance by hypochlorite (HOCl) modification. The

HOCl-modified albumin efficiently neutralized WNV in vitro ($EC_{50} = 300$ nM) and showed binding to a recombinant protein, representing the domain III of the WNV external envelope E glycoprotein.

Introduction

Besides the specific humoral immune response, other non-specific immune responses play a role in the defence against pathogens. Such a non-specific immune response is provided by neutrophils and eosinophils, which are packed with peroxidases, with myeloperoxidase (MPO) being the most abundant protein in the granules of neutrophils. The major product of the MPO is hypochlorite, which is generated by H_2O_2 oxidation of chloride.

Although the MPO enzyme as well as the chemical process by which MPO is producing HOCl is very well characterized, the exact mechanism how microbial killing occurs is still controversial. HOCl is thought to act directly against pathogens as a toxic bleach. On the other hand HOCl-modified proteins are produced and can play an active part in microbial inactivation.



Figure 1: Neutralization of West Nile virus by mHSA.

Cells were inoculated with virus supernatants and infection of cells was monitored by a protein E-specific monoclonal antibody. Cellular DNA was stained by 4',6-Diamidino-2-phenylindol. A: Vero B4 cells were infected with 6000 $TCID_{50}$ of WNV. The mHSA protein was present at time of infection and 1 h post infection until day 3 at various concentrations (0, 10, 20, 40, 80 μ g/ml). B: (- -), Vero B4 cells infected with WNV supernatant containing 1000 $TCID_{50}$. No mHSA was added at time of infection and no mHSA was added 1 h post infection. (- +), Cells were infected without mHSA for 1 h. After 1 h the cell culture medium was replaced and mHSA (80 μ g/ml) was added to the infected cells. (+ -), Cells were incubated with WNV in the presence of mHSA (80 μ g/ml). After 1 h the culture medium was replaced and no mHSA was added to the infected cells. (+ +), Cells were infected and mHSA (80 μ g/ml) was present from time of infection until day 3.

Project description and results

To examine the effect of HOCl-modified human serum albumin (mHSA) on West Nile infection mHSA was generated and tested for its ability to neutralize WNV in cell culture.

By using 6000 TCID₅₀ of WNV we observed, that after three days more than 98 % of the Vero B4 cells were infected (Fig. 1a). This infection rate was reduced to 53% by mHSA at 10 µg/ml; to 47 % by 20 µg/ml and to 30 % by 40 µg/ml. No infected cells were detected at 80 µg mHSA/ml. Thus, WNV infection could be blocked by 50% with about 20 µg/ml of mHSA and a concentration of 80 µg mHSA/ml totally blocked infection. In these experiments infection was totally blocked when mHSA was added to the cells together with virus supernatants. In the next experiment we analyzed the effect of mHSA on viral spreading. Vero B4 cells were inoculated with WNV supernatants for 1h and after this period cells were washed and the culture medium was replaced. Thus, the effect of mHSA could now be tested in a cell culture containing productively infected cells. As documented in Fig. 1b, a WNV dose representing 1000 TCID₅₀ caused an infection rate, on day three, of about 63 % (Fig. 1b; no mHSA present; - -). When WNV was given to the cells for 1h and the medium was replaced by new medium containing 80µg/ml mHSA, the rate of infection was reduced to 22% (Fig. 1b; - +). No infected cells were observed when mHSA was present at the time of infection (Fig. 1b; + +; + -). The experiments document that viral spreading in cell cultures, which were previously infected by WNV, was efficiently blocked by mHSA (Fig. 1b; - +). The experiments suggest that WNV infection is

blocked at the entry level. For WNV the domain III of the E protein is important for viral entry. To study domain III-mHSA interaction we used the method of surface plasmon resonance (SPR) spectroscopy. We investigated domain III-to-mHSA binding in two ways. Firstly, mHSA was immobilized on a biosensor and domain III was studied for binding. Using this experimental design, we observed strong binding of WNV domain III (Fig. 2a) and no binding of WNV domain III to a HSA coated biosensor (Fig 2b). In addition to WNV domain III we also tested recombinant domain III proteins of DEN-2 and YF viruses for binding to mHSA. As documented in Fig 2e, the binding of DEN-2 and YF domain III was significantly lower compared to the binding of WNV domain III to mHSA. Secondly, we have immobilized domain III onto a biosensor and have investigated the binding of mHSA (Fig. 2c). In accordance with the first SPR results we observed again strong binding of mHSA to WNV domain III. No binding of HSA to the immobilized WNV domain III was observed (Fig. 2d). A comparison of the results of the second experimental design (Fig. 2f) showed that mHSA binding to immobilized WNV domain III was also specific as well as concentration dependent. In the SPR study the interaction between mHSA and the domain III of WNV was clearly demonstrated suggesting that mHSA inhibits virus infection by binding to the WNV envelope E glycoprotein.

Investigators

- Markus Vossman
- Diana Ludolfs
- Martin Kirst
- Michael Schreiber

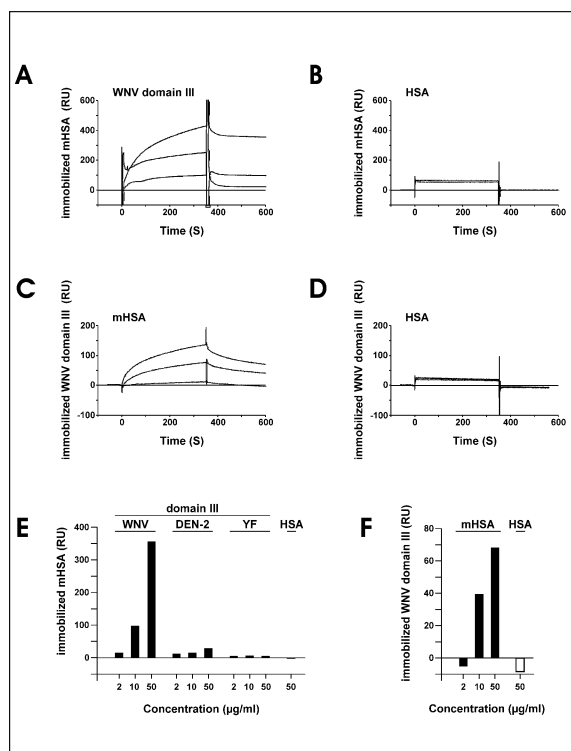


Figure 2: mHSA binding to WNV domain III. Binding of domain III to immobilized mHSA (A, B, E) and binding of mHSA to immobilized domain III (C, D, F) was monitored by surface plasmon resonance (SPR, Biacore) spectroscopy. Domain III and mHSA were immobilized on a sensor chip (C5, Biacore, Sweden) at densities of 3900 or 3500 RU, respectively. A: overlay of sensorgrams showing binding of domain III protein to immobilized mHSA. Domain III was diluted in PBS/2 M urea and tested at concentrations of 50, 10 and 2 µg/ml (from top to bottom) ; B: same as A, but overlay of sensorgrams showing HSA binding to immobilized mHSA. HSA concentrations 2, 10, 50 and 250 µg/ml in PBS; C: overlay of sensorgrams showing binding of mHSA to immobilized domain III protein. mHSA was tested at concentrations of 50, 10, 2 µg/ml PBS (from top to bottom); D: same as C, but overlay of sensorgrams showing HSA binding to immobilized domain III protein. HSA concentrations: 2, 10, 50 and 250 µg/ml PBS; E: Responses of WNV, DEN-2, YF domain III and HSA tested against immobilized mHSA at the end of the association phase (600s), domain III binding (black), HSA binding (white); F: Responses of mHSA and HSA tested against immobilized WNV domain III protein at the end of the association phase (600s) as shown in C and D, mHSA binding (black), HSA binding (white).

Detection and prevalence patterns of group I Coronaviruses in bats, Northern Germany

Research Group Drosten (Clinical Virology)

Zusammenfassung

Im Nachgang zum SARS-Ausbruch von 2003 haben Studien in China gezeigt, dass Fledermäuse die Wirtstiere aller Coronaviren sind. Nicht nur der Erreger von SARS, sondern auch einige menschliche Erkältungsviren und viele Erreger von Tierseuchen haben damit ihren Ursprung in einem weitgehend unbeforschten Tier-Reservoir. Wir untersuchten daher sieben einheimische Fledermausarten (315 Individuen) in Norddeutschland auf Coronaviren. Dabei identifizierten wir vier verschiedene Coronaviren, die mit vier von sieben untersuchten Fledermaus-Arten assoziiert waren. Zusammen mit Ergebnissen einer afrikanischen Studie zeigt sich, dass Fledermäuse nicht nur in China ein relevantes Reservoir für Coronavirus-Arten darstellen. Weitere Untersuchungen sind nötig, um die Bedeutung dieser Reservoirs für ein erneutes Auftreten von SARS oder ähnlichen Epidemien einschätzen zu können.

Project description & results

Coronaviruses cause respiratory, enteric, and other disease in human and animals. The SARS epidemic of 2003 was caused by a novel coronavirus and triggered intensified research into the zoonotic reservoir of coronaviruses. In China, bats have very recently been shown to harbour a large diversity of coronaviruses. In this study we investigated whether such viruses can also be found in bats prevalent in Germany. The Kalkhöhle Bad Segeberg is the largest contiguous hibernating habitat for bats in Germany, and the summer habitats of these bats were chosen as study sites. Bats were caught in several nights in summer 2007 at eight different locations throughout Schleswig Holstein (Figure 1).



Figure 1: Map of a part of Northern Germany. The study area is shaded. Dots in the study area are sampling sites.

Seven different bat species, 315 individuals, were tested for coronaviruses by RT-PCR. Overall prevalence was 9.8%. There were four lineages of group I-Coronaviruses in association with four different species of vespertilionid bats (*Myotis dasycneme*, *Myotis daubentonii*, *Pipistrellus nathusii* and *Pipistrellus pygmaeus*). In total they formed a monophyletic clade of Northern German bat-coronaviruses. There was a sister relationship with a clade of Chinese type I-Coronaviruses that were also associated with *Myotis* bats (*M. ricketti*). Young age and ongoing lactation, but not a particular sex or existing gravidity correlated significantly positive with coronavirus detection. Virus is probably maintained on the population level by amplification and transmission in maternity colonies, rather than being maintained on the level of individuals. These data, together with our recent study on anti-coronavirus antibodies in African bats, suggest that coronaviruses occur at high frequencies in bats far beyond China. Much deeper investigation into coronavirus reservoirs is needed to predict the risk of re-occurrence of SARS or similar epidemics.

Selected publications

- Gloza-Rausch F, Ipsen A, Seebens A, Götsche M, Panning M, Drexler JF, Petersen N, Annan A, Grywna K, Müller M, Pfefferle S, Drosten C (2008): Detection and prevalence patterns of group I Coronaviruses in bats, Northern Germany. *Emerg Inf Dis* (in press).
- Muller MA, Paweska JT, Leman PA, Drosten C, Grywna K, et al. (2007): Coronavirus antibodies in African bat species. *Emerg Infect Dis* 13: 1367-1370.

Cooperating partners

- Florian Gloza-Rausch and Anne Ipsen, Noctalis Fledermauszentrum Bad Segeberg
- Janusz Paweska, National Institute for Communicable Diseases, Johannesburg, South Africa

Investigators

- Susanne Pfefferle
- Marcel Müller
- Klaus Grywna
- Christian Drosten

Funding

- Bundesministerium für Bildung und Forschung (German Ministry of Education and Research, BMBF)
- Commission of the European Union

Chikungunya fever in travellers returning from the Indian Ocean region

Research Group Drosten (Clinical Virology)

Zusammenfassung

Nach einer Chikungunya-Epidemie ungekannten Ausmaßes im Gebiet des Indischen Ozeans wurde die Krankheit im Sommer 2007 nach Italien importiert. Eine Übertragung des Chikungunyavirus über heimische Aedes-Mücken führte zu einem lokalen Ausbruch in der Emilia Romagna mit rund 300 registrierten Fällen. Importierte Chikungunya-Fälle wurden 2006 und 2007 auch in anderen Ländern, einschließlich Deutschland, registriert, jedoch ohne dass es zu lokalen Ausbrüchen kam. In dem hier vorgestellten Projekt wurden 720 Proben von 680 Patienten untersucht, um Empfehlungen für die diagnostische Abklärung von Chikungunya-Infektionen zu entwickeln. Der am BNI entwickelte Chikungunya-Test wurde von den italienischen Behörden im Rahmen ihres Ausbruchs-Managements eingesetzt.

Project description & results

In 2006 a large outbreak of Chikungunya fever has spread over several Indian Ocean islands and India. It affected tourists in a large range of popular destinations. In summer 2007 the causative virus was introduced in Italian resident mosquitoes.

Virological baseline data are lacking for Chikungunya infection, and it was the aim of this project to collate all clinical virology data necessary to derive recommendations for clinical decision-making regarding diagnostic processes.

From January 1st to December 31st 2006, we tested 720 samples/680 patients with compatible travel histories for Chikungunya. Infection was confirmed in 152 patients/188 samples. RT-PCR was positive in all samples taken up to day 4 of symptoms. IgM and IgG were detectable from days 1 and 2 after onset, respectively, with 100% positivity from day 5 (Figure 1). The

earliest re-seroconversion to negative IgM occurred on day 50. Peak viral load was observed on day 0 (1.2 X 10⁹ copies/mL). Transfusion-relevant presymptomatic viremia is likely.

The gapless timecourse of cumulative diagnostic parameters in our cohort enables efficient clinical decision-making with regard to diagnostic tests. Using our test technology, Italian health authorities managed cases and ecological investigations after the introduction of virus in Italy in summer 2007.

Selected publications

- Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, Burchard GD, Loscher T (2007): Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. Clin Infect Dis 45(1): e1-4.
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC, Cassone A, CHIKV study group (2007): Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. Lancet 370(9602):1840-6.
- Panning M, Grywna K, van Esbroeck M, Emmerich P, Drosten C (2008): Chikungunya fever in travellers returning from the Indian Ocean region 2006. Emerg Inf Dis (in press).

Cooperating partners

- Thomas Löscher, Ludwig-Maximilians-Universität München
- Martin Pfeffer, Bundeswehr München
- Antonio Cassone, Istituto Superiore de Sanita, Rome, Italy

Investigators

- Marcus Panning
- Klaus Grywna
- Petra Emmerich
- Christian Drosten

Funding

- Commission of the European Union
- Bundesministerium für Gesundheit (Nationales Referenzzentrum für tropische Infektionserreger)

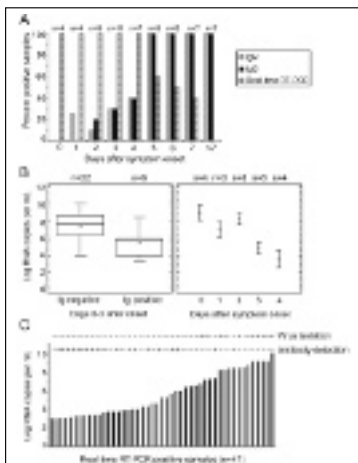


Figure 1: A, Rates of positive results (y-axis) in assays for IgM, IgG, and virus RNA, over the first ten days of symptoms (days on the x axis). Numbers above columns are numbers of samples and patients as well. B, left panel: viral loads in serum or plasma (y-axis) in antibody negative, PCR-positive patients (n=21, left column); and in antibody-positive, PCR-positive patients (n=6, right column). All patients were sampled in the first three days of symptoms. Right panel: viral loads (y-axis) in all antibody-negative, PCR-positive samples. Days after symptom onset are plotted on X-axis. C, viral loads, antibodies, and virus isolation in 47 RT-PCR positive samples. Viral loads are shown on the Y-axis. “+” in “Virus isolation” means isolation success as confirmed by cytopathogenic effect and direct IFA. “+” in “Antibody detection” means an IgG or IgM titer of >1:10 in IFA.

A novel influence of granzymes and filaricidal treatment in immune regulation of filarial infection

Laboratory Korten in the Department of Helminthology

Zusammenfassung

Regulatorische T-Zellen supprimieren die Abwehr bei Filarieninfektionen, wohingegen NK-Zellen in der frühen Infektionsphase zwar supprimieren, aber in der späten zur Abwehr beitragen. Durch Granzyme können Lymphozyten infizierte Zellen und Effektorzellen abtöten. Wir konnten Granzyme (gzm) als neue immunmodulatorische Moleküle bei Helmintheninfektionen identifizieren. In *Litomosoides sigmodontis*-infizierten Mäusen zeigte sich ein entgegen gesetzter Einfluss der Granzyme A und B auf die Th2-vermittelte Abwehr. Bei hyporeaktiven Onchocerkosepatienten verstärkte die Freisetzung von Wurmantigenen, insbesondere nach Doxzyklintherapie, die Expression von Granzymen und FOXP3+ regulatorische T-Zellen im Gewebe.

Introduction

Filarial infections such as lymphatic filariasis and onchocerciasis afflict about 180 million people. Research on host immunity improves the development of filaricides and vaccine candidates. Immunity to filariae is characterised by a balance between defence and regulatory mechanisms. As Treg and NK cells influence this balance, we examined their cytotoxic serine proteases granzyme (gzm) A and B in human infection with *Onchocerca volvulus* and in the *Litomosoides sigmodontis* mouse model.

Project description and results

The immunohistological analysis of onchocercomas revealed that adult worm death, in particular after depletion of the Th1-driving *Wolbachia* endobacteria by doxycycline, induced FOXP3+ T cells and gzmA/B expression long-term in hyporeactive onchocerciasis (Fig. 1A). FOXP3+ cells hardly expressed granzymes, but their cell contacts with granzyme A+ or B+ cells, including NK and T cells, were frequent. FOXP3+ cells were less frequent in hyperreactive patients. This project shows a novel role of granzymes and FOXP3+ Treg cells in human filariasis and their induction by anti-parasitic treatment, potentially suppressing defence locally against newly acquired worms. Granzyme A/B and IFN- γ expression by lymphocytes was upregulated early in *L. sigmodontis*-infected resistant wildtype (wt) B6 mice, which degrade young adult worms between 30-40 days post infection (p.i.). This defence was promoted early by granzyme A, but was persistently suppressed by gzmB, comparing wt B6 with gzmAxB knock-out (ko) B6, gzmA and gzmB ko B6 mice (Fig. 1B). The higher worm load in wt mice was associated with an overall Th1-shift protecting the

worms from a stronger early Th2-mediated immune attack. We hypothesize a faster IL-2 expression due to higher splenic levels in naive wt than ko mice, and observed an expansion and activation of NK cells with IFN- γ production, possibly IL-2-mediated. The higher worm loads in gzmA ko mice in contrast to gzmAxB ko mice and the higher pleural GzmB+ and Foxp3+ Treg cell numbers in susceptible wt BALB/c than resistant B6 mice suggest a more dominant suppressive effect of gzmB. In conclusion, we report a novel divergent role of gzmA and B, linked with Foxp3+ Treg cells and NK cells, in the control of a parasite infection.

Selected publications

- Korten S, Badusche M, Büttner DW, Hoerauf A, Brattig N, Fleischer B (2008): Natural death of adult *Onchocerca volvulus* and filaricidal effects of doxycycline induce local FOXP3+/CD4+ regulatory T cells and granzyme expression. *Microbes and Infection*, in press.

Cooperating Partners

- M. Simon; Metschnikoff Labor, Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg
- Achim Hörauf, Institut für Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn
- Odile Bain, Museum National d'Histoire Naturelle, Paris, France
- Dietrich Büttner, Klaus Erttmann and Norbert Brattig, BNI

Investigators

- Simone Korten
- Marlis Badusche
- Wiebke Hartmann
- Christiane Zepig
- Vera Steisslinger (Laboratory Erttmann, in collaboration)

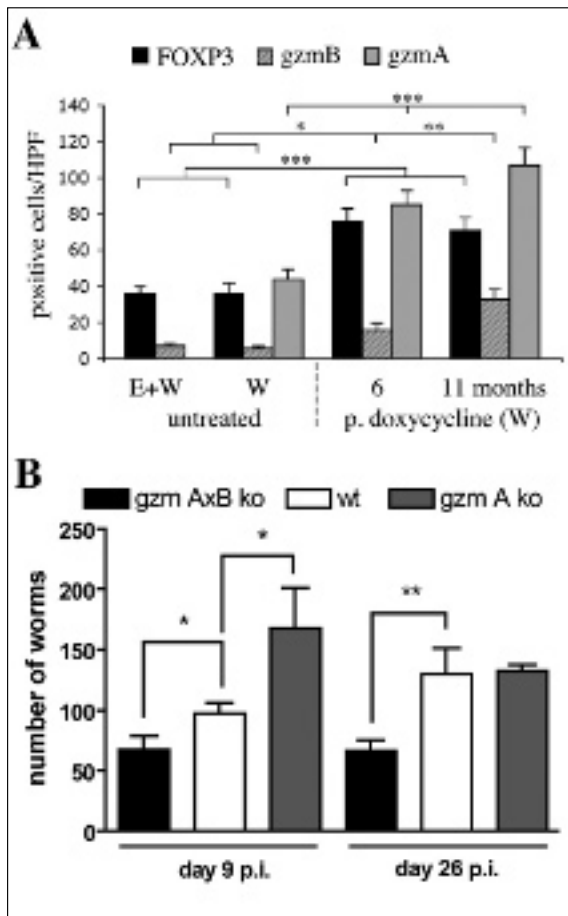


Figure 1. A, Doxycycline therapy enhanced FOXP3+ T cells and granzyme (gzm) A+ and gzmB+ cells in onchocercomas from hyporeactive West Ghanaian (W) patients in comparison to untreated patients from East (E) and West Ghana. B, pleural worm loads in granzyme (gzm) AxB knock-out (ko), gzmA ko and wildtype (wt) B6 mice around the third (day 9) and fourth (day 26) moult of *L. sigmodontis*. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

Characterization of putative immunomodulatory molecules in strongyloidiasis

Laboratory Ertmann in the Department of Helminthology

Zusammenfassung

Parasitierende Nematoden sekretieren Proteine, um ihr Überleben im Wirt zu beeinflussen. Hitzeschock-Proteine wie HSP10 und HSP60, sowohl eu- als auch prokaryotischer Organismen, besitzen starke immunmodulatorische Fähigkeiten. Wir stellen hier unsere Studien vor, die eine mögliche immunmodulatorische Rolle der *Strongyloides ratti* HSP10/60 in der Parasit-Wirtsbeziehung (*S. ratti*-Modell) beleuchten sollen zum letztendlichen Vergleich mit einer *S. stercoralis* Infektion des Menschen. Dabei sind die Ziele (A) die Identifikation von Proteinkandidaten durch *state-of-the-art* Proteom-Technologie, (B) molekulare und Proteincharakterisierung der Zielmoleküle und (C) Analyse des immunmodulatorischen Potentials der ausgewählten Proteine.

Introduction

Parasitic nematodes infect approximately a quarter of the world's population. About 200 million people are infected with *Strongyloides* spp. (e.g. *S. stercoralis*). Their successful parasitism is based upon their ability to modulate and evade their hosts' immune responses. Nematode secretions include a multitude of proteins with potential to modulate host immunity. Heat shock proteins of the HSP10 and HSP60 class of eu- and prokaryotic organisms present potent immunomodulatory capacities. Here we outline our studies to elucidate a putative immunomodulatory role of *Strongyloides ratti* HSP10/60 in the parasite-host relationship (*S. ratti* model), to be finally compared to human *S. stercoralis* infection.

Project description and results

(A) Identification of candidate proteins by LC-ESI-Q-MS/MS

Parasitic stages were cultured, the supernatants concentrated and analysed by LC-ESI/QMS/MS.

The screening for excretory/secretory (ES) products in infective, parasitic and free-living *S. ratti* stages provided 618 protein sequences including abundant *S. ratti* HSP10 and HSP60 (see report of Laboratory Brattig on page 91).

(B) Genomic and proteomic characterization of *S. ratti* Hsp10/60

The genes of *S. ratti* HSP10/60 were identified and sequenced. The alignment with *S. stercoralis* sequences shows a homology of 92% (nct) and 96% (aa) for HSP10 and for HSP60 90% (nct) and 94% (aa), respectively.

Using the mammalian and yeast two hybrid systems, protein-protein interaction was detected for HSP10 but not for HSP60 (with HSP10, nor HSP60, Fig. 1A). To localise the binding domain, HSP10 fragments were generated and its aa sequence determined. To analyse the interaction with immune cells *S. ratti* HSP60 was cloned and expressed in human COS cells.

Current and future work include the immunolocalisation of HSP10/60, in situ hybridisation and analysis of gene organisation.

(C) Analysis of local immune responses in the rat

In the *S. ratti* model we investigate immune responses in the peripheral blood (PBMC), the spleen and in the intestinal epithelium, representing the site of the parasitic stage. The isolation of intraepithelial lymphoid cells (IEL) could be demonstrated by FACS analysis. To investigate the cross-reactivity of nematode antigens in the rat, the *Onchocerca volvulus* GAPDH was used - which was partially protective in our earlier experiments in the *Litomosoides sigmodontis* mouse model (in cooperation with Laboratory Korten). In both models PBMC proliferated differentially to distinct peptides. Prime/boost immunisation with DNA plasmid induced a peptide-specific IgG response (Fig. 1B). An elevated number of FoxP3+ IEL with putative suppressor function were demonstrated following immunisa-

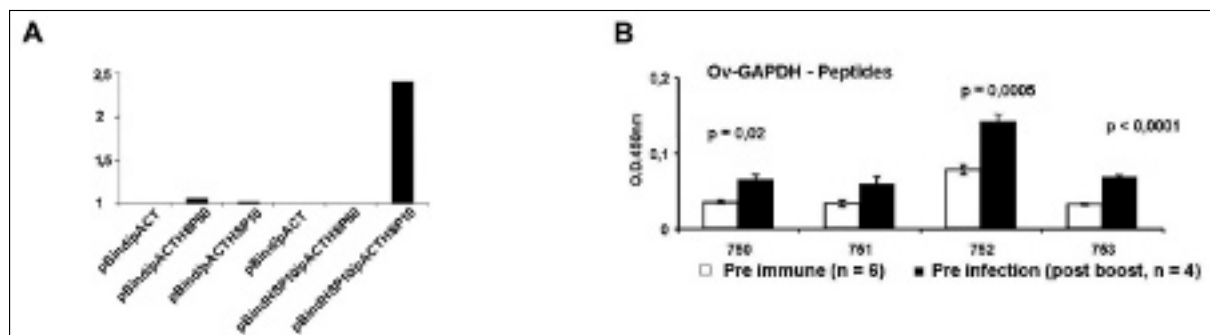


Figure 1: A, protein-protein interaction of *S. ratti* HSP10, MTH-Luciferase assay with GFP. B, differential plasma IgG response to *O. volvulus* GAPDH peptides (no. 750-753) in rats after immunisation with OvGAPDH DNA plasmid, ELISA.

tion of rats with *Ov*-GAPDH peptides and subsequent infection. The CD8+Foxp3+ T cell population reached 10-16% expressing predominantly gamma/delta T cell receptors.

Current and future work include immunisation with KLH-linked peptides of *Sr*-HSP10/60 and analysis of IEL populations in the course of infection, their proliferative and cytokine responses as well as immunohistological analysis of host and parasite molecules in the gut mucosa.

Conclusion: Multiple ES proteins were detected in infective and parasitic stages of *S. ratti* to be examined as immunomodulatory target molecules, including HSP10/60. Selected proteins are currently characterised on their genomic, proteomic and immunological level as shown here for HSP10/60 to finally evaluate their putative immunomodulatory potential.

Collaborating partners

- H. Steen, Harvard, Boston, USA
- U. Borgmeyer, ZMNH Hamburg
- C. Grevelding, Universität Gießen
- N. Brattig, S. Korten, A. Osterloh and M. Breloer, BNI

Investigators

- Klaus Erttmann
- Vera Steisslinger
- Yasmina Tazir

Tropical Medicine Section

Selected projects Ausgewählte Projekte



Tropical Medicine Section

Chairman's summary

The Tropical Medicine Section at present comprises a Department of Molecular Medicine, a Department of Pathology, an Infection Epidemiology Group and the Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR), a joint research centre of the Bernhard Nocht Institute and Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana. The structure of the Section was not changed during the reporting period.

After 5 years of recruitment and documentation of several thousand patients and controls for genetic studies, the activities of the **Molecular Medicine Department** during the reporting period were dominated by extended genotyping procedures and initial evaluations. Overall, the results show that the large study groups collected constitute a powerful tool for clinical and genetic studies. Thus, it was found that carrier states of α -thalassaemia and haemoglobin C are negatively associated selectively with distinct clinical forms of severe falciparum malaria, which changes the view on these classical malaria resistance factors and allows conclusions as to their mode of action and the pathophysiology of malaria complications. Likewise, candidate gene studies in tuberculosis (TB) revealed interesting associations indicating, for instance, a considerable influence of lipoxygenase activity on natural protection against TB and of T-lymphocyte activities on disease severity. Of similar importance, they did not confirm a number of seemingly well-established associations including those of several T-cell factors on natural human protection against TB. Most interest presently is laid on genome-wide linkage and association studies to search for unexpected human genetic variants protecting against malaria, tuberculosis and worm infections. First data indicate that a number of genes may be involved whose functions are unknown at present. This raises hope that the characterization of these variants will reveal human molecules and pathways which may allow to design novel strategies of disease control (funded by BMBF through Nationales Genomforschungsnetz and DFG).

The **Associated Research Groups** continued work on parasite-host interactions and immune recognition of malaria and parasitic nematodes, in part to complement human genetics data. Mo Klinkert's group studied members of the large RIFIN and STEVOR multigene families of *P. falciparum* and identified groups of RIFIN and STEVOR proteins with distinct localization and stage-specific expression. With the retirement of Dr. Klinkert from active research, the group concluded its work in August 2007. To elucidate mechanisms of malaria-associated anaemia, Norbert Brattig's group characterized antigens of *P. falciparum* on the

surface of uninfected erythrocytes and found, through recognition by semi-immune sera, various *Plasmodium* proteins bound to erythrocyte glycoporphins as well as membrane-inserted glycosylphosphatidylinositol (GPI). The group established in the laboratory both the free-living and parasitic generations (life cycles) of *Strongyloides ratti*, a helminth parasite closely related to *S. stercoralis* of humans. Using gel electrophoresis and tandem mass spectrometry, the excretory/secretory proteins of free-living and parasitic stages were compared and found to include a number of proteins which might provide a clue to particular activities required for a parasitic life style (funded in part by WGL). In national and international collaborations, the **Department of Pathology** continued studies on the pathogenesis of HIV infection in humans and on vaccine designs in the monkey HIV/AIDS model (funded by EC, Gates Foundation and BMBF). Recent work focuses on the development of needle-free vaccine delivery systems, which, for safety and applicability reasons, are considered of pivotal importance in resource-poor countries. Oral immunizations using tonsillar prime-boost regimens of single-cycle immunodeficiency virus and adenovirus constructs as well as constructs including a monoclonal antibody directed at dendritic cells yielded promising results. Further analysis of a sustained major reduction of intestinal T lymphocytes of HIV patients after antiretroviral treatment indicated that several factors contribute to the depletion process.

The **Clinical Research Group** continued the evaluation of data on socio-economic influences on malaria morbidity and identified malnutrition as a crucial factor. Previous observations of heart involvement in malaria were continued by animal studies on the role of apoptosis in myocardopathy and Toll-like receptors in mediating innate immunity and a systemic inflammatory reaction. Further clinical studies in Ghana have been prepared to apply echocardiography and cardiac output measurement by a non-invasive, gas re-breathing method. Another research focus was the detection of schistosomal DNA in human plasma by PCR, which was shown to be a reliable method for diagnosing schistosomiasis in all stages of the disease, including Katayama syndrome, when no egg excretion occurs and can be used for diagnostic purposes. Further studies are planned to evaluate the method in monitoring treatment efficacy.

Work of the **Infection Epidemiology Group** concentrated on a multi-centre field trial on Intermittent Preventive Treatment in infants with sulfadoxine-pyrimethamine (SP-IPTi), a new malaria control measure for African children (funded by BMBF, DAAD and DFG). Careful data evaluation indicated that, in an area of intense perennial malaria transmission, SP-IPTi con-

ferred considerably less malaria protection than previously reported from areas of lower endemicity and that prolonged preventive treatments had no additional benefit. In both the verum and placebo groups, malaria incidence was found to strongly depend on the season of birth and the location of the child's residence in relation to the fringe of the village, which may have implications for control measures.

The **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine** (KCCR) is designed as a platform that provides infrastructure for Ghanaian-international research projects. In the reporting period, it again hosted extended projects on malaria, filariasis, tuberculosis and Buruli ulcer as well as smaller ones on aflatoxin ingestion and HIV infection. The projects are summarized separately in this issue (see below). Of note, substantial project funds obtained by the Malaria Vaccine Initiative (supported by the Bill and Melinda Gates Foundation) and the African Malaria Clinical Trials Association (MCTA) allowed to develop Agogo District Hospital near Kumasi into an outstanding African field research site.

Rolf Horstmann

Zusammenfassung des Sprechers

Die Sektion Tropenmedizin umfasst derzeit die Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung, die Abteilung für Pathologie, eine Arbeitsgruppe Infektionsepidemiologie und das *Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine* (KCCR), eine gemeinsame Forschungseinrichtung des Instituts und der *Kwame Nkrumah University of Science and Technology*, Kumasi, Ghana. Die Struktur der Sektion blieb im Berichtszeitraum unverändert.

Nach 5 Jahren der Charakterisierung und Dokumentation von einigen Tausend Patienten und Kontrollpersonen war die Arbeit der **Abteilung für Tropenmedizinische Grundlagenforschung** im Berichtszeitraum von ausgiebigen genetischen Bestimmungen und ersten Auswertungen geprägt. Insgesamt zeigte sich, dass die großen Patientenkollektive eine äußerst wertvolle Ressource für klinische und genetische Studien darstellen. So zeigte sich, dass die genetischen Anlagen für α -Thalassämie und Hämoglobin C selektiv mit unterschiedlichen klinischen Formen der schweren Malaria negativ assoziiert sind, was das Bild dieser klassischen Malaria-Resistenzfaktoren grundlegend verändert und Rückschlüsse auf ihren Wirkmechanismus und die Pathogenese der Malariakomplikationen erlaubt. Ähnliche Studien von Kandidaten-Genen bei Tuberkulose (TB) zeigten eine signifikante Assoziation einer Varianten der Lipoxygenase mit Schutz vor TB und von Varianten mit Einfluss auf die Aktivität von T-Lymphozyten mit dem Schweregrad von TB. Von ähnlicher Bedeutung war, dass Assoziationen von T-Zell-Faktoren mit Schutz vor TB und andere als gesichert geltende Assoziationen in der großen Untersuchungsgruppe nicht bestätigt wurden. Im Mittelpunkt des Interesses stehen aber genomweite Kopplungs- und Assoziationsstudien, in denen nach unerwarteten genetischen Varianten gesucht wird, die vor milder und schwerer Malaria, TB und Wurminfektionen schützen. Erste Ergebnisse zeigen, dass eine Reihe von Genen betroffen ist, deren Funktion noch unbekannt ist. Das lässt hoffen, dass die Charakterisierung dieser Gene Moleküle und Stoffwechselwege enthüllt, die neue Strategien der Krankheitsbekämpfung eröffnen (finanziert vom BMBF durch das Nationale Genomforschungsnetz und von der DFG).

Die **assozierten Arbeitsgruppen** setzten ihre Arbeit über Parasit-Wirt-Interaktionen von Malaria-Parasiten und parasitären Nematoden fort, zum Teil, um genetische Studien zu ergänzen. Mo Klinkerts Gruppe untersuchte Mitglieder der großen RIFIN- und STEVOR-Multigen-Familien von *P. falciparum* und identifizierte Gruppen von RIFIN- und STEVOR-Proteinen mit bestimmter Lokalisation in parasitierten Erythrozyten und stadienspezifischer Expression. Mit dem Rückzug von Dr. Klinkert aus der aktiven Forschung beendete die Gruppe ihre Arbeit im August 2007. Norbert Brattigs Gruppe charakteri-

sierte Antigene von *P. falciparum* auf der Oberfläche von nicht-infizierten Erythrozyten, um Mechanismen der Malaria-Anämie aufzuklären. Einige *Plasmodium*-Proteine, die an Glykophorine gebunden waren, und Glycosylphosphatidyl-inositol (GPI), das in die Membran inseriert war, wurden durch Bindung von Patientenserum nachgewiesen. Im Labor wurde sowohl das freilebende als auch das parasitische Stadium von *Strongyloides ratti* etabliert, einem parasitischen Wurm, der dem humanen *S. stercoralis* nahe verwandt ist. Durch Gel-Elektrophorese und Tandem-Massenspektrometrie wurden die exkretorisch-sekretorischen Proteine von freilebenden und parasitischen Stadien verglichen und nachgewiesen, dass sie eine Reihe von Proteinen enthielten, die möglicherweise Hinweise auf besondere Aktivitäten des parasitischen Stadiums liefern könnten (zum Teil durch die WGL finanziert).

In ihren nationalen und internationalen Kooperationen setzte die **Abteilung für Pathologie** Studien zur Pathogenese der HIV-Infektion beim Menschen und zur Entwicklung eines SIV-Impfstoffs im Affenmodell fort (gefördert durch EU, Gates-Stiftung und BMBF). Jüngste Untersuchungen konzentrierten sich auf die Entwicklung einer injektionsunabhängigen Impfstoff-Verabreichung, die finanziellen Gründen und Gründen der Sicherheit für arme Länder von großer Bedeutung ist. Orale Immunisierungen mit einem *prime-boost* Schema von *single-cycle* Immundefizienzviren und Adenovirus-Konstrukten über die Rachenmandeln sowie Konstrukte aus Vakzine-Antigenen mit Antikörpern, die gebundene Antigene in dendritische Zellen einzuschleusen vermögen, zeigten Erfolg versprechende Ergebnisse. Weitergehende Untersuchungen zur nachhaltigen Depletierung von intestinalen T-Lymphozyten bei HIV-Patienten nach anti-retroviraler Behandlung zeigten, dass mehrere Faktoren am Prozess der Zerstörung von T-Zellen beteiligt sind. Die **klinische Forschergruppe** setzte die Evaluierung von Daten zu sozio-ökonomischen Einflüssen auf die Malaria-Morbidität fort und identifizierte Mangelernährung als einen wesentlichen Faktor. Frühere Beobachtungen einer Herzbeteiligung bei Malaria-Patienten wurden durch Tierexperimente zur Rolle der Apoptose im Herzen und von Toll-like-Rezeptoren ergänzt, die angeborene Immunität und eine generalisierte Entzündungsreaktion vermitteln. Weitere Studien in Ghana wurden vorbereitet, indem Echokardiographie und Messungen der kardialen Auswurfleistung mit einer nicht-invasiven Atemgas-Methode etabliert wurden. Ein weiteres Forschungsthema war der Nachweis von Schistosomen-DNA in humanem Plasma mittels PCR, der sich als zuverlässige Methode zur Diagnose der Schistosomiasis in allen Stadien der Erkrankung erwies einschließlich des Katayama-Syndroms, bei dem keine Ei-Ausscheidung vorkommt. Eine Evaluierung der Methode zur Dokumentation des Behandlungserfolgs ist geplant.

Die Arbeit der **Gruppe Infektionsepidemiologie** konzentrierte sich auf eine klinische Multicenter-Studie zu *Intermittent Preventive Treatment in infants* mit Sulfadoxin-Pyrimethamin (SP-IPTi), einer neuen Maßnahme zur Malariakontrolle bei afrikanischen Kindern (BMBF, DAAD und DFG). Eine sorgfältige Auswertung der Daten zeigte, dass SP-IPTi in einem Gebiet mit starker ganzjähriger Malariaübertragung einen deutlich geringeren Schutz vermittelte als von früheren Untersuchungen aus Gegenden mit geringerer Übertragungsintensität berichtet worden war. Prolongierte Behandlungen ergaben keinen zusätzlichen Schutz. Die Malariainzidenz war stark von der Jahreszeit der Geburt des Kindes und von der Lage seiner Wohnung in Bezug zum nächsten Waldgebiet abhängig, was Auswirkungen auf Bekämpfungsmaßnahmen haben kann.

Das **Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine** (KCCR) ist konzipiert als eine Plattform, die Infrastruktur für ghanaisch-internationale Forschungsprojekte vorhält. Im Berichtszeitraum, beherbergte es erneut umfangreiche Projekte zu Malaria, Filariosen, Tuberkulose und Buruli-Ulkus sowie kleinere Studien über Aflatoxin-Aufnahme und HIV-Infektion. Die Projekte sind in diesem Band gesondert zusammengefasst (siehe unten). Erhebliche Projektgelder, die von der Malaria Vaccine Initiative (MVI) der Bill and Melinda Gates Foundation und der African Malaria Clinical Trials Association (MCTA) eingeworben wurden, erlaubten es, das Distrikt-Krankenhaus von Agogo in der Nähe von Kumasi zu einem außergewöhnlichen afrikanischen Feldforschungszentrum auszubauen.

Rolf Horstmann

Tropical Medicine Section

Staff 2006 – 2007

Department of Molecular Medicine

Scientific Staff

Prof. Dr. Rolf Horstmann, Head*
Dr. Maike Bente
Dr. Michael Brendel*
Dr. Claudia Esser*
Dr. Jennifer Evans
PD Dr. Mo Klinkert
Dr. Daniela Kuhn (BMBF)*
Prof. Dr. Christian Meyer*
Sandra Reichert (BMBF)*
Dr. Thorsten Thye (BMBF)*
Dr. Christian Timmann*

Technical Staff

Sonja Burwinkel*
Christa Ehmen (BMBF)*
Sandra Engels (BMBF)*
Birgit Förster*
Birgit Muntau (BMBF)*
Gerd Ruge*
Jürgen Sievertsen*

Doctoral/Graduate Students

Jasmin Anantapongse*
Claudius Füllhase
Florian Herb
Alexander Schütt
Kathrin Schuldt (BMBF)*
Anton Spandl

Laboratory Brattig

PD Dr. Norbert Brattig*

Technical Staff

Frank Geisinger*
Wilfried Groenwoldt*
Silke van Hoorn*
Kerstin Krausz*

Doctoral Students

Nadine Borchert
Katharina Kowalsky (DAAD)*
Hassan Mohammed (Egypt. Gov.)*
Martin Pustelnik
Hanns Soblik (Boehringer Ingelheim Stiftung)*
Yasmina Tazir (VdF)*

Graduate Students

Nancy Gerloff

Visiting Scientists

Dr. Elizabeth Sentongo, Makerere University, Kampala,
Uganda
Dr. Christoph Becker-Paily, University of Mainz,
Germany

Laboratory Klinkert (until 06/2007)

PD Dr. Mo Klinkert
Dr. Ayman Khattab

Technical Staff

Insa Bonow

Doctoral/Graduate Students

Yu-Shan Chia
Michaela Petter

Student trainees

Stina Hahn
Sina Mann
Sara Tiedemann

Research Group May (Infectious Disease Epidemiology)

Scientific Staff

PD Dr. Jürgen May*
Dr. Samuel Adjei (Volkswagen Foundation)
Dr. Solomon Amemasor (Swiss Foundation)*
Dr. Robin Kobbe
Wiebke Busch

Doctoral/Graduate Students

MSc Matilda Ayim
Katharina Bätther*
María Fernandez
Benno Kreuels
Philipp Klein (DAAD)
Maja Nielsen (DAAD)
Nadine Schreiber
Julia Vohwinkel

Support Staff

Hanna Heidemann

Student Trainees

Lars Gräulich
Benedikt Hogan
Nadine Köhler

Visiting Scientists

Amare Gebreeyesus, Ministry of Defense, Ethiopia
Ayimbire Abenoosum, Kumasi Centre for Collaborative
Research in Tropical Medicine, Ghana

Research Group Burchard (Clinical Research)

Scientific Staff

Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard (UKE, associated)*
Dr. Stephan Ehrhardt*
Dr. Dominic Wichmann
Dr. Jakob Cramer (UKE, associated)

Department of Pathology and Körper Laboratory for AIDS Research

Scientific Staff

Prof. Dr. Paul Racz, Head (associated)*
Dr. Wilhelm Büngener (associated)*
Dr. Klara Tenner-Racz, Head Körper-Laboratory
(associated)*
Felicitas van Vloten (EU)*

Technical Staff

Petra Eggert*
Gudrun Großschupff (EU)*
Petra Meyer (EU)*
Birgit Raschdorff*
Anja Schörle (EU)*

Doctoral/Graduate Students

Christine Bartels*
Sabine Harder
Franziska Mohr
Eva Kahn
Jill Knips

Student trainees

Alexandra Heupler

Visiting Scientists

Prof. Marc Girard, Institut Pasteur, France
Prof. Mika Popovic, Institute of Human Virology,
Baltimore, USA
Dr. Christiane Stahl-Hennig, Deutsches Primaten-
zentrum, Göttingen

Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)

See page 103 et sqq.

*Staff member as of December 31st, 2007

Genome-wide searches in humans for genes influencing susceptibility and resistance to mild and severe malaria, pulmonary tuberculosis and worm infection

Department of Molecular Medicine

Zusammenfassung

Methoden der genetischen Epidemiologie erlauben es, im gesamten Genom nach Genen zu suchen, die bei der Entstehung einer Erkrankung von Bedeutung sind, deren Rolle bei der Erkrankung aber zuvor nicht vermutet wurde. Bis vor kurzem war eine genomweite Suche nur durch Kopplungsanalyse möglich, die in Großfamilien mit zahlreichen Erkrankten oder durch Vergleich einiger Hundert betroffener Geschwisterpaare durchgeführt wird. Solche Kopplungsanalysen wurden in Untersuchungsgruppen aus Ghana hinsichtlich unkomplizierter Malaria und Malariaparasitämie sowie hinsichtlich der Intensität einer Infektion mit dem Gewebewurm *Onchocerca volvulus* durchgeführt. In beiden Untersuchungen ergab sich jeweils ein herausragendes Kopplungssignal, bei Malaria für einen Einfluss auf die Häufigkeit von Fieberepisoden auf Chromosom 10p15 und bei Onchozerkose für einen Einfluss auf die Zahl von Wurmlarven in der Haut auf Chromosom 2p. Derzeit wird versucht, die Kopplungsregionen enger einzugrenzen und die entscheidenden Gen-Varianten zu identifizieren. Jüngste Entwicklungen der Genom-Technologie ermöglichen es, mittels Hochdurchsatzverfahren an großen Untersuchungskollektiven genomweit über 1 Million genetische Varianten in Form von Einzelnukleotid-Polymorphismen zu bestimmen. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, bei nicht-verwandten Probanden genomweit nach Assoziationen zwischen Gen-Varianten und Auftreten oder Ausprägung einer Erkrankung zu suchen. Dies ist von großer Bedeutung bei Erkrankungen, die wegen zahlreicher genetischer Einflüsse nicht offensichtlich gehäuft in Familien bzw. bei Geschwistern auftreten. Durch Vergleich von 1500 ghanaischen Kindern mit schwerer Falciparum-Malaria mit 1000 nicht betroffenen Kindern wurden etwa 50 signifikante Unterschiede gefunden, von denen 10 durch Replikation in 1000 weiteren Fall-Kontrollen bestätigt wurden. In einer weiteren Fall-Kontrollstudie fanden sich in einem Vergleich von 1000 ghanaischen Tuberkulosepatienten und 500 Kontrollindividuen etwa 70 Assoziationssignale, die derzeit unter Einbeziehung von zusätzlich 3000 Fall-Kontrollen überprüft werden. Die große Dichte von 1 Mio. Marker erlaubt in der Regel unmittelbar die Identifizierung des entscheidenden Gens.

Summary

The methods of genetic epidemiology allow to screen entire genomes for genes, which are involved the pathogenesis of a disease but for which such a role has not been suspected. Until recently, genome-wide searches were feasible only by linkage analyses, which are being performed in extended pedigrees with many affected members or in hundreds of affected sib-pairs. Such linkage analyses were performed in study groups from Ghana regarding mild malaria and malaria parasitaemia as well as regarding the intensity of infection with the tissue helminth *Onchocerca volvulus*. Both studies yielded prominent linkage signals, in malaria showing an influence of a region on chromosome 10p15 on the number of fever episodes and in onchocerciasis an influence of a region on chromosome 2p on the number of worm larvae in the skin. Work on narrowing down the linkage region and attempts to identify the decisive genes are in progress. Most recent advances in genome technology allow to determine by high-throughput devices >1 million single-nucleotide polymorphisms (SNPs) as genome-wide markers in extended study groups. Thereby it has become feasible to perform genome-wide searches for associations between genetic variants and manifestations of a disease in unrelated individuals. This is of great importance for diseases which, due to high genetic complexity, do not obviously cluster in families and siblings. By comparing 1500 Ghanaian children with severe falciparum malaria and 1000 unaffected children approximately 50 significant differences were found, 10 of which were confirmed by replication in additional 1000 case-controls. In a further study comparing 1000 Ghanaian tuberculosis (TB) patients and 500 controls, approximately 70 association signals were obtained, which are now being subjected to replication including additional 3000 case-controls. The high marker density provided by 1 Mio SNPs normally allows to directly identify the decisive gene.

Genome-wide searches for malaria resistance factors

Department of Molecular Medicine

Introduction

With a billion people at risk, 500 million disease cases and over 1 million fatalities annually, malaria remains one of the most urgent health problems worldwide. Recent drawbacks in vaccine development and recurrent problems of drug resistance have stressed the demand for novel approaches and research aiming at a better understanding of fundamental issues in plasmodium biology and malaria pathology. The examples of the sickle-cell trait and other red-cell anomalies clearly indicate that human genetic variants may strongly influence natural resistance to malaria. So far, such factors have predominately been identified because they cause hereditary diseases, which are considered to counterbalance the evolutionary advantage of malaria protection. Through candidate approaches, a number of additional protective variants have been identified, but it is generally agreed that, in endemic areas, the strong selective pressure of fatal malaria must have selected for many more genetic resistance factors. Although purely beneficial malaria-protective genetic variants would have reached saturation in populations under malaria pressure and would therefore be difficult to detect within these populations, we hypothesized that additional resistance variants balanced by less obvious disadvantages are likely to exist. Their identification may reveal as yet unrecognized pathways mediating resistance to malaria, which may help to develop new prophylactic and therapeutic strategies.

Project description & results

Linkage study on mild malaria and malaria parasitaemia

Screening 2551 nuclear families resident in an area hyperendemic for *P. falciparum* malaria, 108 families not segregating any of the classical malaria resistance genes were identified. Of these families, 392 siblings aged 0.5–11 y were characterized for malaria susceptibility by closely monitoring parasite counts, malaria fever episodes, and anaemia over 8 months. An autosome-wide linkage analysis based on 10,000 single-nucleotide polymorphisms was conducted in 68 selected families including 241 siblings forming 330 sib

pairs. Several regions were identified which showed evidence for linkage to the parasitological and clinical phenotypes studied, among them a prominent signal on chromosome 10p15 obtained with malaria fever episodes (asymptotic z score 4.37, empirical p-value 0.0005). The 2.2 z score support interval (corresponding to a 1-LOD support) encompassed a 27.4 cM/11.0 Mb region containing 71 annotated or hypothetical genes. 700 genetic variants (SNPs) within these genes are presently being subjected to family based association mapping.

Association study on severe malaria

From a study group of 2591 children with severe falciparum malaria enrolled at Komfo Anokye Teaching Hospital of Kumasi, Ghana, 1500 patients were selected to comprise i) 1000 cases of severe anaemia from a subgroup found to be negatively associated with α -thalassaemia, and ii) 500 cases of cerebral malaria from a subgroup found to be negatively associated with haemoglobin C; 1000 controls were selected from a group of 2048 apparently healthy children recruited through community surveys to match the cases for age, sex and ethnicity. Genotyping was performed at Affymetrix Inc., Santa Clara, Ca, USA, using the Affymetrix 6.0 genotyping array comprising >0.9 Mio SNPs and >0.9 Mio probes for the determination of copy-number variants (CNVs). Using mathematical algorithms and individual inspection, over 200 association signals have been identified and 53 have been confirmed after the inspection of cluster plots. They have been subjected to replication in an additional 1000 cases with various forms of severe falciparum malaria and 1000 controls. More than 10 signals were confirmed. They require resequencing and additional genotypings before functional analyses of decisive variants will be undertaken.

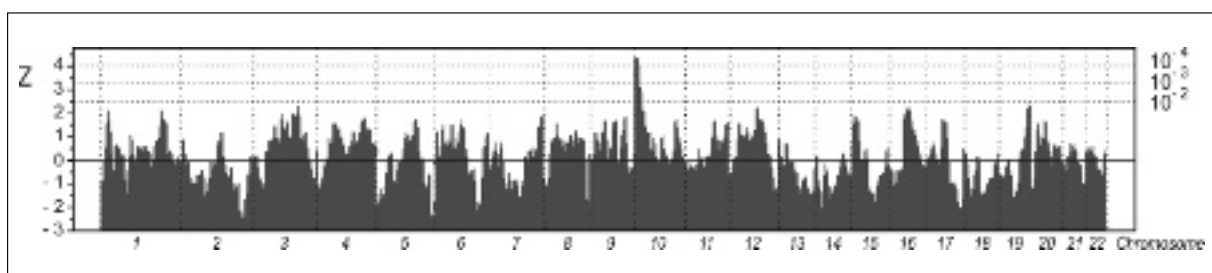


Figure 1: Genomewide linkage analysis of susceptibility to malaria fever episodes.

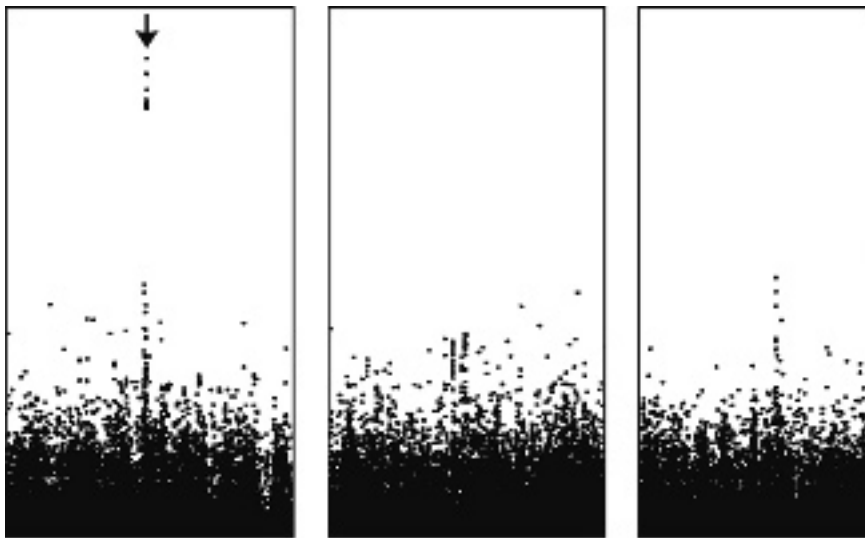


Figure 2: Examples of association signals in the comparison between patients with severe falciparum malaria and controls in a genome-wide association study. Arrow indicates signal of HbS.

Selected publications

- Timmann C, Evans JA, König IR, Kleensang A, Rüschemdorf F, Lenzen J, Sievertsen J, Becker C, Enuameh Y, Kwakye KO, Opoku E, Browne EN, Ziegler A, Nürnberg P, Horstmann R (2007). Genome-wide linkage analysis of malaria infection intensity and mild disease. *PLoS Genet* 230: e48.

Cooperating partners

- T. Agbenyega, D. Ansong, S. Antwi, E. Asafo-Adjei, S. Blay Nguah, E.N. Browne, K. Osei Kwakye, A. Osei Yaw Akoto, D. Sambian, J. Sylverken, Komfo Anokye Teaching Hospital and School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana
- F. Rüschemdorf, C. Becker, P. Nürnberg, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
- Kleensang, I.R. König, A. Ziegler, Institut für Biometrie und Statistik, Universität Lübeck

Recruitment of participants through the Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Kumasi, Ghana.

Investigators

- C. Timmann
- J. Evans
- M. Brendel
- W. Busch
- C. Ehmen
- R. Horstmann
- J. Lenzen
- J. May
- B. Muntau
- J. Sievertsen

Funding

- Deutsches Human Genom Projekt und Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Bundesministerium für Bildung und Forschung
- Volkswagenstiftung.

Genome-wide association study on human tuberculosis

Department of Molecular Medicine

Introduction

Infection with *Mycobacterium tuberculosis*, which affects 30% of the human population, progresses to active disease with a lifetime risk of approximately 5-10%. Outbreak data of populations with no prior exposure to TB, concordance rates in monozygotic vs. dizygotic twins, and family and case-control studies strongly indicate essential host genetic influences. So far, candidate gene association studies mostly yielded inconsistent results so that human genetic determinants of TB susceptibility remain largely unknown. High-throughput technologies now allow to analyze numerous single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the human genome in large study groups and to systematically search for genetic differences between diseased and unaffected individuals. Here, this method is applied using an advanced SNP array comprising nearly 1.9 million genome-wide markers.

Project description & results

From a study group of 2010 TB patients enrolled at various hospitals and polyclinics in Ghana, 1000 patients and 500 healthy, exposed controls were selected for genome-wide genotyping. Genotyping was performed at Affymetrix Inc., Santa Clara, Ca, USA, using the Affymetrix 6.0 genotyping array comprising 906 600 SNPs and 946 000 non-polymorphic probes for the determination of copy-number variation. Statistical analyses and individual inspection revealed about 200 association signals. Currently, a replication study is being performed including an additional 1000 cases and 1800 controls from Ghana and, in collaboration with Cambridge University, 1850 case-controls from Russia.

Cooperating partners

- Ohene Adjei, Thomas Kruppa, Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Kumasi, Ghana
- Edmund N.L. Browne, Ellis Owusu-Dabo, University of Science and Technology, Kumasi, Ghana
- John Gyapong, Margaret A. Chinbuah, Ivy Osei, Ghana Health Service, Accra, Ghana
- André Franke, Stefan Schreiber, National Genotyping Platform, Kiel
- Inke König, Andreas Ziegler, Institut für Biometrie und Statistik, Universität Lübeck
- Stefan Niemann, Sabine Rüscher-Gerdes, Stefan Ehlers, Forschungszentrum Borstel
- Sergey Nejentsev, University of Cambridge, UK

Funding

- Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Bundesministerium für Bildung und Forschung

Investigators

- C. Meyer
- F. Herb
- B. Muntau
- G. Ruge
- T. Thye
- J. Sievertsen
- R. Horstmann

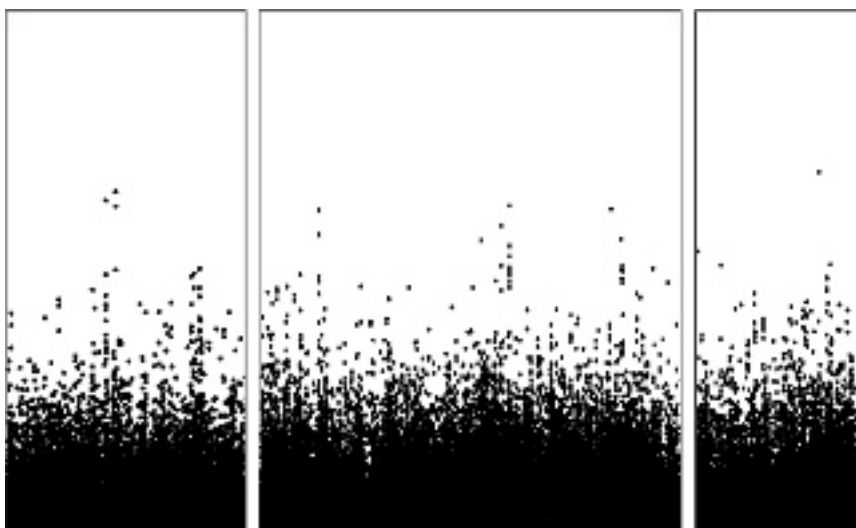


Figure 1 Examples of association signals in the comparison of TB cases with controls in a genome-wide association study.

Genome-wide linkage study on onchocerciasis

Department of Molecular Medicine

Introduction

Human infections with the tissue worm *Onchocerca volvulus* show strong inter-individual variation in intensity, which cannot be explained by differences in exposure alone but indicate human genetic influences. The identification of the relevant genetic variants may indicate pathways of resistance and immunity to onchocerciasis and other worm infections. It may help to design vaccines, to understand the pathogenesis of dermatitis and ocular lesions in onchocerciasis and to develop new treatments. Moreover it may reveal mechanisms of allergy and immunotolerance which are of general relevance.

Project description & results

In an area endemic for onchocerciasis in Ghana, West Africa, 196 sibs from 51 families were characterized for a number of signs of *O. volvulus* infection intensity and immune reactivity. Phenotypes were corrected for co-variables and subjected to a genome-wide linkage analysis using 377 short tandem repeat markers. Significant linkage (Lod 3.8) was found for skin microfilarial density on chromosome 2p21-p14, which provides strong evidence for a human genetic factor influencing the intensity of *O. volvulus* infection. The strength of the linkage signal may facilitate the identification of the decisive genetic variants.

Selected publications

- Timmann C, van der Kamp E, Kleensang A, König IR, Thye T, Büttner DW, Hamelmann C, Marfo Y, Vens M, Brattig N, Ziegler A, Horstmann RD (2008). Human genetic resistance to the helminth parasite *Onchocerca volvulus*: Evidence for linkage to chromosome 2p from an autosome-wide scan. *J Infect Dis*: in press.
- Brattig NW, Timmann C, Abraha RS, Lepping B, Müller-Myhsok B, Horstmann R (2005). Relevance of ex vivo blood lymphocyte assay for in vivo lymphocyte function. *Clin Exp Immunol* 139: 127-31.

- Timmann C, Fuchs S, Thoma C, Lepping B, Brattig NW, Sievertsen J, Thye T, Müller-Myhsok B, Horstmann RD (2004). Promoter haplotypes of the interleukin-10 gene influence proliferation of peripheral blood cells in response to helminth antigen. *Genes Immun* 5:256-60.
- Timmann C, Abraha RS, Hamelmann C, Büttner DW, Lepping B, Marfo Y, Brattig N, Horstmann RD (2003). Cutaneous pathology in onchocerciasis associated with pronounced systemic T-helper 2-type responses to *Onchocerca volvulus*. *Br J Dermatol* 149:782-7.
- Brattig NW, Lepping B, Timmann C, Büttner DW, Marfo Y, Hamelmann C, Horstmann RD (2002). *Onchocerca volvulus*-exposed persons fail to produce interferon-gamma in response to *O. volvulus* antigen but mount proliferative responses with interleukin-5 and IL-13 production that decrease with increasing microfilarial density. *J Infect Dis* 185:1148-54.

Cooperating partners

- E. Frimpong, Y. Marfo, Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine and School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana
- A. Kleensang, I.R. König, M. Vens, A. Ziegler, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität Lübeck

Funding

- Deutsche Forschungsgemeinschaft
- Volkswagen Foundation

Investigators

- C. Timmann
- E. van der Kamp
- T. Thye
- D.W. Büttner
- C. Hamelmann
- N. Brattig
- R. Horstmann

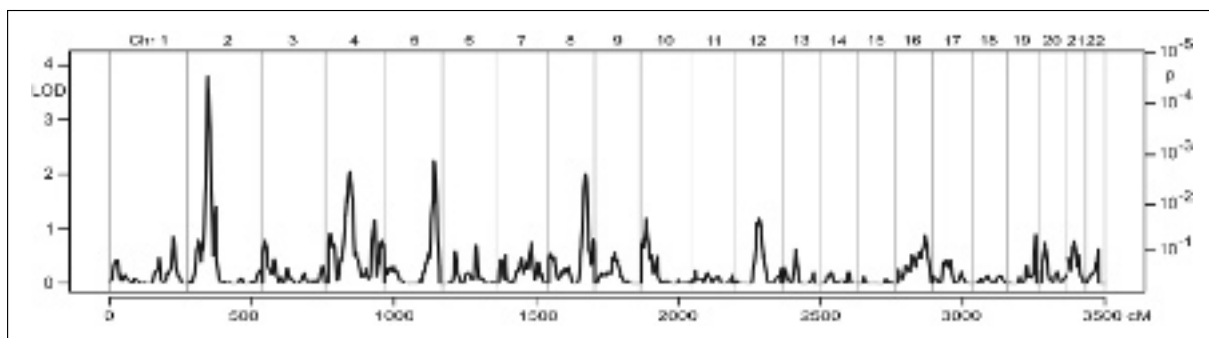


Figure 1: Linkage analysis of human *O. volvulus* infection intensity (skin microfilariae) in 304 sib-pairs indicating linkage to chromosome 2p.

Lipoxygenase variants associated with resistance to human pulmonary tuberculosis

Department of Molecular Medicine

Zusammenfassung

Tierstudien haben gezeigt, dass die 5-Lipoxygenase (5-LO) maßgeblich den Verlauf einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* beeinflussen kann. In einer Fall-Kontrollstudie mit Probanden aus Ghana wird nun gezeigt, dass Varianten des für die 5-LO kodierenden Gens *ALOX5* mit erhöhter Resistenz gegen Tuberkulose assoziiert sind, besonders gegen Infektionen mit dem mykobakteriellen Genotyp West-African 2.

Project description & results

The 5-lipoxygenase (5-LO) dependent lipid mediators leukotrienes (LT) and lipoxins (LX) have regulatory, partly antagonistic functions in inflammatory processes by modulating cytokine production and activities of immune cells. The recent observation that 5-LO deficient (*ALOX5*^{-/-}) mice infected with *Mycobacterium tuberculosis* had lower bacterial loads and extended survival compared to wildtype mice (Bafica 2005, J. Clin. Invest. 115:1601) rose the question of whether the same holds true in humans.

An *ALOX5* promoter variant (variable number of tandem repeats; VNTR) and an exonic non-synonymous variant g.760G>A were genotyped in 1916 sputum-positive HIV-negative patients with pulmonary tuberculosis from Ghana and in 2269 apparently healthy controls. Mycobacterial cultures were differentiated biochemically and genetically.

Carriers of distinct VNTR alleles or of the exonic allele g.760G had a significantly lower risk of tuberculosis. This association was pronounced in infections caused by the mycobacterial lineage of *M. africanum* West-African 2.

This observation supports a role of 5-LO products in the course of natural human *M. tuberculosis* infections.

Selected Publications

- Owusu-Dabo E, Adjei O, Meyer CG, Horstmann RD, Enimil A, Kruppa TF, Bonsu F, Browne EN, Chinbuah MA, Osei I, Gyapong J, Berberich C, Kubica T, Niemann S, Ruesch-Gerdes S (2006): *Mycobacterium tuberculosis* drug resistance, Ghana. Emerg Infect Dis 12:1171-2.
- Thye T, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, Niemann S, Rüsck-Gerdes S, Horstmann RD, Meyer CG (2006): No associations of human pulmonary tuberculosis with Sp110 variants. J Med Genet 43: e32.
- Herb F, Thye T, Niemann S, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, Werz O, Rüsck-Gerdes S, Horstmann RD, Meyer CG (2008): *ALOX5* variants associated with susceptibility to human pulmonary tuberculosis. Hum Mol Genet: Epub ahead of print.

Cooperating partners

- Ohene Adjei and Thomas Kruppa, Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Kumasi, Ghana
- André Franke and Stefan Schreiber, National Genotyping Platform, Kiel
- Inke König and Andreas Ziegler, Institut für Biometrie und Statistik, Universität Lübeck, Germany
- Klaus Pfeffer, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Düsseldorf
- Stefan Niemann, Sabine Rüsck-Gerdes and Stefan Ehlers, Forschungszentrum Borstel

Investigators

- Christian G. Meyer
- Florian Herb
- Birgit Muntau
- Gerd Ruge
- Jürgen Sievertsen
- Thorsten Thye
- Rolf Horstmann

Funding

- Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Bundesministerium für Bildung und Forschung

Genetic variants influencing T-lymphocyte functions associated with severity but not protection in human pulmonary tuberculosis

Department of Molecular Medicine

Zusammenfassung

In einer Fall-Kontrollstudie wurden Methoden der genetischen Epidemiologie angewendet, um den Einfluss von T-Lymphozyten auf den Verlauf der Tuberkulose (TB) zu untersuchen. Obwohl signifikante Assoziationen des Schweregrads radiologischer Parameter mit genetischen Varianten von T-Zell-faktoren mit funktioneller Relevanz nachweisbar waren, war keine dieser Varianten mit Schutz vor TB assoziiert.

Project description and results

The present understanding of human natural protection against tuberculosis (TB) assigns a crucial role to T lymphocyte activities, a concept largely based on findings in mouse models. We have used a genetic epidemiology approach to test this concept in human natural infection.

A total of 2004 HIV-negative patients with pulmonary TB and 2366 healthy controls were compared regarding variants with shown functional relevance of the genes encoding interleukin (IL)-12B, interferon-gamma (IFN- γ), the IFN- γ -receptor 1 chain, IL-4, the IL-4 receptor, IL-10 and CTLA-4.

We found that (i) the autoimmunity-associated *CTLA4* variant CT60 was associated with extended radiographic opacities (odds ratio [OR] 2.42, 95% confidence interval [CI] 1.45-4.04, $p=0.03$), (ii) an atopy-associated IL-4-receptor variant which had been shown to be negatively associated with atopy was negatively associated with protection from extended cavitory lesions (OR 0.73, CI 0.58-0.93, $p=0.009$), and (iii) a low-expression *IL10* promoter variant was associated with a positive PPD skin reaction (OR 0.32, CI 0.12-0.90, $p=0.02$). In contrast, none of the variants studied showed an association with natural protection against TB.

Thus, methods of genetic epidemiology are sufficiently sensitive to demonstrate that the variants studied influenced certain signs of TB. They do, however, not provide any evidence indicating that the variants affect natural protection against TB.

Selected publications

- Nejentsev S, Thye T, Szeszko JS, Stevens H, Balabanova Y, Chinbuah AM, Hibberd M, van de Vosse E, Alisjahbana B, van Crevel R, Ottenhoff TH, Png E, Drobniewski F, Todd JA, Seielstad M, Horstmann RD (2008). Analysis of association of the TIRAP (MAL) S180L variant and tuberculosis in three populations. *Nat Genet* 40:261-2.

Cooperating partners

- Ohene Adjei and Thomas Kruppa, Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine, Kumasi, Ghana
- André Franke and Stefan Schreiber, National Genotyping Platform, Kiel
- Inke König and Andreas Ziegler, Institut für Biometrie und Statistik, Universität Lübeck
- Stefan Niemann, Sabine Rüscher-Gerdes and Stefan Ehlers, Forschungszentrum Borstel
- Sergey Nejentsev, University of Cambridge, UK

Funding

- Nationales Genomforschungsnetz (NGFN), Bundesministerium für Bildung und Forschung

Investigators

- T. Thye
- F. Herb
- C. Meyer
- B. Muntau
- G. Ruge
- J. Sievertsen
- R. Horstmann



Figure 1: Chest radiograph of a Ghanain TB patient with cavitory lesions.

α -Thalassaemia and haemoglobin C protect against distinct forms of severe malaria

Department of Molecular Medicine

Zusammenfassung

Durch einen Vergleich der Häufigkeit von Sichelzell- (HbC), α -Thalassämie- und Hämoglobin C (HbC) -Mutationen bei 2591 Kindern mit verschiedenen Komplikationen der *Falciparum*-Malaria und 2048 gesunden Kontrollen fanden wir Hinweise, dass HbC spezifisch vor zerebraler Malaria schützt und α -Thalassämie spezifisch vor schwerer Anämie, während HbS vor allen Formen der komplizierten Malaria schützte. Diese Beobachtung erlaubt Rückschlüsse auf die unterschiedlichen Wirkmechanismen der Hämoglobin-Mutationen und auf die Pathogenese der wichtigsten Malariakomplikationen.

Summary

By comparing the frequencies of sickle-cell (HbS), α -thalassaemia and of haemoglobin (Hb)C traits among 2591 children with various forms of severe falciparum malaria and 2048 healthy controls, evidence was obtained indicating that HbC selectively protects against cerebral malaria and α -thalassaemia selectively protects against severe anaemia whereas the HbS protects against all forms of severe falciparum malaria. These findings allow conclusions as to the differences in malaria protection by these haemoglobin mutants and concerning the pathogenesis of the most important malaria complications.

Introduction

Sickle-cell disease and thalassaemias are the most common inherited diseases of humans. As the causative mutations haemoglobin (Hb)S and $-\alpha/\alpha\alpha$ as well as other haemoglobin variants including HbC are prevalent in malaria-endemic areas only, they are considered to result from balancing selection in that reduced fitness of affected individuals is counterbalanced by some mode of protection against malaria. *Plasmodium falciparum*-infections may cause a severe, life-threatening syndrome, which results in over a million cases of childhood mortality annually, and, therefore, may be most relevant to natural selection. The syndrome comprises cerebral malaria and severe anaemia and additional distinct but overlapping clinical signs, the pathogenesis and interdependence of which are largely unknown.

Whereas HbS has long been recognized to protect against mild and severe malaria, malaria protection by $-\alpha/\alpha\alpha$ and HbC has been more difficult to confirm clinically.

Project description & results

In Komfo Anokye Teaching Hospital of Kumasi, Ghana, 2591 children with severe falciparum malaria were carefully examined and stratified for the various signs of disease, which showed a broad overlap (Fig. 1). They were compared to 2048 apparently healthy children recruited by community surveys and matched for sex, age and ethnicity. A significant negative association of HbS was found in the entire patient group (odds ratio [OR], 0.08; 95% confidence interval [CI], 0.06-0.12), suggesting more than 90% protection against all forms of the disease. In contrast, $-\alpha/\alpha\alpha$ and HbC were negatively associated only in subgroups of patients with severe anaemia (OR, 0.82; CI, 0.69-0.96) and cerebral malaria (OR, 0.64; CI, 0.45-0.91), respectively. Further stratifications showed that the protective effects of $-\alpha/\alpha\alpha$ and HbC were selectively found in patients presenting with severe anaemia and cerebral malaria, respectively, and only in those with additional complications (Fig. 2).

The selectivity of the protective effect of a thalassaemia might, in conjunction with previous observations, allow to conclude that severe malaria anaemia comprises acute and chronic forms, whereby the acute form is caused by a rapid loss of red blood cells (RBC), which may be better compensated by a constitutively increased RBC turnover found in a thalassaemia. The selectivity of the HbC effect may relate to the previous observation that HbC impairs the surface display of a *P. falciparum* protein mediating adhesion of parasitized

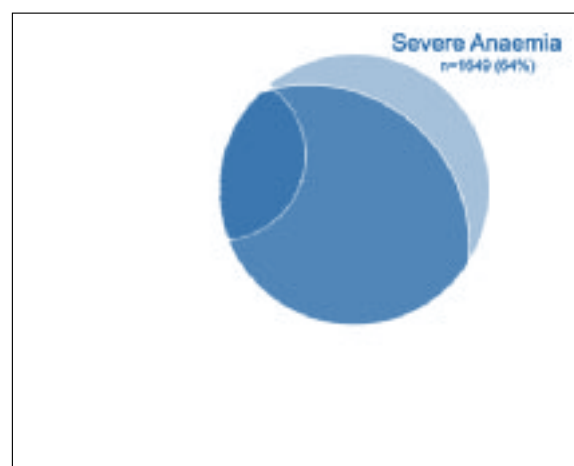


Figure 1: Venn diagramme showing – roughly to scale - a broad overlap of clinical signs in 2591 patients with severe falciparum malaria. Indicated are the classical signs of cerebral malaria and severe malaria anaemia as well as, collectively, additional signs used to define severe falciparum malaria. These include prostration (n=1337), respiratory distress (n=722), hyperparasitaemia (n=820), acidosis (n=844), and hyperlactataemia (n=1455).

red blood cells to the vascular endothelium (Fairhurst 2005, Nature 435:410) and, accordingly, may indicate that endothelial adhesion is of particular relevance for the pathogenesis of cerebral malaria.

Selected publications

- May J, Evans JA, Timmann C, Ehmen C, Busch W, Thye T, Agbenyega T, Horstmann RD (2007). Hemoglobin variants and disease manifestations in severe falciparum malaria. JAMA 297:2220-2226.
- Evans JA, May J, Ansong D, Antwi S, Asafo-Adjei E, Blay Nguah S, Osei-Kwakye K, Osei Yaw Akoto A, Owusu Ofori A, Sambian D, Sylverken J, Busch W, Timmann C, Agbenyega T, Horstmann RD (2006). Capillary refill time as an independent prognostic indicator in severe and complicated malaria. J Ped 149:676-681.
- Von Kalckreuth V, Evans JA, Timmann C, Kuhn D, Agbenyega T, Horstmann RD, May J (2006). Promoter polymorphism of the anion-exchange protein 1 associated with severe malarial anemia and fatality. J Infect Dis 194:949-57.

Cooperating Partners

- T. Agbenyega, D. Ansong, S. Antwi, E. Asafo-Adjei, S. Blay Nguah, K. Osei Kwakye, A. Osei Yaw Akoto, D. Sambian and J. Sylverken, School of Medical Sciences, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana

Investigators

- J. Evans
- W. Busch
- C. Ehmen
- R. Horstmann
- J. May
- B. Muntau
- J. Sievertsen
- C. Timmann

Funding

- Nationales Genomforschungsnetz (BMBF)

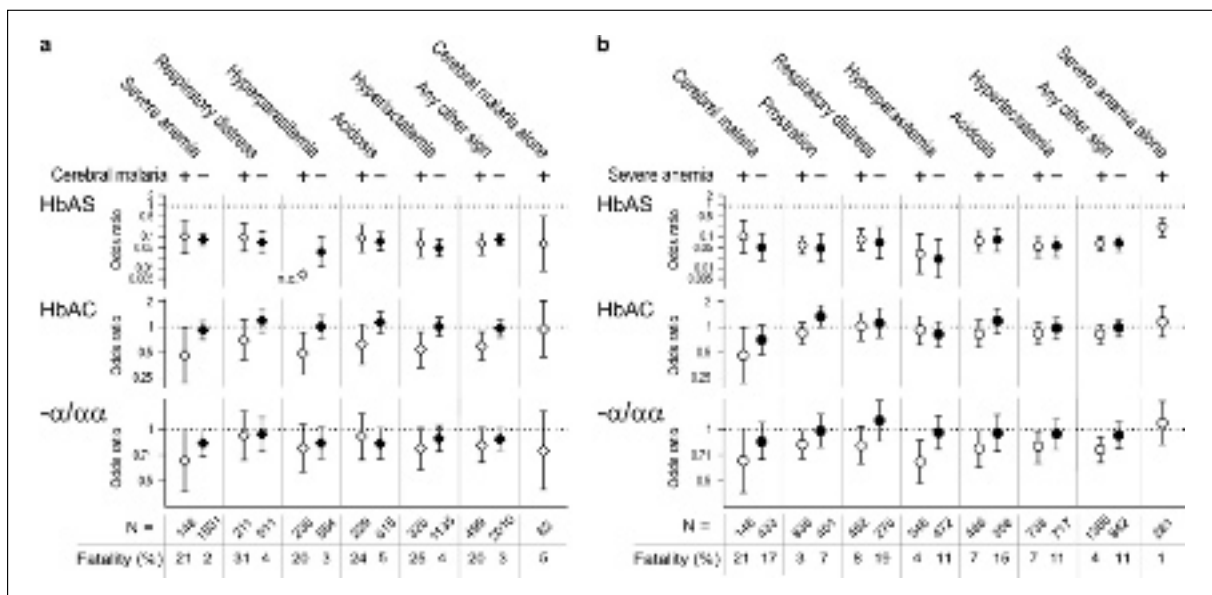


Figure 2: Pattern of malaria protection by haemoglobin variants. Associations of heterozygous haemoglobin S (HbAS), heterozygous haemoglobin C (HbAC) and heterozygous α^{-} -thalassaemia ($-\alpha/\alpha\alpha$) are shown with severe falciparum malaria stratified for signs of disease as indicated above the graphs, which were further stratified (A) for the presence (open diamonds) or absence (closed diamonds) of cerebral malaria and (B) for the presence (open circles) or absence (closed circles) of severe anaemia. Symbols indicate odds ratios obtained for individuals carrying the genetic variants. Bars indicate 95% confidence intervals. n, numbers of cases; n. c., not calculable because no cases were observed; Fatality, percent fatality during hospitalization. Note that, in the stratifications made for the presence or absence of cerebral malaria, some degree of protection of $-\alpha/\alpha\alpha$ was seen in most subgroups, which may relate to the broad overlap between severe anaemia and other disease signs resulting in 59% of cases in these subgroups having concomitant severe anaemia (Fig. 1); conversely, no such effect was seen for HbAC in the subgroups obtained by stratifying for severe anaemia, whereby only 20% of cases in these subgroups had concomitant cerebral malaria.

Small clonally variant antigens of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*

Laboratory Klinkert in the Department of Molecular Medicine

Summary

Plasmodium falciparum variant RIFIN and STEVOR antigens are encoded by the multicopy *rif* (repetitive interspersed family) and *stevor* (sub-telomeric variable open reading frame) gene families, respectively. The gene products are predicted to carry a hypervariable loop between two trans-membrane domains, and speculated with roles in antigenic variation for evading the host immune response. Our aim is to understand their physiological roles and to link these antigens to disease pathology are first steps towards designing new control measures against *P. falciparum*.

Project Description and Results

Genomic and proteomic approaches both show RIFINs and STEVORs to be expressed in different parasite stages. What their functions are and how this super-family of proteins relate to each other are not known. We showed RIFINs to be targets of the human immune system (Abdel-Latif et al, IAI 2001, 2003). In further work we report an association between high IgG2 and IgG4 anti-RIFIN antibodies and cerebral malaria in infants.

Trafficking and cellular localization of a *rif* gene product were studied by expressing chimeric RIFIN-green fluorescence protein in transfected parasites. The protein was found to be exported to Maurer's clefts rather than the erythrocyte surface, contrary to popular belief. In view of RIFIN variability, we focused to classify RIFIN proteins, and succeeded to identify two major groups. While A-type RIFINs were transported to the erythrocyte surface via Maurer's clefts, B-type RIFINs were retained inside the parasite. Some RIFIN variants were detected only in intracellular stages and not in merozoites, suggesting that distinct RIFIN members have differential developmental expression patterns. Our demonstration for the first time that RIFINs are associated with both the invasive stages and sexual forms of *P. falciparum* identifies them as multistage and multifunctional antigens.

So far, nothing is known about STEVOR immunity in malaria patients. We used recombinant STEVOR proteins to assess the development of immunity and showed that anti-STEVOR antibodies did not confer

protection to infants. Antigenic variation of STEVORs at the protein level in blood stage parasites was observed for the first time. Moreover, these proteins were detected in gametocyte-infected erythrocytes as well as in different subcellular locations in merozoites. An equally novel finding is our demonstration of STEVOR release during erythrocyte invasion. The report of variant antigens in an invasion-related event is new and exciting, and paves the way for research to block the life cycle.

Selected Publications

- Schreiber N, Brattig N, Evans J, Tsiri A, Horstmann RD, May J, Klinkert MQ. *Microbes Infect* 2006;5:1269-76.
- Khattab A, Klinkert MQ. *Traffic* 2006;7:1654-65
- Petter M, Haeggström M, Khattab A, Fernandez V, Klinkert MQ, Wahlgren M. *Mol Biochem Parasitol* 2007;156:51-61.
- Schreiber N, Khattab A, Petter M, Marks F, Adjei S, May J, Klinkert MQ. *Parasitol* 2007;12:1-13.
- Khattab K, Bonow I, Schreiber N, Petter M, Schmetz C, Klinkert MQ. *Mol Biochem Parasitol* subm.

Cooperating partners

- Mats Wahlgren, Karolinska Institute, Stockholm
- Christel Schmetz, EM Laboratory, BNI, Hamburg

Investigators

- Mo Klinkert, Ayman Khattab, Michaela Petter, Nadine Schreiber (shared student with J. May)

Funding

- Chica & Heinz Schaller Foundation,
- Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

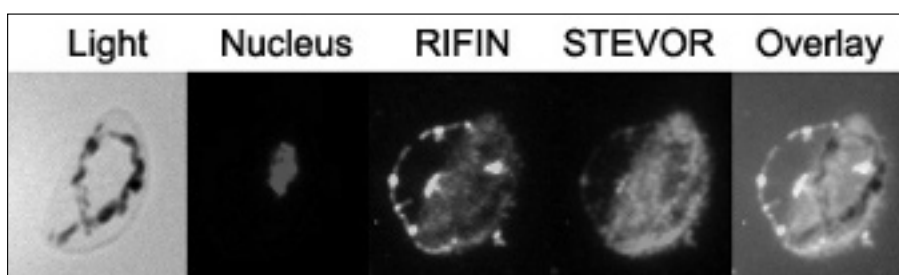


Figure 1: Immunofluorescence analysis of RIFIN and STEVOR variant antigen expression in gametocyte stage *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes.

Identification of secreted proteins from *Strongyloides* with putative relevance for a parasitic life style

Laboratory Brattig in the Department of Molecular Medicine

Zusammenfassung

Nematoden gehören auf Grund ihrer großen Flexibilität und ihres Adaptationsvermögens zu den erfolgreichsten Parasiten. Einzigartig am Lebenszyklus von *Strongyloides* ist das Vorkommen von parasitischer sowie freilebender Generation. Nach Etablierung des *Strongyloides ratti*-Modells identifizierten wir durch Tandem-Massenspektrometrie über 600 exkretorisch/sekretorische (ES) Proteine von Infektionslarven und parasitischen Weibchen bzw. freilebenden Stadien. In fortlaufenden Untersuchungen werden einzelne ES-Proteine auf ihre mögliche Relevanz für die parasitische Lebensweise von *Strongyloides* analysiert.

Introduction

The intestinal nematode *Strongyloides* exhibits a unique life cycle comprising free-living besides parasitic generations thereby facilitating an identification of genes and gene products relevant for establishing and maintaining a parasitic life.

Project description & results

Employing the *S. ratti* model we analysed excretory/secretory (ES) proteins from infective larvae (iL3) versus parasitic females and free-living stages by state-of-art LC-MS/MS proteomics. The detection of differential protein export from these stages included distinct proteases, heat shock proteins, anti-oxidative enzymes and homologues of host regulatory proteins. Multiple galectins were secreted by various stages. Parasitic stages appear to release higher amounts of proteins. After identifying more than 600 ES proteins

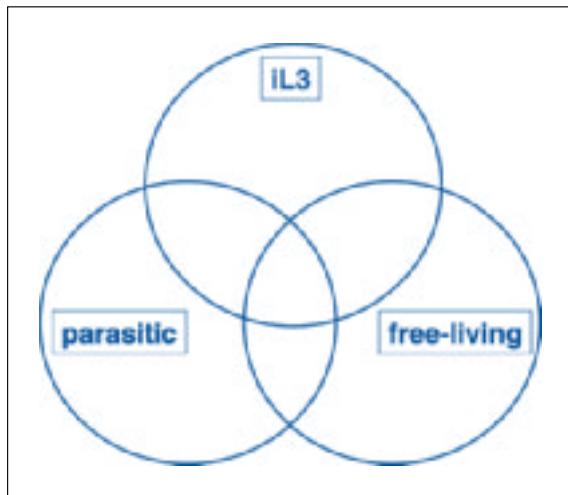


Figure A. Distribution of secreted proteins from infective (iL3), parasitic and free-living stages of *S. ratti*

assigned to infective, parasitic and/or free-living stages of *S. ratti* (Figures A,B), the encoding gene sequences of selected candidates are being explored, expressed and analyzed for their potency to function as modulators in host's immune responses.

Selected publications

- Borchert N, Becker-Pauly C, Wagner A, Fischer P, Stöcker W, Brattig NW (2007): Identification and characterization of onchoastacin, an astacin-like metallo-proteinase from the filaria *Onchocerca volvulus*. *Microbes Infect* 9, 498-506.

Cooperating partners

- K.D. Erttmann, Department of Helminthology, BNI
- H. Steen, Harvard University, Boston, USA
- P. Fischer, M. Mitreva, Genome Sequencing Center, St. Louis, USA
- P. Seeberger, ETH Zürich, Switzerland

Investigators

- Norbert Brattig
- Yasmina Tazir
- Kerstin Krausz
- Hanns Soblik
- Frank Geisinger
- Silke van Hoorn

Funding

- Leibniz-Vorhaben im wettbewerblichen Verfahren (SAW-Verfahren), Pakt für Forschung und Innovation
- Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.
- Boehringer Ingelheim Fonds

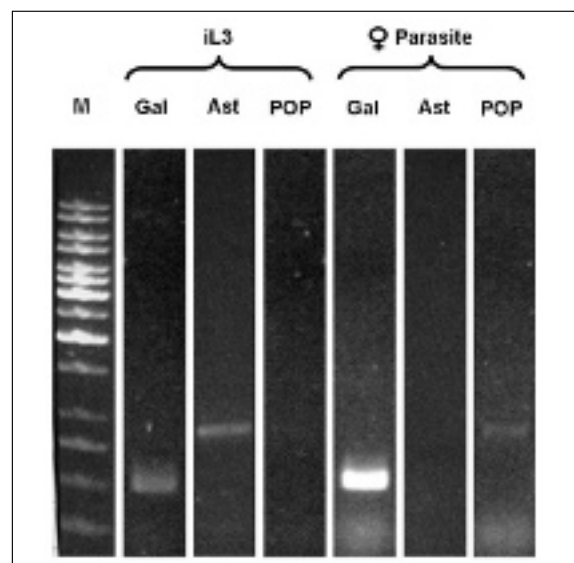


Figure B. Correspondence of protein detection and mRNA expression: galectin (Gal) is expressed in iL3 and parasitic females, astacin (Ast) in iL3 and prolyl- oligopeptidase (POP) in parasitic females

A Controlled Trial on Extended Intermittent Preventive Antimalarial Treatment of Infants (IPTi) in Ghana

Research Group May (Infectious Disease Epidemiology)

Zusammenfassung

Im September 2005 wurde eine kontrollierte klinische Studie zur intermittierenden präventiven Malariabehandlung von Kleinkindern (IPTi) beendet und die Daten in den Jahren 2006 und 2007 analysiert. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob ein modifiziertes IPTi-Schema Episoden einer Malaria oder Anämie vermindern kann. Weiterhin untersucht wurden die Wirkung von IPTi nach Beendigung der Intervention (*Rebound*-Effekt), die Medikamentensicherheit und das Auftreten parasitärer Medikamentenresistenzen. Darüber hinaus wurden Studien zur Epidemiologie und Dynamik natürlicher *Plasmodium-falciparum*-Infektionen im Kleinkindalter und zur Entwicklung einer Teilimmunität nach Infektionen durchgeführt.

Introduction

There remains an urgent need for feasible strategies to control malaria in African children. It has been shown that antimalarial chemoprophylaxis is potentially capable to reduce malaria morbidity and mortality. However, continuous chemoprophylaxis in the first years of life can also result in the delay of acquisition of immunity resulting in a higher risk of malaria after discontinuation of the intervention („rebound effect“). In a first trial on intermittent preventive treatment with Sulfadoxine-Pyrimethamine (SP) at 2, 3, and 9 months of age (IPTi) clinical malaria during the first 12 months of life was significantly reduced without rebound effect.

Project Description and Results

A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial on IPTi with SP application at 3, 9 and 15 months of age was conducted with 1070 children in nine neighbouring villages of the Ashanti Region, Ghana (Kobbe 2007a). Children were followed 21 months with passive case detection and active monthly visits. Primary endpoint was malaria incidence and additional outcome measures were anemia, outpatient visits, hospital admissions, and mortality.

The following parameters were analysed: i) level of protection against malaria attacks during the treatment period, ii) effect on malaria morbidity after suspending treatment, iii) influence of the intervention on the development of drug resistances, iv) impact of the intervention on the development of immunity.

The occurrence of early infections was dependent on the season (month-stratified prevalence 6.4% – 29.0%) and diversity of plasmodium strains was extensive and significantly increased in the dry season. Protective

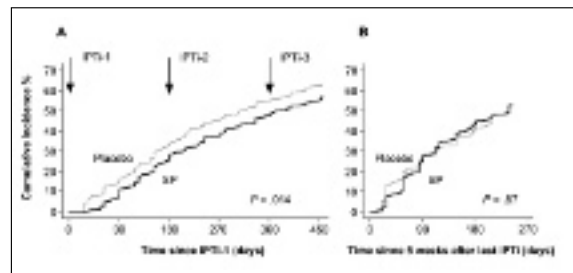


Figure 1. Cumulative incidence of a first or single episode of malaria. A, during the intervention period (difference between SP and placebo arm significant, $P=0.01$ by Breslow test). Arrows indicate times of application of IPTi. B, during the 8-months potential rebound period starting 5 weeks after the last administration of SP or placebo (difference between the arms not significant).

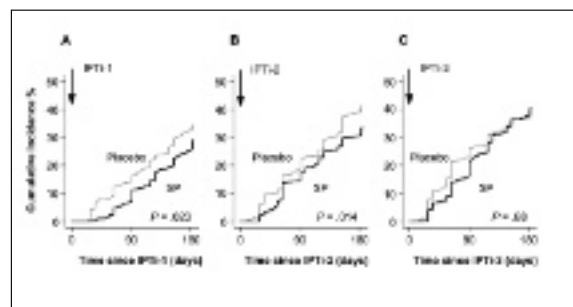


Figure 2. Cumulative incidence of a first or single episode of malaria in infants during the 6-months periods after each IPTi application. Differences between treatment and placebo arms were significant after the first dose (A; $P=0.02$) and second application (B; $P=0.01$) of IPTi but not after the third dose (C; $P=0.68$). P values determined by Breslow test.

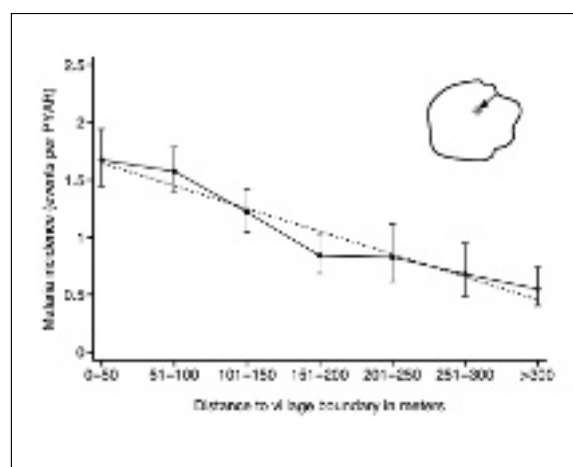


Figure 3. Association of malaria incidence rates per person per year (PYAR) and 95 percent confidence intervals with increasing distance (shortest household-forest-distance in meters) to the forest area surrounding the villages (dotted line, slope = -0.20 ; $P<0.001$; 95% CI $-0.26 - -0.14$).

efficacy against malaria episodes was 20% (Fig. 1). The frequency of malaria episodes was reduced after the first two SP applications (protective efficacy 23% after the first dose and 17% after the second dose) (Fig. 2). Immune responses after single dose SP indicated an underestimation of the protective efficacy by clinical observations (Schreiber 2007). After the third treatment at month 15 no protection was achieved. Protection against the first or single anemia episode was only significant after the first IPTi dose (protective efficacy 30%). The number of anemia episodes increased after the last dose (protective efficacy -24%). As conclusion, in an area of intense perennial malaria transmission, SP-based IPTi conferred lower protection than in areas where the disease is moderately or seasonally endemic. Efficacy is age-dependent, and extension of IPTi into the second year of life does not provide benefits.

Malaria incidence was surprisingly heterogeneous between villages, and ecological analyses showed strong correlations with village area ($R^2=0.74$, $P=0.003$) and population size ($R^2=0.68$, $P=0.006$). Malaria risk was affected by a number of socioeconomic factors (Kreuels 2008). Poisson regression showed an independent linear rate reduction with increasing distance between children's households and the fringe of the forest (Fig. 3). As conclusion, the exact location of households in villages is an independent and important factor for the variation of malaria incidence. This fact should be considered in the planning of intervention trials and in spatial targeting of malaria interventions at a local level.

Efficacy of the first SP administration was positively correlated with malaria incidences in children living in a distinct village or born in a distinct month (R^2 0.48, $p<0.04$ and R^2 0.63, $p<0.003$, respectively). Corresponding trends were seen after the second and third drug administration (Kobbe 2007b). This correlation was stronger in children who received IPTi, indicating an effect modification of the intervention. Thus, the spatial and temporal variations of malaria incidences in a geographically and meteorologically homogeneous area exemplify the need for close monitoring of local incidence rates in all types of intervention studies. The increase of the protective efficacy of IPTi with malaria incidences may be relevant for IPTi implementation strategies and, possibly, for other malaria control measures.

Selected Publications

- Kobbe R, Kreuzberg C, Adjei S, Thompson B, Langefeld I, Thompson PA, Abruquah HH, Kreuels B, Ayim M, Busch W, Marks F, Amoah K, Opoku E, Meyer CG, Adjei O, May J. 2007a. A Controlled Trial on extended Intermittent Preventive Antimalarial Treatment in Infants. *Clin Infect Dis* 45:16-25
- Schreiber N, Kobbe R, Adjei S, Adjei O, Klinkert MQ, May J. 2007. Immune responses after single dose sulfadoxine-pyrimethamine indicates underestimation of protective efficacy of intermittent preventive treatment in infants. *Trop Med Int Health* 2:1157-63
- Kreuels B, Kobbe R, Adjei S, von Reden C, Kreuzberg C, Bäter K, Klug S, Busch W, Meyer CG, Adjei O, May J. 2008. Spatial variation of malaria incidence in young children from a geographically homogeneous area with high endemicity. *J Infect Dis* 197:85-93
- Kobbe R, Adjei S, Kreuzberg C, Kreuels B, Langefeld I, Schreiber NB, Abruquah HH, Marks F, Busch W, Adjei O, Meyer CG, May J. 2007b. Malaria incidence and efficacy of intermittent preventive treatment in infants (IPTi) *Malaria J* 6:163
- Schreiber N, Khattab A, Marks F, Adjei S, May J, Klinkert MQ. Schreiber N, Khattab A, Petter M, Marks F, Adjei S, May J, Klinkert MQ. 2008. Expression of Plasmodium falciparum 3D7 STEVOR proteins for evaluation of antibody responses following malaria infections in naïve infants. *Parasitology*: in press

Funding

- German Federal Ministry for Research and Education (BMBF)
- Volkswagen Foundation
- German Academic Exchange Service (DAAD)
- Swiss Foundation
- Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.

Cooperating Partners

- Ohene Adjei, Ernest Opoku and Mathilda Ayim; Kumasi Centre for Collaborative Research, Kumasi, Ghana
- Daniel Ansong; Kwame Nkrumah University of Science and Technology, School of Medical Sciences, Kumasi, Ghana
- Samuel Adjei; Ministry of Health/Ghana Health Service, District Health Directorate, Agona, Ashanti Region, Ghana
- Pedro Alonso, Brian Greenwood, David Schellenberg and Marcel Tanner; IPTi Consortium
- Florian Marks; International Vaccine Institute, Seoul, South Korea
- Peter G. Kremsner; Institut für Tropenmedizin, Universität Tübingen
- Martin Grobusch; University of the Witwatersrand, South Africa
- Ulrich Bienzle, Frank Mockenhaupt; Institut für Tropenmedizin, Berlin
- Teunis Eggelte; Division of Infectious Diseases, Tropical Medicine & AIDS, Academic Hospital, Amsterdam, The Netherlands
- Christina Kreuzberg; University Medical Center Hamburg-Eppendorf
- Mo Q. Klinkert, BNI

Investigators

- Jürgen May
- Wibke Busch
- Robin Kobbe
- Benno Kreuels
- Nadine Schreiber

Plasmodial GPI recognition and TLRs in malaria

Research Group Burchard (Clinical Research)

Zusammenfassung

Die klinische Manifestation der *Plasmodium falciparum*-Malaria wird durch die Blutstadien des Erregers verursacht. Die Immunantwort des Wirtes auf die Parasitenantigene ist dabei einerseits essentiell für die Parasiteneliminierung. Sie trägt andererseits aber auch zur Krankheitsmanifestation bei. Parasitäres Glykosylphosphatidylinositol (GPI) verursacht dabei eine exzessive Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. GPI wird von Toll-like Rezeptor (TLR) 2 erkannt. Es ist jedoch bislang wenig darüber bekannt, ob die TLR-Aktivierung a) zur Parasiteneliminierung und b) zur Krankheitsmanifestation beiträgt. Zudem ist die Identifizierung struktureller Voraussetzungen für die TLR-Aktivierung sowie das Verständnis GPI-induzierter Parasiteneliminierung relevant, da das GPI ein viel versprechender anti-Toxin-Impfstoffkandidat ist. Mit Hilfe synthetischer *P. falciparum* GPI-Glykananaloga konnten wir GPI-Substrukturen identifizieren, die für die Immunaktivierung wichtig sind. Die Untersuchungsergebnisse deuten darauf hin, dass die Glykan-Einheit essentiell ist für die Immunaktivierung während die Lipidketten für die Verankerung in der Membran und damit die optimale Ausrichtung des Moleküls auf der Zelloberfläche wichtig sind. Die Ergebnisse deuten an, dass eine GPI-Vakzinierung vermutlich nicht mit der Parasiteneliminierung interferiert.

Introduction

Host immune response to parasite antigens is essential for parasite clearance but also contributes to disease manifestation. Plasmodial glycosylphosphatidylinositol (GPI) contributes to malaria pathology by induction of excessive cytokine release. Toll-like receptor (TLR) 2 recognizes GPI. It is not clear yet whether TLR activation contributes a) to parasite elimination and b) to disease manifestation. In addition, since GPI is a promising anti-disease vaccine candidate, identification of structural requirements for TLR-activation and understanding the mechanisms underlying GPI-induced parasite clearance are important.

Project description & results

Applying synthetic *P. falciparum* GPI-glycan analogues we identified GPI moieties required for immune activation. The results indicate that the glycan moiety is the immune-stimulatory moiety while the acyl chains confer optimal presentation of the molecule on cell surfaces, and that GPI-vaccination may not interfere with host parasite clearance.

Assessing the role of TLRs in parasite clearance, MyD88^{-/-} mice infected with non-lethal *P. yoelii* were unable to control parasites while parasitaemia did not differ in TLR2/4/9^{-/-} and wild-type mice. These findings correlated with reduced IL-12p40- and IFN- γ production in MyD88^{-/-} but not in TLR^{-/-} mice. In mice infected with *P. berghei*, however, clinical course did not differ between TLR^{-/-} and wild type mice. As the number and, partly, function of TLRs may differ between man and mice, respective studies have yet to clarify the role of TLRs in human malaria.

The TLR-cascade may be involved in cross-stimulatory processes. Additional receptors and adaptor proteins may be involved.

Host immune reaction associated with excessive release of pro-inflammatory cytokines and immune mediators contributes to disease pathophysiology. Therefore, we are currently investigating the effects of immune-modulatory substances on parasite clearance as well as clinical manifestation in respective animal models.

Moreover, we intend to decipher malaria-specific immune processes as well as potential impact on the cardiovascular system by comparing patients with imported malaria and bacterial infections.

Selected publications

- Mockenhaupt FP, Cramer JP, Hamann L, Stegemann MS, Eckert J, Oh NR, Otchwemah RN, Dietz E, Ehrhardt S, Schroder NW, Bienzle U, Schumann RR (2006). Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: Common TLR-4 variants predispose to severe malaria. Proc Natl Acad Sci 103(1): 177-82.
- Lepenies B, Cramer JP, Burchard GD, Wagner H, Kirschning CJ, Jacobs T (2008). Induction of experimental cerebral malaria is independent of TLR2/4/9. Med Microbiol Immunol 197(1): 39-44.

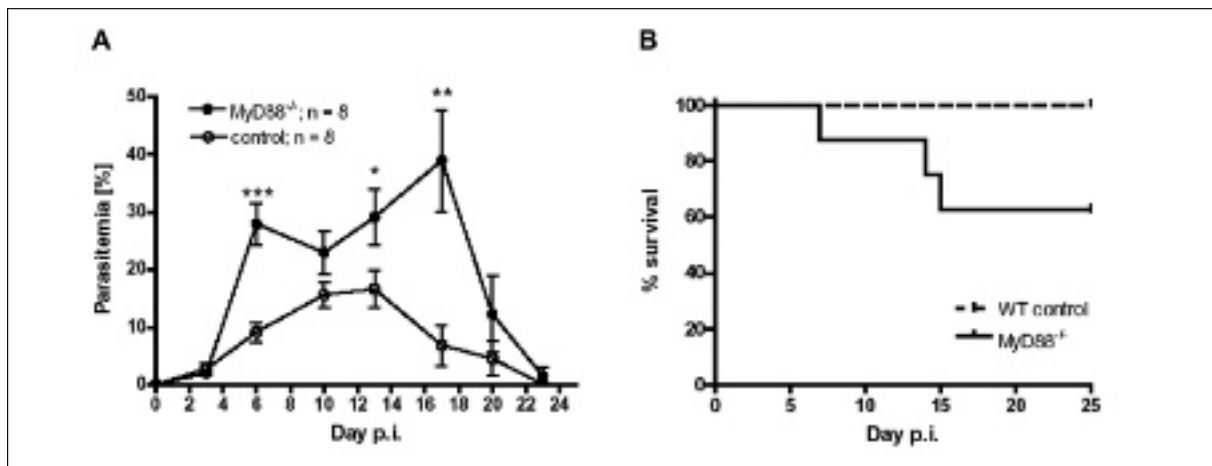


Figure 1. MyD88 in *P. yoelii*-infection: Influence on parasitaemia and survival in k.o.-mice vs. controls

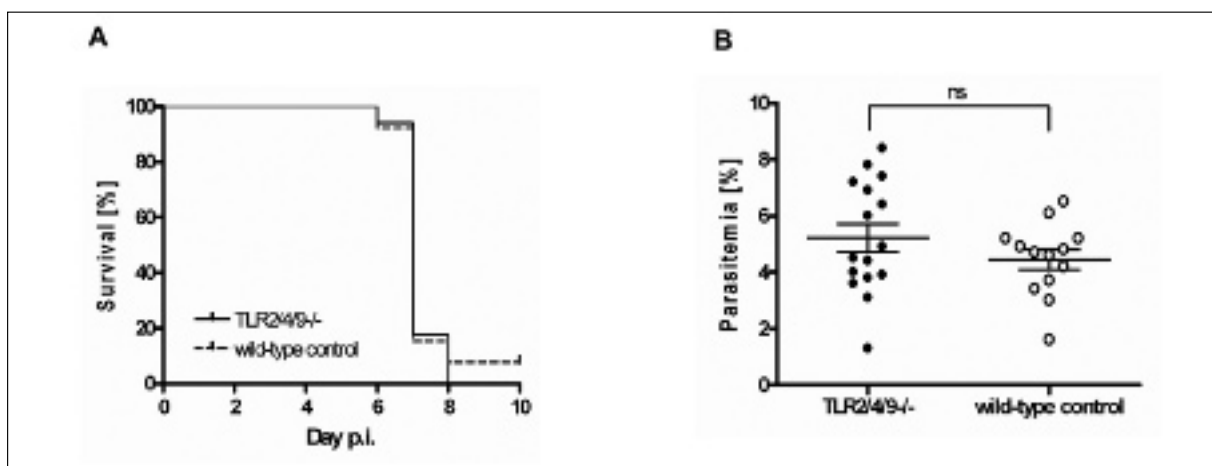


Figure 2. TLR2/4/9 triple k.o. in *P. berghei* ANKA-infection: Influence on parasitaemia (day 6) and survival in knock-out mice (n = 16) vs. Controls (n = 13).

Cooperating partners

- Peter Seeberger, Labor für Organische Chemie, ETH Zürich, Switzerland
- Frank Mockenhaupt, Institut für Tropenmedizin, Berlin
- Christoph Hölscher, Forschungszentrum Borstel
- Carsten Kirschning, Technische Universität München
- Thomas Jacobs, Bernd Lepenies, Abt. für Immunologie, BNI

Investigators

- Jakob Cramer
- Stephan Ehrhardt
- Gerd-Dieter Burchard

Host and parasite factors influencing malaria-associated morbidity in African children

Research Group Burchard (Clinical Research)

Zusammenfassung

Sowohl Wirts- als auch Parasitenfaktoren beeinflussen die Malaria-assoziierte Morbidität. Auf Seiten des Wirtes wurden Mangelernährung sowie residuale Chloroquin-Blutspiegel, auf Seiten des Parasiten eine ausgeprägte Verbreitung von Medikamentenresistenz als wesentliche Determinanten Malaria-assoziiierter Morbidität in der Kindheit identifiziert.

Introduction

Many factors are likely to influence malaria-associated morbidity. Genetically determined parasite factors on the one hand and genetic and non-genetic host factors on the other hand are potentially important. We aimed at identifying clinically important determinants of morbidity to propose intervention priorities.

Project description & results

In an endemic area in Northern Ghana, two representative large-scale surveys including more than 4000 children were carried out. Children were screened for malaria, anaemia and other febrile illnesses. In addition, nutritional indices were measured. Isolates of *Plasmodium falciparum* were genotyped for mutations known to confer resistance to chloroquine and amodiaquine. These drugs are, partly combined with artemisinin derivatives, widely used in the treatment of paediatric malaria in sub-Saharan Africa. Furthermore, residual chloroquine drug levels were measured to assess the extend of pre-treatment with this drug. We found that malnutrition is a fundamental factor influencing malaria-associated morbidity. Drug resistance, especially resistance to chloroquine and amodiaquine, of *P. falciparum* was seen to be widespread. This is in agreement with a high prevalence of residual chloroquine drug levels. We conclude that (i) nutrition programs are likely to have beneficial effects on childhood morbidity and (ii) due to widespread parasite resistance to amodiaquine, the current artemisinin-based combination therapy may be in danger of losing efficacy. In this regard, continued large-scale monitoring of drug resistance is warranted.

Selected publications

- Ehrhardt S, Eggelte TA, Kaiser S, Adjei L, Burchard GD, Anemana SD, Bienzle U, Mockenhaupt FP. Large-scale surveillance of *Plasmodium falciparum* crt(K76T) in northern Ghana. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51:3407-9.
- Wichmann O, Eggelte TA, Gellert S, Osman ME, Mylius F, Ehrhardt S, Anemana SD, Bienzle U, Mockenhaupt FP. High residual chloroquine blood

levels in African children with severe malaria seeking healthcare. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007; 101:637-42.

- Ehrhardt S, Burchard GD, Mantel C, Cramer JP, Kaiser S, Kubo M, Otchwemah RN, Bienzle U, Mockenhaupt FP. Malaria, anemia, and malnutrition in African children-defining intervention priorities. *J Infect Dis.* 2006; 194:108-14.
- Mockenhaupt FP, Ehrhardt S, Eggelte TA, Agana-Nsiire P, Stollberg K, Mathieu A, Markert M, Otchwemah RN, Bienzle U. Chloroquine-treatment failure in northern Ghana: roles of pfcrt T76 and pfmdr1 Y86. *Ann Trop Med Parasitol.* 2005; 99:723-32.

Cooperating partners

- Rowland Otchwemah, University for Development Studies, Tamale, Ghana
- Patrick Agana-Nsiire, Regional Health Administration, Takoradi, Ghana
- Frank Mockenhaupt, Institut für Tropenmedizin, Berlin, Germany
- Ole Wichmann, RKI, Berlin, Germany

Investigators

- Stephan Ehrhardt
- Gerd-Dieter Burchard
- Jakob Cramer

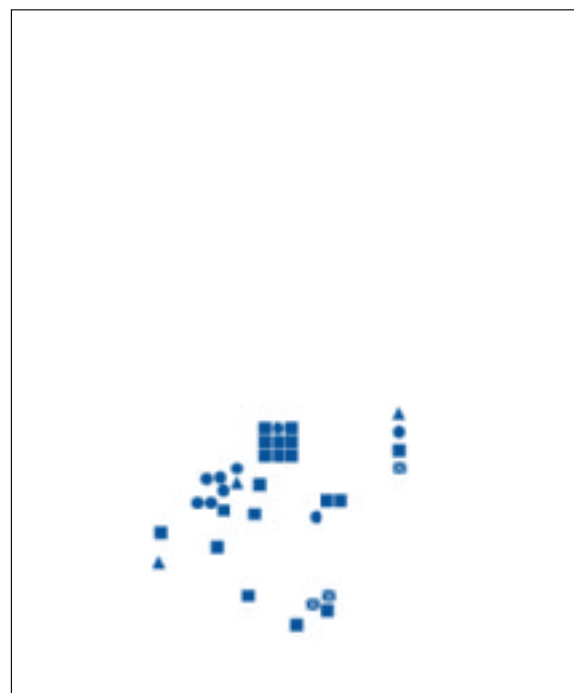


Figure 1: Distribution of residual chloroquine blood concentrations and of pfcrtK76T in the Northern Region of Ghana (dry season).

GPI induces apoptosis in liver- and spleen-cell in C57BL/6-model

Research Group Burchard (Clinical Research)

Zusammenfassung

Glycosylphosphatidylinositol (GPI) ist das Hauptankermolekül für Membran-gebundene Proteine bei *P. falciparum* und spielt eine wesentliche Rolle als Toxin in der Pathologie der Malaria. Wir testeten die Hypothese, dass GPI ähnlich wie LPS Apoptose in einem C57BL/6-Mausmodell auslöst. Unsere Daten zeigen, dass bei Mäusen eine GPI-Injektion zu Apoptose in der Leber und Milz führt. Dies kann durch direkte GPI-Effekte erfolgen oder indirekt z. B. durch TNF- α und NO-Produktion. *In vitro* konnten wir keine GPI-vermittelte Apoptose nachweisen.

Introduction

Earlier studies from our group demonstrated cardiac involvement in patients suffering from malaria. Therefore, we tested the hypothesis that GPI, like LPS, induces apoptosis in the heart and other organs, in a C57BL6-model.

Project description & results

P. falciparum-GPI was purified by means of thin layer chromatography. After purification, GPI was resuspended by sonication in 200 μ l PBS. Mice were challenged with GPI purified from 2×10^9 trophozoites and D-galactosamine (D-gal) (1 μ g/g body weight). GPI purified from 2×10^9 trophozoites equals a calculated parasitemia of 30% and D-gal has been proven to enhance LPS-induced apoptosis in a mice model for gram-negative sepsis. LPS plus D-gal was used as positive control, D-gal alone as negative control. Intraperitoneal injection of LPS plus D-gal in C57BL/6 mice ($n = 8$) induced death within 24 h and apoptosis was detected in liver, spleen, and heart tissue. On the contrary, intraperitoneal injection of GPI plus D-gal, as well as D-gal alone, did not lead to fatal outcome in our animals. Mice were euthanized 24 to 36h after injection of GPI/D-gal and D-gal alone, respectively. TUNEL-Assay was used to detect apoptosis in paraffin embedded tissue samples. Our data did not provide evidence for direct cardiomyocyte apoptosis induced by GPI *in vitro*. However, *in vivo* injection of GPI induced limited apoptosis in mouse liver and spleen tissue.

Selected publications

- Ehrhardt S, Mockenhaupt FP, Anemana SD, Otchwemah RN, Wichmann D, Cramer JP, Bienzle U, Burchard GD, Brattig NW. 2005. High levels of circulating cardiac proteins indicate cardiac impairment in African children with severe Plasmodium falciparum malaria. *Microbes Infect* 7:1204-1210
- Ehrhardt S, Wichmann D, Hemmer CJ, Burchard GD, Brattig NW. 2004. Circulating concentrations of cardiac proteins in complicated and uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Trop Med Int Health* 9:1099-1103
- Wichmann D, Schwarz RT, Ruppert V, Ehrhardt S, Cramer JP, Burchard GD, Maisch B, Debierre-Grochkiego F. 2007. Plasmodium falciparum glycosylphosphatidylinositol induces limited apoptosis in liver and spleen mouse tissue. *Apoptosis*, 12:1037-41

Cooperating partners

- Prof. Dr. R. Schwarz, Medizinisches Zentrum für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie, Universität Marburg
- Prof. Dr. B. Maisch, Klinik für Innere Medizin-Kardiologie, Universität Marburg

Investigators

- Dominic Wichmann

Mucosal delivery for needle-free vaccination: HIV/AIDS

Department of Pathology and Körper-Laboratory for AIDS-Research

Zusammenfassung

Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen HIV ist gegenwärtig eine der wichtigsten medizinischen Herausforderungen. Aus Gründen der Hygiene und der Impfkosten wird ein Impfstoff gesucht der nicht per Injektion verabreicht werden muss. Bei Studien mit dem pathogenen Wildtyp-Stamm SIV (simian immunodeficiency virus, ein HIV-verwandtes Affen-virus) verfolgen wir zwei Impfstrategien: (i) Verabreichung von Virusvakzinen über die Mandeln und (ii) das Beladen von dendritischen Zellen mit HIV-Antigenen, um eine breite Antwort von T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen zu induzieren. Im ersten Fall werden zwei verschiedene Vakzine (single-cycle lentiviraler Vektor, der die gag und env Gene des SIV exprimiert sowie adenoviraler Vektor mit der gleichen Genexpression) nach einem „prime boost“ verabreicht. Mit dieser Kombinationsimpfung wird eine hohe zelluläre Immunantwort und ein reduziertes Level an viraler RNA nach Infektion erreicht. Im zweiten Fall werden Kombinations-Antikörper eingesetzt, die an einen endozytotischen Rezeptor dendritischer Zellen binden und auf diesem Weg HIV-Antigene in die Zellen einschleusen sollen. Im Experiment wurden die Kombinationsantikörper subkutan injiziert und ließen sich 18 Stunden später in dendritischen Zellen der regionalen Lymphknoten nachweisen.

Summary

To induce immune mechanisms that contain replication of pathogenic wild-type SIV, we use various vaccination strategies: (i) tonsillar immunisation with viral vaccines encoding simian immunodeficiency virus (SIV) antigens, and (ii) charging bone marrow-derived dendritic cells directly with HIV antigen to induce broad T helper and CTL immune responses that would be able to contain virus replication. For tonsillar immunisation a prime-boost vaccination regimen was used. For priming a single cycle immunodeficiency virus (SCIV) vaccine expressing the *gag* and *env* genes of SIV was used. Adenoviral vector vaccine encoded the same antigen was used for boosting. Spread of the vaccines, SIV-specific immune responses and protection against highly pathogenic SIV were assessed. The results are summarised below.

Introduction

One of the challenges to develop useful vaccine against poverty-related diseases including malaria, tuberculosis and AIDS is to overcome relatively poor health services of the affected populations. Accordingly for cost and hygiene reasons, it is aimed at

designing vaccines, which do not require injection.

The development of needle-free vaccines has recently been defined as one of the “grand challenges in global health”.

Resistance to HIV/SIV likely requires strong T cell-mediated immunity consisting of a combination of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes (CTLs) and Th1 type CD4⁺ helper T cells. There is a general agreement that bone marrow derived dendritic cells (DCs) play a key role in immune induction. They are nature’s adjuvants for eliciting combined Th1 CD4 and killer CD8 T cells responses. It is becoming evident that DCs also have effects on other lymphocytes, including B cells, NKT and NK cells. Therefore, a major objective of our program is focusing vaccine biology (a) by stimulating of the mucosal compartment of the immune system to achieve optimal antiviral protection through vaccine candidates delivered through intact mucosal surface and (b) to exploit the physiologic function of DCs as a cellular adjuvant by charging these cells with SIV or HIV antigens.

Project description & results

Replication-deficient live viral vector vaccines

To explore whether a natural pathway to the inductive site of the mucosa-associated lymphatic tissue could be exploited for atraumatic immunization purposes, we analyzed the immunogenicity and efficacy of replication-deficient viral vector vaccines after immunization by the tonsillar route and compared them to those after systemic administration. For priming we used a SCIV vaccine. For boosting adenoviral vectors were selected, assuming that the natural infection pathway of adenoviruses would also allow efficient delivery of the vector-encoded vaccine antigens. With immunohistochemical methods we observed that adenoviral vectors were expressed in the epithelium of the tonsils and cells beneath it. Our in situ hybridisation demonstrating SIV RNA expressing cells showed that SCIV sprayed atraumatically onto the tonsils reach the axillary lymph nodes 4 days after application. SIV RNA⁺ cells were present in the T-cell-dependent zone, the germinal centres and in the sinuses. We were able to detect such cells also in the efferent lymphatics. These findings indicate that the vaccine reached all immunological important regions of the lymph node. Oral immunization with the adenoviral vectors was sufficient to induce cellular and humoral immune responses to encoded SIV vaccine antigens, but the adenoviral vector vaccine alone did not reduce challenge virus load. By contrast, a tonsillar prime-boost regimen of SCIV and adenoviral vector vaccines induced higher levels of cellular immune responses and reduced viral RNA levels after challenge with highly pathogenic neutralization-resistant SIVmac239.

Targeting HIV/AIDS vaccines to bone marrow-derived dendritic cells

Bone marrow-derived dendritic cells (DCs) orchestrate the immune system. A recent strategy to explore and harness dendritic cell (DC) biology for vaccination is to target antigens to DCs in intact lymphoid organs by incorporating specific antigens into anti-DC monoclonal antibodies (mAb). Our collaborative partner R.M. Steinman and his team (Rockefeller University, New York) introduced HIV p24 gag protein into a mAb that targets DEC-205/CD205, an endocytic receptor of DCs that mediates efficient presentation of antigens. This coupled antibody, scDEC^{hu}, differs in molecular weight and composition from the parenteral antibody and this might affect important properties, e.g. tissue penetration. To investigate whether our engineered antibody is able to target this endocytic receptor in vivo and thereby delivery vaccine antigen to this most important antigen presenting cells we have checked the coupling of scDEC^{hu} injected subcutaneously into macaque and looked for the presence or absence of antibody in the regional lymph nodes 18 hrs after application. In fresh frozen sections we were able to detect the injected antibodies. The positive cells were localised in the T-cell-dependent zone and exhibited morphology identical to bone marrow-derived DC. This immunomorphologic finding clearly show that the concept of the consortium according to which vaccine antigens coupled to anti-DEC205 antibody are suitable to bind DC in vivo in rhesus macaques is correct.

Selected publications

- Stahl-Hennig C, Eisenblätter M, Franz M, Stoiber H, Tenner-Racz K, Suh Y-S, Jasny E, Falkensammer B, Ugucchioni M, Georgsson G, Baroni C, Dierich MP, Lifson JD, Steinman RM, Überla K, Racz P, Ignatius R (2007). A single vaccination with attenuated SIVmac 239 via the tonsillar route confers partial protection against challenge with SIVmac 251 at a distant mucosal site, the rectum. *Front Biosci* 1;12:2107-2123.
- Georgsson G, Stahl-Hennig C, Tenner-Racz K, Überla K, Stoiber H, Ugucchioni M, Dierich M, Ignatius R, Steinman RM, Racz P (2007). The central nervous system in mucosal vaccination of rhesus macaques with simian immunodeficiency virus Deltanef. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:644-57.
- Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Pavone-Cossut MR, Macchia I, Farcomeni S, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B, Titti F (2007). Multi-protein genetic vaccine in the SIV-Macaca animal model: a promising approach to generate sterilizing immunity to HIV infection. *J Med Primatol* 36:180-94

- Stahl-Hennig C, Kuate S, Franz M, You S Suh YS, Stoiber H, Saueremann U, Tenner-Racz K, Norley S, Park KS, Sung YC, Steinman R, Racz P, Klaus Überla K (2007). Atraumatic oral spray immunization with replication-deficient viral vector vaccine. *J Virol* 81:13180-13190.

Cooperating partners

- Donata Medagliani, University of Siena Medical School, Siena, Italy
- Klaus Überla, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany
- Ralph Steinman, Rockefeller University, New York, USA
- Martin Markowitz, Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, USA
- Saurabh Mehandru, Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, USA
- Mikulas Popovic, Institute of Human Virology, University of Maryland, Baltimore, USA
- Robert C. Gallo, Institute of Human Virology, University of Maryland, Baltimore, USA
- Hans-Jürgen Stellbrink, Infektionsmedizinisches Zentrum, Hamburg
- Jan van Lunzen, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Investigators

- Paul Racz
- Klara Tenner-Racz

Funding:

- European Commission
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Immunomorphologic changes and immune reconstitution of the gut mucosa during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection

Department of Pathology and Körper-Laboratory for AIDS-Research

Zusammenfassung

Die Schleimhaut (Mukosa) des Gastrointestinaltraktes ist die wichtigste Barriere des Körpers gegen Mikroorganismen aus der Umwelt. Studien zeigen, dass während der akuten und der frühen HIV-1 Infektion mehr als 50 % der für die Abwehr wichtigen CD4+CCR5+ T-Zellen aus dieser Zellschicht verschwinden. Um dieses Phänomen zu erklären, wurden virologische, immunologische und immunmorphologische Phänomene in Darmbiopsien und peripherem Blut untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass die beobachtete Depletion der T-Lymphozyten multifaktoriell ist und nicht allein durch die Virusinfektion erklärt werden kann. Immunologisch bedingte Zerstörungsprozesse (Apoptose, zytotoxische Wirtsantworten) spielen wahrscheinlich ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei 70 % der untersuchten Patienten blieb es trotz mehrjähriger erfolgreicher antiretroviraler Therapie bei einer 50-60%igen Depletion der T-Lymphozyten. Obwohl in der kurzen Frist klinisch keine spezifischen Auswirkungen zu beobachten sind, könnte diese Depletion langfristig relevant werden, wenn die HIV-1 infizierte Population altert.

Summary

During acute and early HIV-1 infection (AEI) more than 50% of the CD4+CCR5+ T cells are preferentially depleted from the gastrointestinal (GI) lamina propria. To better understand the underlying mechanisms we studied virological, immunological and immunomorphological events in gut biopsies and peripheral blood. We also assessed these compartments for reconstitution with prolonged treatment. We demonstrate that apparently suppressive therapy does not lead to complete immune reconstitution in the majority of the cases. Based on the present study, we propose that the CD4+ T cell depletion of the lamina propria is multifactorial. Since the majority of productively infected cells are in the gut-associated lymphoid tissue and not in the lamina propria direct viral infection alone could not explain the cell loss. It is likely that immune-mediated accelerated destruction (apoptosis, cytotoxic response of the host) or, possible, alteration of the T cell homing play an important role.

Introduction

The mucosal surface of the gastrointestinal (GI) tract serves as a predominant structural and immunological barrier against the microorganisms of the outside world. Series of studies in HIV-infected persons and

SIV-infected macaques have shown that these infections are associated with a severe depletion of the CD4+CCR5+ lymphocytes of the lamina propria of the GI tract. Recently, we and others demonstrated that a significant loss of these cells occurs during acute HIV-infection. The mechanisms leading to the CD4+ T cell depletion is not clearly understood. Furthermore, reconstitution in the peripheral blood during therapy is well established. However, the extent of immune reconstitution in the GI tract is unknown. The aim of our present studies has been to gain information about these aspects of disease pathogenesis, some of which may be amenable to therapeutic or preventive interventions.

Project description & results

Peripheral blood and rectal biopsies were collected from 32 patients with acute and early HIV-1 infection (AEI). They were followed after initiation of antiretroviral therapy over a 3-year period after beginning of HAART. In addition, 22 were studied cross sectionally after 1 – 7 years of uninterrupted therapy. We found that up to 60% of CD4+CCR5+ T cells in the lamina propria are lost as early as 2-4 wk after infection. CD4+ T cell loss predominated in the effector sub-compartment of the GI mucosa (lamina propria), in distinction to the inductive compartment (gut-associated lymphoid tissue), where HIV-1 RNA-producing cells were present (Fig. 1). Lymphocytes isolated from the biopsies harboured, on average, 13-fold higher HIV-1 DNA levels. The HIV-1 RNA levels were 10-fold higher than in lymphocytes from the peripheral blood. In the biopsies HIV RNA was detected both in “activated” (HLA-DR+ or Ki-67+) and “non-activated” CD4+ cells. Cells expressing cytotoxic granules (perforin, granzyme B) were significantly increased in the GI tract. Mucosal CD4+ T-cell depletion is multifactorial. Direct viral infection probably accounts for some earliest loss of CD4+ T cells. However, other factors such as activation-induced cellular death and host cytotoxic cellular responses, are very likely responsible for the persistence of the lesion. Of the patients studied, 70% maintained, on average, a 50%-60% depletion of lamina propria lymphocytes despite 1-7 y of HAART. Thus, there was a delay in the majority of patients in mucosal immune reconstitution despite of years of apparently successful antiretroviral therapy. Though not clinically apparent in the short term, careful observation is warranted as the long-term consequence of this lesion may become evident as the HIV-1-infected population ages.

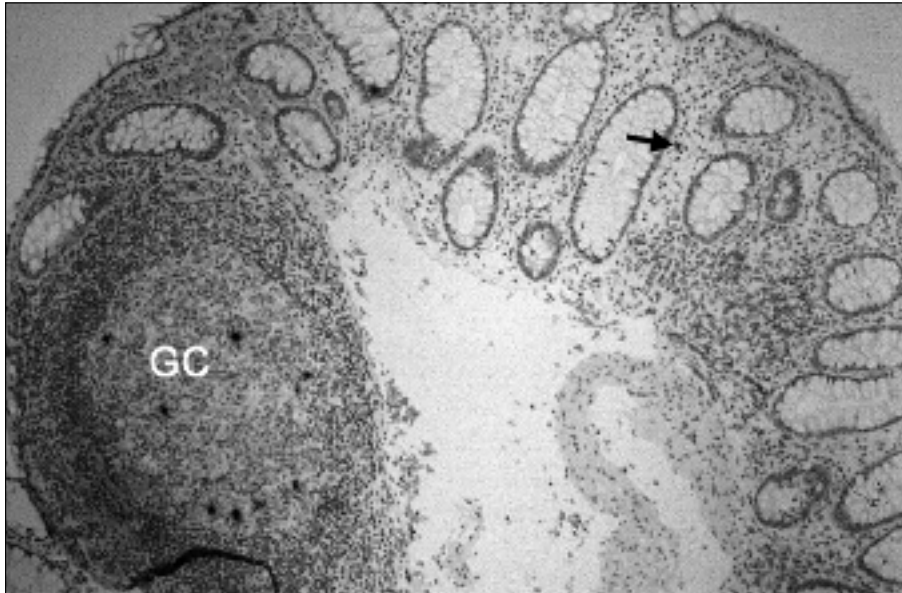


Figure 1: Detection of HIV-1 RNA in GI tract during acute and early HIV-1 infection. Scattered HIV RNA+ cells (black dots) are present in the germinal center (GC) of the gut-associated lymphoid tissue at (estimated) day 18 post infection. Virus producing cells in the lamina propria are very rare (arrow).

Selected publications

- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, Shet A, Low A, Mohri H, Boden D, Racz P, Markowitz M. Lack of mucosal immune reconstitution during prolonged treatment of acute and early HIV-1 infection. *PLoS Medicine* 3(11): e484. doi:10.1371/journal.pmed.0040484.
- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Manuelli V, Lopez P J.-P., Shet A, Low A, Mohri H, Boden D, Racz P, Markowitz M. Mechanisms of gastrointestinal CD4+ T cell depletion during acute and early HIV-1 infection. *J Virol* 81:599-612 2007
- Janowicz DM, Tenner-Racz K, Racz P, Humphreys TL, Schnizlein-Bick C, Fortney KR, Zwickl B, Katz BP, Campbell JJ, Ho DD, Spinola SM (2007). Experimental infection with *Haemophilus ducreyi* in persons who are infected with HIV does not cause local or augment systemic viral replication. *J Infect Dis* 195:1443-1451.
- Mehandru S, Vcelar B, Wrin T, Stiegler G, Joos B, Mohri H, Boden D, Galovich J, Tenner-Racz K, Racz P, Carrington M, Petropoulos C, Katinger H, Markowitz M (2007). Adjunctive passive immunotherapy in HIV-1-infected individuals treated with antiviral therapy during acute/early infection. *J Virol* 81:11016-11031.

Cooperating partners

- Donata Medagliani, University of Siena Medical School, Siena, Italy
- Klaus Überla, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany
- Ralph Steinman, Rockefeller University, New York, USA
- Martin Markowitz, Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, USA
- Saurabh Mehandru, Aaron Diamond AIDS Research Center, New York, USA
- Mikulas Popovic, Institute of Human Virology, University of Maryland, Baltimore, USA
- Robert C. Gallo, Institute of Human Virology, University of Maryland, Baltimore, USA
- Hans-Jürgen Stellbrink, Infektionsmedizinisches Zentrum, Hamburg
- Jan van Lunzen, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg

Investigators

- Paul Racz
- Klara Tenner-Racz

Funding

- European Commission
- Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine

Kumasi, Ghana



Report on KCCR Activities

Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)

Kumasi, Ghana

In 2007 KCCR celebrated its 10th anniversary with colleagues, friends and staff amidst sober reflections. This provided an opportunity not only to look back on achievements but also to cast a shadow into the future of a young institution with its ambition to integrate research in tropical medicine within the existing structures of the Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST) and the Ministry of Health. It has the aim of addressing important health issues for Ghana and Africa as a whole. In its 10 years of existence, KCCR has successfully established a solid long lasting research projects mainly in four areas namely, tuberculosis, malaria, filariasis and Buruli ulcer. As a result of various studies already performed locally, KCCR has a body of staff with significant experience in areas critical to research. This includes fieldwork and its coordination, data management and entry, and laboratory work and administration. Many staff members have been trained in good clinical practice (GCP) and good clinical and laboratory practice (GCLP). Laboratory staff is participating in internationally recognized audits. As a result prospective projects can now depend upon experienced locally trained and motivated staff. KCCR has a permanent core staff of 43 with additional 90 temporarily employed fieldworkers, technicians, technologists, medical doctors and biologists. The present Head of Laboratories joined KCCR in August 2007 for a period of two years. To secure the smooth running and become more attractive to partners in and outside Ghana, KCCR further equipped and expanded its laboratory facilities with state-of-the-art technology (flow cytometry and real-time PCR) and invested in power backup systems, data transmission systems and transport, all vital tools for successful research in the tropics.

Apart from the main laboratory, which is situated on the KNUST campus, KCCR is maintaining its laboratories at the Presbyterian Health Service Hospital in Agogo (PHS) for its malaria and Buruli ulcer projects, as well as in Dunkwa (Upper Denkyria District) for onchocerciasis and Essiama and Dixcove (Nzema East, Western Region) for elephantiasis research. The expansion of the Agogo Hospital laboratory became pivotal in respect to the need for accreditation to conduct vaccine and drug field trials. The reconstruction was made possible by a donation of the Friends of the Basel Mission, Switzerland and complemented by the Malaria Vaccine Initiative.

KCCR has continuously maintained its good collaboration with its main partner, the School of Medical Sciences (SMS, College of Health Sciences), the Department of Child Health at the Komfo Anokye Teaching Hospital Kumasi (KATH) and the Ministry of Health of

Ghana. KCCR acted as a platform for collaborative projects and expanded its activities. These included a partnership with SMS as one of eight African clinical trial sites for the currently most promising malaria vaccine candidate RTS,S. Research into the treatment of severe and moderate malaria, preventive treatment of malaria in children, river blindness, elephantiasis and Buruli ulcer have continued. In addition to the existing malaria programmes, research started in the all-important area of the so-called “neglected diseases” in children at the Presbyterian Hospital, Agogo. This programme focuses on the diagnosis of respiratory, blood and stool infections and on the development of algorithms, to allow better recognition and treatment of these infections, which in many cases occur alongside or are confused with malaria. The development of diagnostic tools using conventional and molecular biological techniques are being applied to research programs in both the neglected diseases and Buruli ulcer programmes.

The vaccine and neglected diseases projects are running in parallel in the Agogo Hospital, sharing infrastructure and staff. This demonstrates an important development in the research programme, where projects can run in parallel, supporting each other and contributing to the sustainability of the unit. The core of this undertaking is the organisation of the “under-five clinic”, the hospital laboratory and the field team, with coordination of both projects by the administration team in Agogo. The clinic is staffed by projects with additional doctors to absorb the obviously higher demands. The short-term benefit to the local population is clear to see. As well as becoming a centre of clinical research, Agogo is also serving as a high standard postgraduate training centre for medical, laboratory and ancillary staff. The fieldworkers have all been trained in a series of workshops to approach and work constructively with the Agogo community. Media workshops, organized by the Malaria Vaccine Initiative, are strengthening the relationship between senior project workers and the local, national and international press. The laboratory has reached a high standard, recognised by our international collaborators, where the hospital and the project staff are working together. New laboratory equipments such as automated machines have been installed in the biochemistry and haematology unit. In addition blood and cerebrospinal fluid culture facilities have been established in the microbiology unit.

The filariasis programme concentrated on shortening the treatment period with antibiotics in onchocerciasis in Dunkwa on Offin, Ivermectin non-responding individuals in the Pru area of the Brong Ahafo region

and elephantiasis in the Western Region. A new established program investigates the impact of antibiotic treatment on oedema and hydrocele, therefore the area of investigation expanded in the Western Region. The Buruli ulcer studies continued with the emphasis on early detection, accurate diagnosis and transmission. In addition, a drug trial started using Streptomycin, Rifampicin and Clarithromycin in two endemic districts around Kumasi.

The development of the clinical trial site in Agogo should act as a model for how KCCR is to work in future collaborations with partners, both inside and outside of Ghana. All projects require significant investment and it is important that a component of project planning is to ask how each project fits into the strategic plan of the unit, where the project will lead and where the next funding will come from. The time has come to look at both the short and long term prospects of projects and to work out how projects can best complement each other. In this way projects become programmes with increased capacity, academic output and job security in the years to come.

Ongoing Research Projects:

The scope of KCCR research activities keeps expanding with the inclusion of clinical studies together with those focusing on ecological and genetic factors influencing diseases. Projects included the following:

- Test of a malaria vaccine;
- Neglected infections in African children;
- Treatment of severe and uncomplicated malaria in children;
- Intermittent preventive treatment of malaria in young children;
- *Plasmodium falciparum* associated anaemia;
- The genetic factors of susceptibility and resistance to malaria;
- Chemotherapy and clinical aspects of filariasis;
- Transmission of malaria and filariasis;
- Diagnostics, immunological and environmental studies in Buruli ulcer;
- Health impact of Aflatoxin ingestion.

Funding of running programs was mainly obtained from the Malaria Vaccine Initiative (MVI), European

Commission, the German National Genome Research Network (NGFN) the German Malaria Initiative and Volkswagen Foundation and Friends and Sponsors of BNITM.

KCCR is building up more capacity in malaria research together with SMS, KATH, Agogo Hospital and Partners outside Ghana. This include, besides the laboratory, a new Research Centre and a Guesthouse on the premises of the Agogo Hospital. A memorandum of understanding was signed between the Presbyterian Hospital, Agogo, the School of Medical Sciences, KNUST and KCCR to strengthen the relationship and research between the partners.

KCCR is continuing on its capacity building concept, in that substantial research programs include students for postgraduate training. In this regard, KCCR supported 13 Masters and 4 PhD Students. 6 Masters and 2 PhD students successfully defended their theses. One medical doctor and 1 PhD student conducted programs at the Bernhard Nocht Institute (BNITM), with sponsorship from the same institute and the German Academic Exchange Service (DAAD). Another PhD student had a four-month training in molecular biology at the BNITM. The laboratory manageress of Burulico programme undertook a 6 weeks training period in laboratory procedures for the diagnosis of Buruli ulcer at the Ludwig Maximilians University of Munich and BNITM.

KCCR also profited enormously from the inputs of Senior Expert Service (SES) Programs. Prof. Garms as a renowned entomologist visited KCCR twice and supported students in the organization of their scientific work. Dr. Heidi Schuett supervised the laboratory organization at the PHS Agogo Hospital.

We are most grateful to our partners in Ghana and outside Ghana, specifically the Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine and friends for the keen interest in the development of KCCR and the Centre for international Migration and Development (CIM) for partially sponsoring the position of our Head of Laboratories.

Thomas Kruppa
Director KCCR



KCCR offers opportunities for international partnerships on the science park of the Kwame Nkrumah University in Kumasi, Ghana. Photo: KCCR

KCCR bietet Forschungsmöglichkeiten für internationale Projektpartnerschaften auf dem Gelände des Wissenschaftsparks der Kwame Nkrumah Universität in Kumasi, Ghana. Foto: KCCR

Bericht über die Aktivitäten des KCCR

Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR) Kumasi, Ghana

Das KCCR feierte in 2007 sein 10jähriges Bestehen zusammen mit Kollegen, Freunden und Angestellten aus Ghana und dem BNI. Das KCCR ist eine Institution, die in der Kwame Nkrumah Universität von Kumasi zu Hause ist und mit Kollegen in Ghana und Partnern außerhalb Ghanas aktuelle Gesundheitsprobleme des Landes bearbeitet. In den vergangenen 10 Jahren haben sich mit Malaria, Filariasis, Tuberkulose und Buruli-Ulkus vier Hauptforschungsprogramme herauskristallisiert, die das KCCR national und international bekannt gemacht haben.

Das KCCR verfügt über gut ausgebildetes Personal, das in verschiedenen Bereichen tätig ist. Dazu gehören in erster Linie die Leitung und Durchführung klinischer Studien, die umfangreiche Feld- und Laborarbeiten beinhalten. Mitarbeiter des KCCR wurden in „Good Clinical and Laboratory Practice“ geschult und nehmen erstmals an Ringversuchen teil, in denen nicht nur das Labor sondern auch jeder Beteiligte extern bewertet wird. Das KCCR hat neben einem Laborleiter, 43 feste und 90 befristet angestellte Ärzte, Krankenschwestern, Biologen und Laboranten.

Die Infrastruktur des KCCR Labors auf dem Campus wurde verbessert, um einen ungestörten Laborbetrieb zu ermöglichen, und die Ausstattung wurde um Techniken wie Durchflusszytometrie und Real Time PCR erweitert.

Das KCCR betreibt mit Partnern weiterhin drei weitere Labore außerhalb von Kumasi. Das Labor des Presbyterianischen Krankenhauses in Agogo (PHS-Agogo) wurde erweitert, um den Anforderungen von Impfstoff und Medikamentenstudien gerecht zu werden. Der Ausbau und die Laboreinrichtung wurde durch eine Spende von Schweizer Freunden und Förderern des Krankenhauses und der Malaria Vaccine Initiative (MVI) möglich. Für Studien zur Prophylaxe der Malaria im frühen Kindesalter diente das District Krankenhaus von Agona (Afigya Sekyere District) als Basis. Im Regenwaldgebiet von Dunkwa finden weiterhin Arbeiten zur Onchozerkose statt und in der Küstenregion (Western Region) wurde zusätzlich zu Essiama eine weitere Forschungsstation in Dixcove zum Studium der Elephantiasis eingerichtet.

Das KCCR setzt auf die gute Zusammenarbeit mit der medizinischen Fakultät (School of Medical Sciences) und der Pädiatrie des Lehrkrankenhauses (Komfo Anokye Teaching Hospital). Gemeinsam betreiben wir den Ausbau der Forschungskapazitäten in Agogo und unterzeichneten hierzu eine Übereinkunft (Memorandum of Understanding). 2008 wird auf dem Krankenhausgelände von Agogo ein Forschungszen-

trum gebaut, finanziert von der Malaria Clinical Trial Alliance (MCTA).

In dem Krankenhaus von Agogo wurde eine multizentrische Impfstoffstudie zur Erprobung des ersten viel versprechenden Malariaimpfstoffs RTS,S für Kinder begonnen. Zusätzlich zu den etablierten Malaria-programmen begann eine Studie zu so genannten vernachlässigten Krankheiten (*neglected diseases*). Erstmals werden an einer großen Kohorte intestinale, Blut- und Atemwegsinfektionen bei Kindern genau diagnostiziert. Diese oft fiebrigen Erkrankungen treten häufig zusammen mit Malaria auf oder werden fälschlicherweise nur als Malaria diagnostiziert und behandelt. Durch beide Projekte wurde der Aufbau einer soliden Parasitologie für Stuhluntersuchungen und einer Mikrobiologie zur Untersuchung von Blut und Liquor möglich.

Die Impfstoffstudie und die „neglected diseases“ werden in Agogo gleichzeitig durchgeführt und sind ein gutes Beispiel dafür, wie geschaffene Infrastrukturen von mehreren Partnern gemeinsam genutzt werden. Dies betrifft die Organisation der Kinderambulanz, des Labors und von Feldarbeiten. Mit der Einstellung von Ärzten in der Facharztausbildung, jungen Wissenschaftlern und Laboranten eröffnen Programme Möglichkeiten diesen Ressourcen für ihre weitere Laufbahn in Form von Fortbildung, Aufbaustudien und Examensarbeiten zur Verfügung zu stellen.

Das Filariasisprogramm am KCCR konzentrierte sich auf die Verkürzung der antibiotischen Therapie mit Doxyzyklin und klinischen Tests von weiteren Antibiotika zur Behandlung von Onchozerkose- und Elephantiasis-Patienten. Ein weiteres Projekt untersucht Auswirkungen der antibiotischen Therapie auf Ödeme und Hydrocele von Elephantiasis-Patienten. Die gleiche Arbeitsgruppe untersucht die mögliche Ivermectin-Resistenz in einem Gebiet der Brong Ahafo Region, in dem über mehrere Jahre ein WHO-Massenbehandlungsprogramm durchgeführt worden ist. Die Buruli-Ulkus Studien konzentrieren sich weiter auf Diagnostik und Früherkennung der Infektion. Eine Medikamentenstudie wird überprüfen, ob eine Alternative zur chirurgischen Behandlung des Buruli-Ulkus möglich ist.

Aktuelle Forschungsprojekte im KCCR

- Klinische Erprobung eines Malaria-Impfstoffs (im Auftrag der Malaria Vaccine Initiative);
- Behandlung der schweren und unkomplizierten Malaria;
- Prophylaxe der Malaria im frühen Kindesalter;
- Anämie und schwere Malaria;

- Vernachlässigte Erkrankungen (*neglected diseases*) bei Kindern;
- Genetische Arbeiten zur Empfänglichkeit und Resistenz von Malaria;
- Chemotherapy von Onchozerkose und Elephantiasis;
- Uebertragung von Malaria und Elephantiasis;
- Optimierung der Diagnose des Buruli-Ulkus und Erforschung seiner Immunologie und Chemotherapie;
- Belastungen des Organismus durch Aflatoxin-aufnahme mit der Nahrung.

Die Projekte wurden durch Fördermittel der Malaria Vaccine Initiative (MVI), der Europäischen Union (EU), des deutschen Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN), der Volkswagenstiftung (VW) und der Freunde und Förderer des BNI ermöglicht.

Das KCCR verfolgt das Ziel, eigenes Personal fortzubilden und empfiehlt seinen Kooperationspartnern, Postgraduierte in die Projektplanung langfristiger Projekte aufzunehmen. Im Berichtszeitraum befanden sich 13 Master und vier PhD-Studenten in der Ausbildung, wobei ein PhD- und 6 Masters Studenten ihr Studium erfolgreich abschlossen. Ein Arzt, zwei PhD-Studenten und eine Diplomandin besuchten Abteilungen des BNI zur Fortbildung.

Ghanaische Studenten und Laborpersonal profitierten mehrfach durch die Betreuung von erfahrenen Wissenschaftlern, darunter Prof. Rolf Garms, dessen Aufenthalt am KCCR durch den Senior Experten Service (SES) Bonn gefördert wurde. Das Centrum für internationale Migration und Entwicklung (CIM) mit Sitz in Frankfurt fördert zusammen mit dem BNI die Position des KCCR-Laborleiters.

Das KCCR dankt allen Partnern in Ghana und außerhalb Ghanas, besonders dem BNI, der Vereinigung der Freunde des Tropeninstitutes Hamburg e.V., dem SES und dem CIM für ihr Interesse an der Entwicklung des KCCR.

Thomas Kruppa
Direktor KCCR



Kumasi im Oktober 2007: Honoratioren und Repräsentanten des Königs der Ashanti, der Deutschen Botschaft, der Kwame Nkrumah Universität, des BNI und des KCCR begehen das 10jährige Jubiläum des KCCR. Foto: KCCR

Kumasi, October 2007: Celebration of the 10th anniversary at KCCR with dignitaries and representatives of the King of Ashanti, the German Embassy, the Kwame Nkrumah University, BNITM and KCCR. Photo: KCCR

Staff and Collaborators

2006-2007

Advisory Board

Prof. Dr. Frank O. Kwami, Chairman
Former Vice-Chancellor, Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST)
Prof. Kwasi Kwafo Adarkwa
Vice-Chancellor, KNUST
Prof. Tsiri Agbenyega
Dean, School of Medical Sciences, KNUST
Prof. Dr. Bernhard Fleischer
Director, Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM)
Prof. Dr. Rolf Horstmann
Chairman, Committee on Research in the Tropics, BNITM

Staff

Scientific Staff

Dr. Thomas F. Kruppa, *Director*
Prof. Ohene Adjei, *Deputy Director*
Dr. Jennifer Evans
Dr. Frank Hüniger, *Head of Laboratories*
Yeboah Marfo Debreyei, *Research Fellow*
Alexander Yaw Debrah, *Research Fellow*
Linda Batsa, *Research Fellow*

Administration

G. A. Mensah Agboh, *Administrator*
Sebastian Kankam, *Accountant*
Henrietta Addai, *Administrative Secretary*
Francis Dorman, *Accounting Assistant*
Gifty Adu-Okae, *Receptionist*

Technical Staff

Lincoln Gankpala
Leticia Kunaa
Nana Yaa Awua Boateng
Richard Larbi

Data Entry

Jeffrey Agyemang
Frank Prempeh
Anita Bannor

Field Workers

Isaac Aguna
Lydia Badu
Sophia Opoku
William Akwaboah

Workers

Baindu Dorley
Ruth Boateng
Comfort Yamson
Robert Acheampong
Matthew Boadi

Dominic Adongo
John Amandi
Thomas Yine Ziba
Felix Kuukang
Joseph Adetarimah
Addo Agyemang
Stephen Adabor
Anthony Buadu
Tetteh Odonkor
Samuel Manu
Evans Mensah
Lawrence Yelewal

Drivers

Isaac Senyo Dompey
Paul Bekyir Marfo
Philip K. Frimpong
Kwame Nyarko
Seth Wiredu
Kofi Tawiah
Joseph Teye
Emmanuel Tetteh

PhD Students, KCCR

Alexander Yaw Debrah
Yeboah Marfo Debreyei
Augustina Angelina Annan
Abonuuusum Ayimbire

Master Students, KCCR

Dr. Samuel Adjei
Dr. Harry Abruquah
Linda Batsa
Ruth Thompson
Kingsley Badu
Kwame Opere Asamoah
Matilda Ayim
Augustina Angelina Annan
Daniel Tagoe
Evangelina Bruhl
Richard Kutame
Alex Kwarteng
Samuel Acquah

National Service Personnel

Andrew Yaw Opoku
Thomas K. Diby

Other staff

90 full-time and part-time employees at KATH, Burulico, Filariasis projects and Vaccine Trial Site, PHS, Agogo

Collaborating Institutions

- Kwame Nkrumah University of Science and Technology (KNUST), Kumasi, Ghana
- Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine (BNITM), Hamburg, Germany
- Komfo Anokye Teaching Hospital (KATH), Kumasi, Ghana
- Health Research Unit (HRU), Ministry of Health, Accra, Ghana
- Presbyterian Health Service (PHS), Agogo, Ghana
- Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana
- St. Georges Hospital Medical School, London, UK
- University of Alabama at Birmingham (UAB), USA
- Universität Bonn, Germany
- Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Munich, Germany
- Freie Universität Berlin, Germany

Investigators and Collaborating Partners

Prof. T. Agbenyega,
Dean, School of Medical Sciences (SMS), KNUST
Dr. D. Ansong, SMS/KATH
Prof. Yaw Adu Sarkodie, SMS
Dr. E. Owusu-Dabo, SMS
Dr. E.N.L. Browne, KNUST
Prof. O. Darko, KNUST
Prof. W. O. Ellis, KNUST
Dr. J. O. Gyapong, HRU
Dr. U. Irlé, Agogo Hospital/Bremen
Dr. M. Evans, St. Georges Hospital
Prof. P. E. Jolly, UAB
Prof. Dr. R. Horstmann, BNITM
Prof. Dr. D. W. Büttner, BNITM
Dr. M. Büttner, Hamburg
PD Dr. Norbert Brattig, BNITM
Dr. G. Bretzel, LMU
Dr. J. Nitschke, LMU
Prof. Dr. R. Garms, BNITM
Prof. Dr. A. Hoerauf, Universität Bonn
Prof. Dr. C. G. Meyer, BNITM
Dr. R. Kobbe, BNITM
PD Dr. J. May, BNITM
Dr. A. Enimil, KATH
Dr. E. A. Adjei
Dr. A. O. Y. Akoto, KATH
Dr. S. Antwi, KATH
Dr. C. Donkor, KATH
Dr. J. Sylverken, KATH
Dr. A. Owusu Ofori, KATH
Dr. B. Nguah, KATH
Mr. D. Sambian, KATH
Ms. E. Asumeng, KATH
Dr. E. Opoku, KATH
Dr. Sandra Owusu Kwarteng, KATH
Dr. Naana Wireko Brobby, KATH

Dr. Nana Yaa Adoma Dwomo Fokuo, KATH
Dr. W. Thompson, PHS Agogo Hospital
Dr. Solomon Amemasor, PHS, Agogo
Dr. Adwoa Pokuaa Boakye Yiadom PHS, Agogo
Dr. Larko Owusu, PHS Agogo
Dr. Anima Attobra PHS Agogo
Dr. S. Mand, Universität Bonn
Dr. Ute Klarmann, Universität Bonn
Dr. Aurea Belda Domene, Universität Bonn
Dr. Klutse, Dunkwa Hospital
Prof. Tjip van der Werf, University of Groningen, The Netherlands
Ms. Wilhemine Nienhuis, University of Groningen, The Netherlands
Dr. Frank Mockenhaupt, Tropeninstitut Berlin, Germany

Students from BNI at KCCR

Doctoral Students
Katharina Kowalski, BNITM
Vera Siegmund, BNITM
Benno Kreuels, BNITM
Philipp Klein, BNITM
Julia Adlkofer, BNITM
Julia Vohwinkel, BNITM
Benedikt Hogan, BNITM
Maja Verena Nielsen, BNITM



Photo: KCCR

***Wolbachia* endobacteria depletion by doxycycline as antifilarial therapy is macrofilaricidal in onchocerciasis**

Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine

Introduction

Onchocerciasis (river blindness) caused by the filaria *Onchocerca volvulus* is a devastating filarial infection of 37-40 million people in the tropics, which is transmitted by blackflies and often leads to skin disease and blindness. The major drug currently in use for treatment is ivermectin, which acts mainly on the larval stages, the microfilariae, but has only limited long-term sterilizing effects on adult female worms and does not show a relevant macrofilaricidal activity. The only available macrofilaricidal drug, suramin, is too toxic for broad use and requires i.v. application. The search for a macrofilaricidal drug has therefore been a high priority for decades.

Project description & results

We made use of the fact that many filarial species, including *O. volvulus*, contain essential *Wolbachia* endosymbiotic bacteria, which can be depleted by tetracycline antibiotics. A randomized, placebo-controlled trial was conducted in an endemic area in Ghana where 44 onchocerciasis patients were given 200 mg/day of doxycycline or matching placebo for six weeks, followed by a single dose of 150 µg/kg ivermectin six months after the beginning of the study. At 6, 20 and 27 months after study onset, skin microfilariae counts were determined, and patients underwent extirpation of their onchocercomas. These were processed for quantitative PCR to determine *Wolbachia* loads and for immunohistology to determine presence or absence of *Wolbachia*, embryogenesis / fertility of female worms and the proportions of live and dead adult worms. Doxycycline was well tolerated, with no study participant requiring interruption of treatment due to adverse reactions. In the doxycycline group, *Wolbachia* depletion was already extensive at 6 months, and at 20 and 27 months endobacteria were found only in

young worms that were probably acquired after the initial doxycycline therapy. Doxycycline resulted in a complete sterilization of living female adult worms and reduction of insemination of female filariae. Significantly, this regimen also resulted in a macrofilaricidal activity of more than 60% of the female worms. The results allow the prediction that after less than three years the majority of worms exposed to doxycycline treatment will have died.

Conclusion: Since the only available macrofilaricidal drug, suramin, is too toxic for broad use and requires i.v. application, the doxycycline regimen administered in this study can be considered the first and currently only one of its kind with low toxicity, which has strong macrofilaricidal effects and can be administered orally. This regimen opens up a new possibility for macrofilaricidal chemotherapy of onchocerciasis patients.

Investigators

- Achim Hoerauf, Sabine Specht, Sabine Mand, Anna Albers and Kenneth Pfarr, Universität Bonn, Germany
- Dietrich W. Büttner, Marcelle Büttner and Norbert Brattig, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Germany
- Ohene Adjei, Alexander Yaw Debrah, Linda Batsa, John Larbi, Yeboah Marfo-Debrekyei and Peter Konadu, Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana
- Rolf Fimmers, Institut für Biometrie und Statistik, Universität Bonn, Germany
- Claudio Bandi, DIPAV, Sezione di Patologia Generale e Parassitologia, University of Milan, Italy

Funding

- European Commission

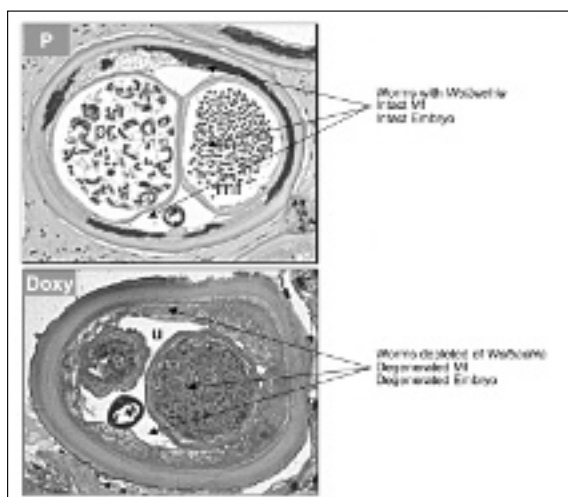


Fig.1: Depletion of *Wolbachia* by Doxycycline. P = Placebo, Doxy = Doxycycline.

Targeting endosymbiotic *Wolbachia* in *Wuchereria bancrofti* reduces plasma VEGF-A and improves condition of hydrocele patients

Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine

Introduction

Lymphatic filariasis (LF) is a devastating and disfiguring disease that is a major public health problem with significant socioeconomic impact in Africa, Asia, the Western Pacific and the Americas. Infection with *Wuchereria bancrofti*, which can lead to the development of hydrocele and/or lymphoedema, is the cause of debilitating hydrocele disease in 27 million men, and lymphoedema and elephantiasis in additional 15 million people.

Hydrocele caused by *W. bancrofti* results from accumulation of fluid in the tunica vaginalis of affected individuals (Fig. 1). While there is ample evidence suggesting that pathology of filarial diseases have genetic propensity, very little work has been done to address it. Vascular endothelial growth factors (VEGF) are a major mediator of vascular permeability and angiogenesis and play a pivotal role in mediating the development and progression of many diseases. VEGF-A promotes extravasation of fluid and plasma proteins from the blood vessels into surrounding tissues, making them a candidate for hydrocele development. The treatment of choice of hydrocele at the moment is surgery-hydrocelectomy, which is expensive and sometimes unsafe. Therefore a drug, which could halt or improve this condition, would be greatly welcome to replace or supplement hydrocelectomy. We had already shown that targeting *Wolbachia* endosymbionts in *Wuchereria bancrofti* leads to reduction of vascular endothelial growth factors (VEGFs) with amelioration of lymphoedema (Debrah et al., 2006). Using the same therapeutic principle a drug trial to assess the effect of *Wolbachia* depletion on hydrocele was evaluated in Ghana.

Project description & results

In the Nzema East district in Ghana, the role of VEGF-A genetic polymorphisms in hydrocele development was assessed in a cohort of 221 lymphatic filariasis



Figure 1: Patient with hydrocele

patients including 47 hydrocele patients. Concurrent with the genetic work, the 47 hydrocele patients took part in a double blind, placebo-controlled trial of a six-week regimen of 200 mg/day doxycycline for 6 weeks. Four months after doxycycline treatment, all patients received 150µg/kg ivermectin and 400mg albendazole used for mass chemotherapy. Patients were monitored for *Wolbachia* and microfilaria loads, antigenaemia, and plasma levels of VEGF-A.

Of three VEGF-A promoter polymorphisms examined, the C/C genotype at -460 was significantly higher in the 47 hydrocele patients ($P=0.0004$, $OR=3.9$ (95% $CI=1.8-8.2$)) as were plasma levels of VEGF-A. Furthermore, a positive correlation ($R^2=0.412$, $P=0.026$) was observed between plasma VEGF-A and stage of hydrocele. The C polymorphism at -460 is, therefore, a novel genetic risk factor for hydrocele development in lymphatic filariasis.

Following doxycycline treatment, *Wolbachia*, microfilaria and antigenaemia levels were reduced significantly up to 24 months in the doxycycline group compared to the placebo group with doxycycline showing a macrofilaricidal activity. Preceding clinical improvement, the mean plasma levels of VEGF-A decreased significantly at 12 months in patients treated with doxycycline, resulting in the reduction of the size of hydrocele in doxycycline-treated patients whilst the condition deteriorated in the placebo patients. In conclusion, a 6-week regimen of doxycycline against *W. bancrofti* showed a strong macrofilaricidal activity, and reduced the levels of plasma VEGF-A resulting in reduction of the size of hydrocele patients.

Selected publications

- Debrah AY, Mand S, Specht S, Marfo-Debrekyei Y, Batsa L, Pfarr K, Larbi J, Lawson B, Taylor M, Adjei O, Hoerauf A (2006): Doxycycline reduces plasma VEGF-C/sVEGFR-3 and improves pathology in lymphatic filariasis. PLoS Pathog. Sep;2 (9): e92.

Investigators

- Ohene Adjei, Alexander Yaw Debrah, Yeboah Marfo-Debrekyei, Linda Batsa, and Bernard Lawson Kwame Nkrumah University of Science and Technology, Kumasi, Ghana
- Achim Hoerauf, Sabine Mand and Kenneth Pfarr, Universität Bonn, Germany
- Mohamad Reza Toliat and Peter Nuernberg, Cologne Centre for Genomics, Universität Köln, Germany

Funding

- European Commission
- Volkswagen Foundation

Facts and Figures

Daten und Fakten



Facts and Figures

Daten und Fakten

Staff/Personal

| | |
|---------------------------------------|------------|
| Total staff /Personal gesamt | 260 |
| ...Academic & higher management staff | 50 |
| ...Doctoral candidates/Doktoranden | 40 |

Research Funding / Haushaltsmittel Bereich Forschung

| | 2006 | 2007 |
|---|----------------------|----------------------|
| Total budget / Gesamthaushalt | 14.1 Mio. EUR | 19.1 Mio. EUR |
| Funding by Federal governmental bodies (excl. investments) davon institutionelle Förderung durch Bund und Ländern (exkl. Investitionen) | 9.32 Mio. EUR | 9.94 Mio. EUR |
| Third party funding by EU, DFG etc. davon Drittmittel von EU, Stiftungen, Deutsche Forschungsgemeinschaft etc. (ohne durchlaufende Gelder) | 3.06 Mio. EUR | 2.94 Mio. EUR |

Third-party funding / Drittmittel

Additional financial support was granted by the following organizations:

Weitere Mittel erhielt das Institut von folgenden Organisationen:

Alexander von Humboldt-Stiftung
 Arthur und Aenne Feindt-Stiftung
 Australian Education International
 Behörde für Wirtschaft und Arbeit, Freie und Hansestadt Hamburg (Europäischer Fonds für Regionale Entwicklung)
 Boehringer Ingelheim Fonds, Stiftung für medizinische Grundlagenforschung
 Bundesamt für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe (BBK)
 Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)
 Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
 Bundesministerium für Verteidigung (BMVg)
 Centrum für Internationale Migration und Entwicklung (CIM)
 Chica und Heinz Schaller Stiftung
 Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)
 Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD)
 Dr. Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung
 Europäische Union
 Evangelisches Studienwerk e.V. Villigst
 Institut Virion/Serion GmbH, Würzburg
 Jung-Stiftung für Wissenschaft und Forschung
 National Institutes of Health, USA
 Nationales Genomforschungsnetz
 Senior Experten Service, Stiftung der Deutschen Wirtschaft für internationale Zusammenarbeit gGmbH
 Studienstiftung des Deutschen Volkes (German National Academic Foundation)
 Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.
 Volkswagen Stiftung
 Wettbewerbliches Verfahren der Leibniz-Gemeinschaft (Pakt für Forschung und Innovation)

Performance data

Leistungsdaten

| Indicator | 2006 | 2007 |
|--|--------------|--------------|
| Third-party funding/Drittmittel (T€) | 3.064 | 2.944 |
| Publications/Publikationen | 101 | 98 |
| a. In peer-reviewed journals | 83 | 80 |
| b. average. Impact factor | 4,45 | 3,95 |
| c. Other publications/andere Publikationen | 18 | 18 |
| Invited speakers/Vorträge auf Einladung | 92 | 81 |
| Qualification/Wiss. Qualifikation | 34 | 33 |
| a. Diploma theses/Diplomarbeiten | 13 | 17 |
| b. Dissertations/Dissertationen | 19 | 15 |
| c. Habilitations/Habilitationen | 2 | 1 |
| Technology transfer/Technologietransfer | | |
| a. Patents & licenses/Patente & Lizenzen | 5 | 7 |
| b. Invention disclosures/Erfindungsmeldungen | 4 | 1 |
| Knowledge transfer/Wissenstransfer | | |
| a. University/Universität (SWS ¹) | 132 | 119 |
| b. Trainings (days) /Fortbildungen (Tage) | 67 | 80 |
| Library/Referenzbibliothek | | |
| a. Inventory/Bestand | 44.644 | 45.023 |
| b. Journals/Laufende Zeitschriften | 160 | 162 |
| c. Lending/Leihverkehr | 4.076 | 4.041 |
| Diagnostic services/Diagnostik | | |
| a. Case number/Fallzahlen | 19.969 | 24.972 |
| b. Number of tests performed/durchgeführte Tests | 83.050 | 84.674 |
| KCCR | | |
| a. Number of projects/Anzahl Projekte | 17 | 13 |
| b. External projects/externe Projekte | 5 | 7 |

¹ semester periods per week

Erläuterung der Indikatoren

Mit den Leistungsindikatoren wird eine Auswahl von Leistungen des BNI in Forschung, Lehre sowie Aus- und Fortbildung dargestellt.

| | |
|--|--|
| Drittmittel | Drittmittelleinnahmen (öffentliche Fördermittel von DFG, Bund, Land/Ländern und EU, Fördermittel von Stiftungen und übrige Forschungsförderung sowie die Einnahmen aus Aufträgen, Wirtschaftskooperationen, Dienstleistungen, Lizenzen) |
| Publikationen | a. Veröffentlichungen in Zeitschriften mit peer-review Verfahren b. Durchschnittlicher Impact Factor: Der Impact Factor ist ein Maß für die Häufigkeit, mit der Aufsätze einer bestimmten Fachzeitschrift von anderen zitiert werden. Je höher der Impact Factor, desto angesehenere die Zeitschrift. Der hier angegebene Wert ist der durchschnittliche Impact Factor der Zeitschriften, in denen Arbeitseinheiten der Programmbereiche ihre Ergebnisse publizieren. c. Sonstige Publikationen: Buchbeiträge und Monographien sowie Veröffentlichungen in Zeitschriften ohne peer-review Verfahren. |
| Vorträge auf Einladung | Gezählt werden Vorträge, bei denen die Kosten durch die einladende Institution übernommen wurden. |
| Wissenschaftliche Qualifikation | Messgröße für die Nachwuchsförderung am BNI. Angegeben ist die Anzahl der eingereichten Habilitationsschriften, Dissertationen und Master- bzw. Diplomarbeiten der Berichtsjahre. |
| Technologietransfer | a. Patente und Lizenzen: Messgröße für den Schutz geistigen Eigentums und die Verwertung wissenschaftlicher Ergebnisse. Angegeben ist der Bestand der laufenden Patente und vergebenen Lizenzen. b. Erfindungsmeldungen: Zahl gemeldeten Arbeitnehmererfindungen. Der Indikator gibt die Zahl der Erfindungen mit Verwertungspotenzial wieder. Seit 2005 werden Arbeitnehmererfindungen erst nach Rücksprache mit dem Technologie-Scout von Ascenion gemeldet. Er nimmt eine Vorab-Bewertung auf Schützbarkeit und Verwertbarkeit der zugrunde liegenden Idee vor. |
| Diagnostik | a. Indikatoren für den Servicebereich Zentrale Labordiagnostik. b. „Fallzahl“: Zahl der erfassten Einsendungen. c. „Einzelleistungen“: Zahl der durchgeführten Tests, d.h. die abrechnungsfähigen Einzelleistungen im Rahmen der Untersuchung, sowie die Bearbeitung von Präparaten für Ringversuche und Lehrzwecke (ca. 7.000 pro Jahr). |
| Wissenstransfer | a. akademische Lehre: Universitäre Lehre in Semesterwochenstunden (SWS) als Messgröße für den Know-how Transfer im akademischen Bereich. b. nicht-akademischer Wissenstransfer/Fortbildungen: c. Zahl der vollen Tage, an denen im BNI Fortbildungs- und Lehrveranstaltungen außerhalb des universitären Curriculums durchgeführt werden, i.d.R. Fort- und Weiterbildungsangebote für Fachkräfte. |
| Tropenmedizinische Referenzbibliothek | Bestandspflege und die Nutzung der tropenmedizinischen Referenzbibliothek am BNI. Ausgewiesen werden a. der Gesamtbestand, b. die Zahl der laufenden Zeitschriften und c. die Fallzahlen für den Leihverkehr. Die Nutzung der Bibliothek ist kostenfrei. Der Leihverkehr erfolgt bundesweit. |
| KCCR | Bereitstellung von Forschungsinfrastruktur an der ghanaischen Forschungsstation: Zahl der am KCCR betreuten Projekte sowie der externen Projekte, die ohne BNI durchgeführt werden. |

Administration and Public Relations

Verwaltung und Öffentlichkeitsarbeit



Verwaltung und Dienstleistungen Administration and Services

Staff 2006-2007

Administration

Udo Gawenda*, Kaufmännischer Geschäftsführer
Gerd Schlütemann*, Verwaltungsleiter

Sekretariate/Secretarial Staff

Ursula Schultze*
Sektion Tropenmedizin, Kursussekretariat
Karin Stoffregen
Sekretärin des Direktors
Elke Werner*
Sektion Parasitologie und Medizinische Mikrobiologie, Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit
Elke Wrage*
Verwaltung, Sekretärin des Direktors, Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.*

Finanzabteilung/Financial Administration

Jörn Engelhardt*, Leiter
Susanne Crohn*
Silvie Voigtmann*

Personal/Personnel

Heinrich Peters M.A.*, Leiter
Renate Adler*
Ulrich Kretschmer*
Birgit Maack*
Carsten Schaible*

Wirtschaftsabteilung/Purchasing

Thomas Strebel*, Leiter
Wanda Bartsch*
Laura Behre*
Hartmut Blonke*
Werner Bormann*
Simone Gülk*
Cornelia Kokrhac
Sonja Lee
Inger Neuburg*
Christian Pachowiak
Anja Strebel*
Jens-Peter Voß*
Birgit Wiedner*
Maik Wortmann*

Technik/Technical Services and Grounds

Michael Jacobs*, Leiter
Claus Ahrens*
Peter Beutler*
Christine Born*
Helmuth Drewes
Rainer Fromm*
Stephan Gadow*
Riza Güven*
Rolf Hagemann
Paul-Gerhardt Kämpfer*
Cumali Kurt*
Murat Kuscu*
Rene Loose*
Andreas Mühlich
Susanne Müller
Anna Özmen*
Reinhard Perlick*
Käthe Raabe*
Heidi Ruge*
Christa Schulz*
Heidrun Treffinger*

Reinigung und Tierhaus/Cleaning and Animal Facilities

Ayse Atik
Bahtiyar Aygün
Saray Celik
Maria Collado*
Serpil Demir*
Maria Fernandes*
Fatma Gül*
Cevahir Güven*
Petra Hartmann*
Immuhan Kuscu*
Birgit Mohr-Flügge*
Ayse Özcan*
Jole Parisi
Kudret Sügök*
Meral Tezcan*
Kudret Ülger*
Türkan Ulucan*
Hava Yesilkaya*
Güler Yildirim*
Sylvia Zanner*

Archiv/Archive

Monika Jaworski*
Heidi Stäcker

Bibliothek/Library

Martina Koschwitz*
Irene Michael*

Fotografie/Art and Photography

Klaus Jürries*

Presse- und Öffentlichkeitsarbeit/ Public Relations

Dr. Barbara Ebert*, Wissenschaftsreferentin
Eva Königsmann*
Natalie Domagalski
Inga Breuer, studentische Hilfskraft
Friederike Jönsson, wissenschaftliche Hilfskraft
Milena Woczniczka, Praktikantin

Qualitätsbeauftragte/Quality management

Maren Lintzel*

Personalrat/Personnel Council

Dirk Plähn*, Vorsitz
Claus Ahrens*
Dr. Joachim Clos
Iris Gaworski*
Dr. Volker Heussler*
Dr. Thomas Jacobs*
Claudia Sander-Jülch*
Christel Schmetz*

Administration

2006/2007

Die Administration des BNI unterstützt die wissenschaftlichen Einheiten des Instituts mit Service in den Bereichen Infrastruktur und Verwaltung. Sie untersteht dem kaufmännischen Geschäftsführer und gliedert sich in

- **Verwaltungsleitung**
Bau- und Raummanagement, operatives
Verwaltungsmanagement
- **Finanzen**
Planung, Controlling, Kosten- und Leistungsrechnung, Buchhaltung, Drittmittelverwaltung
- **Personal**
Personalverwaltung
- **Einkauf und Betrieb**
Beschaffung und Hausservice
- **Technik**
Facility Management und Gebäudetechnik

Im Berichtszeitraum hat die Administration neben dem Regelbetrieb eine Reihe von hervorzuhebenden Projekten umgesetzt:

Entflechtung von Forschung und Patientenversorgung

Durch den am 01.11.2005 unterzeichneten „Vertrag betreffend die Veräußerung der klinischen Abteilung des und die Kooperation mit dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin“ wurde die klinische Abteilung des BNI an das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) übertragen. Zur klinischen Abteilung gehörten die stationäre und ambulante Patientenversorgung, der Impfdienst und das reisemedizinische Zentrum. Der Teilbetriebsübergang umfasste Aktiva und Passiva sowie 64 Personen. Die nach dem Umzug der Klinik freigewordenen Stationen wurden einer Nachnutzung zugeführt, beispielsweise wurde eine komplette Station für den Kooperationspartner Sanitätsdienst der Bundeswehr zur Vermietung hergerichtet. Die ambulante Patientenversorgung wird vom UKE in den alten Räumen am Standort BNI unter dem Namen „Bernhard-Nocht-Ambulanz“ fortgeführt. Hierzu wurde ein Mietvertrag mit dem UKE abgeschlossen.

Bauprojekte

Neben der Herrichtung der Stationen der klinischen Abteilung für die Nachnutzung und der Sanierung des Abwasserleitungssystems stand im Berichtszeitraum vor allem die Errichtung des Erweiterungsbaus des Instituts im Vordergrund. Mit einem Investitionsvolumen von rd. 21 Mio. € wird am Standort des ehemaligen Tierhauses des BNI ein Erweiterungsbau für das BNI errichtet, das Labore bis zur höchsten Sicherstufe 4 und eine Tierhaltung nach dem Stand der Wissenschaft beheimaten wird. Laborbauten dieser Sicherheitsstufe werden in Europa nur in sehr geringer

Zahl errichtet. Das Bauprojekt hatte von Beginn an Prototypcharakter, was einen hohen Planungsaufwand auch für die beteiligten Fachabteilungen des BNI bedeutete. Die Terminplanung musste daher während des Bauverlaufs angepasst werden. Durch ein Schadensereignis traten Verzögerungen ein, so dass sich die Fertigstellung in das Jahr 2008 verschoben hat. Für das BNI stellt dieses Bauprojekt als Bauherr und Betreiber eine große Herausforderung dar. Mit Bezug wird das Institut über die infrastrukturellen Voraussetzungen für tropenmedizinischen Forschung auf höchstem Niveau verfügen.

Rechtliche Verselbständigung

Entsprechend den Forderungen aus den letzten beiden Evaluationen des BNI wurde im Berichtszeitraum das Projekt zur rechtlichen Verselbständigung des Instituts erfolgreich vorangetrieben. Nach umfangreichen Vorabstimmungen verabschiedete die Bürgerschaft der Freien und Hansestadt Hamburg am 14.12.2007 das „Gesetz über die Errichtung der Stiftung Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin“ (BNI-Gesetz). Damit wurde das BNI zum 01.01.2008 aus der unmittelbaren Zugehörigkeit zur Verwaltung der Stadt Hamburg als Stiftung des öffentlichen Rechts in die rechtliche Selbständigkeit überführt. Mit der Verselbständigung sind neben dem Statuswechsel strukturelle Änderungen verbunden. Das Personal wurde vom Arbeitgeber Freie und Hansestadt Hamburg auf den neuen Arbeitgeber Stiftung BNI überführt. Durch das BNI-Gesetz und den ergänzend geschlossenen Überleitungstarifvertrag wird dabei gewährleistet, dass die Rechtsstellung der Beschäftigten nicht verschlechtert wird. Im Verselbständigungsprojekt haben zahlreiche BNI-Mitarbeiter die maßgeblichen Beiträge für die erfolgreiche Umsetzung geliefert. Die Umwandlung des Instituts in eine Stiftung wird von einer breiten Akzeptanz in der Mitarbeiterschaft getragen. Dies hat seine Ursache auch darin, dass sich der Personalrat des BNI im gesamten Projektverlauf intensiv und konstruktiv eingebracht hat.

Einführung kaufmännisches Rechnungswesen

Mit der rechtlichen Verselbständigung hat das BNI auch die Einbindung in das kamerale Rechnungswesen der Freien und Hansestadt Hamburg verlassen. Die Stiftung BNI legt nach kaufmännischen Grundsätzen Rechnung. Der Wechsel im Rechnungswesen wurde parallel zur Verselbständigung mit einem Einführungsprojekt vorbereitet. Verbunden wurde dies mit der Einführung einer neuen Software für das Rechnungswesen. Im BNI wurde die Software MACH M1 installiert, so dass das BNI über das gleiche System wie diverse andere Leibniz-Insti-

tute verfügt. Auf dieser Basis wird nun die Weiterentwicklung einer mit der Finanzbuchhaltung in einem System integrierten Kosten- und Leistungsrechnung weiter fortgesetzt.

Ausgehend von der Analyse der Prozesse und der Organisation wurden Aufbau und Ablauf im Rechnungswesen neu strukturiert. Alle buchhalterischen Aufgaben wurden aus der ehemaligen „Wirtschaftsabteilung“ in die Abteilung „Finanzen“ verlagert. Aus der ehemaligen „Wirtschaftsabteilung“ wurde durch Verlagerung des Betriebsservices aus der technischen Abteilung „Einkauf und Betrieb“.

Im Bereich Finanzen des BNI war die rechtliche Verselbständigung somit mit einem zusätzlichen dreifachen Wechsel verbunden:

- Wechsel der grundsätzlichen Systematik von Kameralistik auf Doppik
- Wechsel der Software von SAP R/3 auf MACH M1
- Wechsel in der Aufbauorganisation.

Von „Business as usual“ waren die Jahre 2006 und 2007 somit weit entfernt. Die Vielzahl an Sonderaufgaben und Projekten ist das Personal der Verwaltung mit großem Engagement angegangen, um das Institut und sich fit für die Zukunft zu machen. Einiges wurde erreicht, weitere „Baustellen“ liegen vor uns. Exemplarisch sind folgende anstehende Projekte zu nennen: Fertigstellung, Inbetriebnahme und Bezug des Erweiterungsbaus, organisatorische Weiterentwicklung der Diagnostik, Neuordnung der betrieblichen Zusatzversorgung und Umsetzung der tarifvertraglichen Regelung zum Leistungsentgelt.

Udo Gawenda
Kaufmännischer Geschäftsführer

Public Relations

Öffentlichkeitsarbeit 2006-2007

Das BNI pflegt rege Kontakte zur Öffentlichkeit und zu den Medien. Großer Beliebtheit erfreut sich das Besucherprogramm mit Führungen und Berufserkundungen: Im Berichtszeitraum 2006/2007 besuchten rund 78 Gruppen, Delegationen und Klassen mit insgesamt 1900 Personen das BNI. Im Berichtszeitraum sind 560 Beiträge in Print, Funk und Fernsehen dokumentiert, die Zahl der Pressekontakte beträgt je nach Saison 5-20 pro Woche. Die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit gehört zur Stabstelle der Wissenschaftsreferentin und wird seit 2006 durch eine Wissenschaftsjournalistin verstärkt.

Die Pressearbeit umfasst im Wesentlichen die Vermittlung von Experteninterviews und die Information über wissenschaftliche Arbeiten des BNI. Ein Thema, das sowohl 2006 wie auch 2007 im Mittelpunkt des journalistischen Interesses stand, ist die Ausbreitung von Infektionskrankheiten im Zuge des prognostizierten Klimawandels. Ein lokaler Ausbruch des Chikungunya-Fiebers in Italien bot dieser Diskussion neue Nahrung. Auch zwei Fälle von importierter Tollwut und Lassa-fieber brachten die exotischen Krankheiten erneut ins Bewusstsein der Öffentlichkeit.

Herausragende Aufmerksamkeit fand die Entdeckung der so genannten Merosomen. Der Parasitologe Volker Heussler und sein Team konnten zeigen, dass der Malaria-Erreger *Plasmodium* die Leberzellen mit Hilfe kleiner Membransäckchen verlässt, die sie Merosomen taufen. Dieser Schritt ermöglicht dem Erreger den Übertritt in die Blutbahn, wo er sich weiter vermehrt und die charakteristischen Fieberschübe der Krankheit

auslöst. Mit der Entdeckung der Merosomen ist nun der Übergang von der Leber- zu Blutphase der Malaria aufgeklärt, lange Jahre der letzte weiße Fleck im Lebenszyklus des Malaria-Erregers. Die Arbeit wurde in der Fachzeitschrift „Science“ veröffentlicht und erhielt breite nationale und internationale Presseresonanz. Das Wissensmagazin Nano (3Sat) sendete eine Reihe von Beiträgen über die Arbeiten an der ghanaischen Forschungsstation KCCR. Die halbstündige Dokumentation „Der Tod kommt nachts – Kampf gegen Malaria“ (nano extra, 28. Januar 2007) zeigt die Arbeit der Kinderärztin Dr. Jennifer Evans, die seit als 10 Jahren Studienleiterin in Ghana tätig ist. Ihr größtes Projekt, die Erprobung eines Malaria-Impfstoffs für Kleinkinder, war Thema eines Beitrags der nano-Sendung vom 29. November 2006. Die große Studie eines europäisch-afrikanischen Konsortiums zum Buruli-Ulkus, einer noch an vielen Stellen rätselhaften Mykobakterien-Infektion, wurde in der nano-Sendung vom 11. Dezember 2006 vorgestellt.

In ausdrucksstarken Bildern dokumentierte der Fotograf Mathias Bothor die Arbeit des Instituts für die Zeitschrift Mare („Seuchenwehr“, Heft Februar/März 2007). Auch das Kinderfernsehen interessiert sich für die Arbeit des BNI: Im Juni 2006 besuchte Jo von der tivi-Sendung PuR (ZDF) das BNI um für die kleinen Zuschauer zu erfragen, wie gefährlich eigentlich das Vogelgrippevirus ist.

„Der Wurm und die Malaria-Mücken brachten uns zum Entzücken“

Bei der 2. Hamburger Nacht des Wissens im Juni 2007 herrschten geradezu tropische Temperaturen. Trotz oder gerade wegen der Witterung besuchten 1 500 Menschen das Institut. Besonderer Andrang



Die drei Motive der Shirt-Kollektion wurden 2007 um eine limitierte Ausgabe „Tropical Hamburg“ erweitert, die – wie auch die Vorgänger – sehr erfolgreich war (Design: Barbara Ferrando).

Number four in the BNI shirt collection: „Tropical Hamburg“ was launched as a limited edition in 2008 and sold extremely well (Design: Barbara Ferrando).



Jo von der tivi-Sendung PuR (ZDF) erfährt von der Virologin Petra Emmerich, wie man Viren nachweist. Foto: tivi

Jo from the kid's TV show PuR learns how viruses are detected. Photo: tivi.



Palmen und afrikanische Trommelmusik der Gruppe Tohuwabohu empfangen die Besucher der 2. Nacht des Wissens am Bernhard-Nocht-Institut.

Foto: Barbara Ebert.

Palm trees and African drums welcome visitors of the 2nd Night of Science at BNI.

Photo: Barbara Ebert.

herrschte in der „Welt der Parasiten“, wo die winzigen Erreger von Malaria, Schlafkrankheit und Kala Azar unter dem Mikroskop beobachtet werden konnten und ein gefahrloser Selbsttest zeigte, wie attraktiv man für Stechmücken ist. Sehr beliebt war auch das Schaulabor - selbst die Kleinen stiegen für ein Erinnerungsfoto mutig in den Schutzanzug eines Virologen oder schlüpfen mit Mundschutz und Kittel in die Rolle von Ärzten. Im Hörsaal präsentierten Wissenschaftler des Instituts sechs Stunden lang Wissenswertes, Kurioses und Nachdenkliches aus ihren Arbeitsgebieten (s. Seite 124). Im Basar „Weite Welt“ gab es am Glücksrad viele Preise rund um die Themen Wissenschaft und Gesundheit zu gewinnen. Teilweise taugten die sogar zur Vorbereitung des weiteren Institutsbesuches: „Es war sehr informativ und ein wenig gruselig. Aber ich hatte ja ein Mückenschutzspray gewonnen, deswegen bin ich sicher!“ schrieb ein Besucher ins Gästebuch. Rund 70 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts trugen als Referenten, Ordner und Helfer zum Gelingen des Abends bei. Die Bilanz aller Beteiligten: „Bitte nächstes Jahr noch mal!“

Ein weiteres Highlight der Öffentlichkeitsarbeit im Berichtszeitraum waren die Feierlichkeiten zum 10jährigen Jubiläum des *Kumasi Centre for Collaborative Research in Tropical Medicine* (KCCR), einem Joint venture des BNI und der Universität von Kumasi in Ghana. Zum Jubiläum gab das BNI eine 50seitige deutsch-ghanaische Festschrift heraus, in der eine Vielzahl von Autoren ein buntes Bild der Geschichte und der Leistungen des KCCR zeichnen (erhältlich unter presse@bni-hamburg.de). Beim Senatsempfang im historischen Kaisersaal des Hamburger Rathauses traf althamburgisches Flair auf ghanaische Lebensart – die offiziellen Grußworte der Vertreter Hamburgs und Ghanas wurden untermalt von traditioneller Musik der Gruppe Adikanfo aus Berlin (s. Seite 189).

2006 hatte das BNI die ehrenvolle Aufgabe, den Auftakt für die neue Reihe „Spitzenforschung in Ham-

burg“ der Körber-Stiftung zu gestalten: Am 9. Oktober 2006 stellt Professor Fleischer die Arbeit des Instituts im Körber-Forum an der Kehrwiederspitze vor. Die Moderation übernahm GEO-Redakteur Martin Meister. Zudem präsentierte sich das BNI im Rahmen von Exkursionen der *European Conference on Research Infrastructures* (ECRI) und der Bremer Journalisten-Tagung WissensWerte zu Forschungseinrichtungen der Region.

Mit der Öffentlichkeitsarbeit erreicht das BNI auch den künftigen Forschernachwuchs. Am bundesweiten Girls' Day, einer Berufserkundung für Schülerinnen der Klassen 7-9, stellt jeweils eine BNI-Wissenschaftlerin ihren Werdegang und ihre Arbeit vor. Anschließend erkunden die Teilnehmerinnen in Kleingruppen Arbeitsplätze in den Forschungsabteilungen. Sowohl 2006 als auch 2007 waren die 50 angebotenen Plätze jeweils innerhalb weniger Tage ausgebucht. 2006 und 2007 war das BNI Exkursionsort für die Finalisten der nationalen Biologie- und der internationalen Chemie-Olympiade sowie für die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des GBM-Schülerkongresses. Das BNI stellt zudem seit 2006 jährlich einen Praktikumsplatz für Finalisten der Biologie-Olympiade zur Verfügung.

Ein drei Mal jährlich erscheinender Newsletter informiert Freunde und Förderer des Instituts über Stipendiaten und Projekte des BNI. Der Förderverein des Instituts, die „Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V.“ vertreibt in Zusammenarbeit mit dem BNI seit Oktober 2005 die Shirt-Kollektion „Tropeninstitut Hamburg“. Bis Ende 2007 wurden erfreuliche 1.600 Shirts verkauft. Der Erlös kommt dem Verein zugute, der vor allem die Nachwuchswissenschaftler des Instituts unterstützt.

Barbara Ebert



„Wissenschaft im Dialog“ – interaktive Kurzvorträge am BNI

| Thema | Referent/in |
|--|--|
| Der kleine Fuchsbandwurm | Dr. rer. nat. Iris Bruchhaus <i>Parasitologin</i> |
| Behandlungsresistenz: Evolution im Kleinen | Dr. rer. nat. Joachim Clos <i>Parasitologe</i> |
| Vom Mensch zur Mücke und zurück Die phantastische Reise des Malaria-Erregers <i>Plasmodium</i> | Dr. rer. nat. Volker Heussler <i>Parasitologe</i> |
| Immunologie: Der wehrhafte Körper Das Immunsystem im Kampf gegen Viren und Parasiten | Dr. rer. nat. Thomas Jacobs <i>Immunologe</i> |
| „Du kommst hier net rein!“ Antikörper – die Türsteher des Immunsystems | Dr. rer. nat. Minka Breloer <i>Immunologin</i> |
| Borreliose – Verlieren Zecken ihren Schrecken? | Dr. med. Hannelore Lotter <i>Parasitologin</i> |
| Mythos Ebola: Von Flughunden und Menschenaffen | Dr. rer. nat. Beate Kümmerer <i>Virologin</i> |
| Parasiten: Wahn und Wirklichkeit Seltene Infektionen – oft übersehen | Prof. Dr. med. Egbert Tannich <i>Infektiologe</i> |
| Der Mensch als Lebensraum: Parasitismus | Dr. rer. nat. Norbert Brattig <i>Parasitologe</i> |
| Populäre Irrtümer in der Infektionsmedizin | Dr. med. Jürgen May <i>Infektionsepidemiologe</i> |
| Orientbeule: Gefahr am Hindukusch | Dr. med. Marcellus Fischer <i>Dermatologe</i> |
| Arme Hunde: Leishmaniose am Mittelmeer | Dr. rer. nat. Joachim Clos <i>Parasitologe</i> |
| Maßgeschneiderte Medizin: Abschied vom Mehrheitsprinzip | Prof. Dr. med. Rolf Horstmann <i>Infektiologe</i> |
| Mitternachtsvorlesung: Klimawandel und Ausbreitung von Infektionskrankheiten | Prof. Dr. med. Bernhard Fleischer Direktor BNI |

Education and Teaching

Lehre, Aus- und Fortbildung



Diploma Theses Diplomarbeiten 2006-2007

Parasitology Section / Sektion Parasitologie

- Gundlach S (2006). Funktion der Malat-Quinon-Oxidoreduktase beim Elektronentransport und deren Lokalisierung in *Plasmodium falciparum*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Hermann S (2006). Untersuchungen zum COPII Vesikeltransport in *Plasmodium falciparum*. Technische Universität Braunschweig.
- Jäger S (2006). Rolle der Raft-assoziierten Proteine Reggie-1 und Reggie-2 bei der Plasmodium-Infektion von Hepatozyten. Fachbereich Biologie, Universität Konstanz.
- Knöckel J (2006). Vitamin B6-Biosynthese bei *Plasmodium falciparum* und *Toxoplasma gondii*. Fachbereich Biologie, Universität Bielefeld.
- Rennenberg A (2006). Charakterisierung eines membrangebundenen Proteaseinhibitors von *Plasmodium berghei*. Studiengang Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Retzlaff S (2006). Charakterisierung des Zelltodes von *Plasmodium berghei*-Parasiten während der Leberphase. Studiengang Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Alex N (2007). Expressionsstudien von CudA-homolen (culmination defective) Genen in *Entamoeba histolytica* (Schaudinn, 1903) und *Entamoeba invadens* (Rodhain, 1934). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Banhart S (2007). Molekulare und biochemische Charakterisierung der S-Adenosyl-L-Methionin-Synthetase aus *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Cabrera A (2007). Analysis of a putative RALP-1 binding leucine zipper-like protein (RBLP) in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Faculty of Biotechnology, University of Applied Sciences Mannheim (Hochschule Mannheim).
- Gutzke D (2007). Mutationsanalyse der Gene HSL-U und HSL-V im Parasiten *Leishmania donovani*. Studiengang Biotechnologie, HAW Hamburg.
- Koch F (2007). Charakterisierung der Parasiten-Protease Berghepain-2 von *Plasmodium berghei*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Kono M (2007). Charakterisierung putativer mitochondrialer Proteine in *Entamoeba histolytica* (Schaudinn, 1903). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Liste S (2007). Herstellung einer Cosmid-basierenden Genbank genomischer DNA aus *Leishmania braziliensis* und Vorbereitung einer Selektion zur Isolierung von Marker-Genen der Antimon-Resistenz. Studiengang Biotechnologie, HAW Hamburg.
- Lorenz S (2007). Characterisation of HSL-VU proteases in parasites of the genus *Leishmania* - Replacement of HSL-U1 und HSL-U2 genes in *L. donovani*. Studiengang Biomedizin, Universität Würzburg.
- Maßmann S (2007). Identifizierung und Charakterisierung organellspezifischer Cystein-Desulfurasen in *P. falciparum*. Fachbereich Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin.

Medical Microbiology Section / Sektion Medizinische Mikrobiologie

- Brandt H (2006). Expression dengueviraler Proteine mittels retroviralem Expressionssystem zur Transduktion Monozyten-ähnlicher Zellen. Technisch-naturwissenschaftliche Fakultät, Universität Lübeck.
- Brunotte L (2006). Eukaryonte Expression und biochemische Charakterisierung des L-Proteins des Lassa-Virus. Biologische Fakultät, Georg-August-Universität Göttingen.
- Kerber R (2006). Etablierung und Anwendung von Reporter-gen-exprimierenden Gelbfieberevirusreplikons. Mathematisch-naturwissenschaftliche Fakultät, Universität Rostock.
- Knothe S (2006). Untersuchungen zur Funktion von PD-1, einem regulatorischen Molekül auf T-Zellen. Naturwissenschaftliche Fakultät, Studiengang Biochemie, Universität Hannover.
- Zmorzynska A (2006). Untersuchung der Bildung von HOCl-modifiziertem Serumalbumin an das gp120 Hüllprotein des HIV-1. Studiengang Biochemie/Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Adler G (2007). Immunologische Charakterisierung regulatorischer Mechanismen von T-Zellen. Studiengang Biochemie/Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Bartelt A (2007). Analyse des Lipoproteinstoffwechsels in humanen Hepatomzelllinien. Studiengang Biochemie/Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Chrobak M (2007). Die Bedeutung dermalen dendritischer Zellen im experimentellen Modell der Leishmaniose. Fachbereich Biologie, Universität Rostock.
- Lauterwasser J (2007). Charakterisierung regulatorischer Mediatoren im experimentellen Modell der Leishmaniose. Studiengang Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Lelke M (2007). Funktionelle Analyse des Replikationskomplexes des Lassa-Virus. Studiengang Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Schneider S (2007). Charakterisierung von monoklonalen anti-Maus-CD83 Antikörpern. Biotechnologie-Verfahrenstechnik, Fachhochschule Flensburg.
- Schulze JH (2007). Etablierung neuer Methoden zur Erforschung antigen-präsentierender Langerhans-Zellen. Studiengang Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg.
- Westphal T (2007). Untersuchungen zur Bestimmung von NAADP in Säugetierzellen. Studiengang Biochemie und Molekularbiologie, Universität Hamburg.

Tropical Medicine Section / Sektion Tropenmedizin

- Gerloff N (2006). Untersuchung zur Malaria-assoziierten Anämie: Charakterisierung von Erythrozytenbindenden *Plasmodium* Exoantigenen und deren Rezeptoren auf Erythrozyten. Fachbereich Biologie, Universität Rostock.
- Pustelnik M (2006). Methodik zur Gewinnung und zum Nachweis von Erythrozytenbindenden Exoantigenen in *Plasmodium falciparum*-Kulturen. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.

Theses Dissertationen 2006-2007

Parasitology Section / Sektion Parasitologie

- Ajonina C (2006). Characterization of the enzymes involved in the glutathione synthesis and the redox enzyme glutathione reductase in *Caenorhabditis elegans*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Bente M (2006). Identifizierung stadienspezifischer Proteine von *Leishmania donovani* und Charakterisierung einer Amastigoten-spezifischen Thymidin Kinase. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Bolte S (2006). MAP kinase signalling in *Plasmodium berghei*-infected hepatocytes. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Burmeister C (2006). Charakterisierung der Omega-Glutathion S-Transferase CeGSTO-1 und des Elongationsfaktors der Translation CeEF-1gamma bei *Caenorhabditis elegans*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- DasGupta R (2006). Polyamine in *Plasmodium falciparum*: Einfluss von Inhibitoren der Synthesenzyme auf Polyamingehalt und Wachstum. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Höppner J (2006). Molekulare Charakterisierung der Glutathion S-Transferasen OvgST1, OvgST2 und OvgST3 aus *Onchocerca volvulus*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Pischke S (2006). Diagnose von Filarieninfektionen des Menschen und im Überträger mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Choudhury K (2007). Ein dupliziertes Gen aus *Leishmania infantum* (Nicoll, 1908) vermittelt Resistenz gegen Miltefosin und Antimon (III). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Melzer I M (2007). Biochemische Charakterisierung von LmxMPK1, einer essentiellen MAP Kinase aus *Leishmania mexicana*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Chemie, Universität Hamburg.
- Struck N (2007). Charakterisierung des Golgi Apparates und Untersuchungen zum zielgerichteten Proteintransport im Malariaerreger *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.

Medical Microbiology Section / Sektion Medizinische Mikrobiologie

- Bovensmann S (2006). Untersuchungen zu Funktion und Topologie des Gelbfieber-Virus Nichtstrukturproteins NS2A. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Haß M (2006). Aufbau eines reversen Genetiksystems für Lassa-Virus zur Untersuchung viraler Replikationsmechanismen. Fachbereich 2 (Biologie/Chemie), Universität Bremen.
- Hauser H (2006). Die Bedeutung der N-Glykane im V3-Bereich des gp120 für die Infektiosität der HIV-1-Subtypen A und C. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Müller S (2006). Untersuchung differenzieller Genexpression in Arenavirus-infizierten Zellen und Entwicklung einer therapeutischen siRNA gegen Arenaviren. Fachbereich 2 (Biologie/Chemie), Universität Bremen.
- Tartz S (2006). Experimentelle Immunisierung gegen das Leberstadium der *Plasmodium berghei*-Malaria. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Haaß A (2007). Potente und selektive Inhibition der NTPase/Helikase des West-Nil-Virus und anderer Mitglieder der Familie der Flaviviridae durch Ring-Expanded Nucleosides and Nucleotidanaloga (RENS) Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Hartjen P (2007). Inhibition von Proteinkinasen der PKC-Familie durch das Nichtstrukturprotein 3 des Hepatitis-C-Virus. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Fachbereich Chemie, Universität Hamburg.
- Jönsson F (2007). Role of the Actin Depolymerizing Factors ADF and Cofilin in Murine Macrophages (*Mus musculus*; Linnaeus, 1758). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Lepenies B (2007). Funktion der Koinhibitoren CTLA-4 und BTLA bei der T-zellregulation im Verlauf der Blutphase der Malaria. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Lüthje K (2007). Einfluss von CD83 auf die Entwicklung und Aktivierung muriner B- und T-Lymphozyten (*Mus musculus*; Linnæus, 1758). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Plate T (2007) Induktion und Funktion von CTLA-4, einem negativen Regulator der T-Zellfunktion, in einem Mausmodell der Malaria. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Schalinski S (2007) Synthese und Evaluation von der an der ATP-Bindungsstelle ansetzenden potentiellen Inhibitoren der Nukleosid Triphosphatase/Helikase und Polymerase von Hepatitis C und anderen ausgewählten Flaviviridae. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Windelberg M (2007) Molekulare Charakterisierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinasen LmxMPK11 und LmxMPK12 aus *Leishmania mexicana*. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.

Tropical Medicine Section / Sektion Tropenmedizin

- Albrecht K (2006). Vorkommen und Verteilung von GJB2-Mutationen als Ursache angeborener Gehörlosigkeit in Ghana. 07/2006.
- Borchert N (2006). Identifizierung und Charakterisierung von gewebsspaltenden Proteinasen bei parasitären Nematoden. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Chia YS (2006). Biochemical and Immunological Characterization of *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein (PfEMP)-1 domains. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Füllhase C (2006). Die sonographisch bestimmte Milzgröße als integrales Maß für Malaria-Parasitämien. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Marks F (2006). Untersuchungen zur Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegen Sulfadoxin/Pyrimethamin bei intermittierender Malariatherapie. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Chemie, Universität Hamburg.
- Reden C von (2006). Einfluss einer klinischen Studie und soziökonomischer Parameter auf die Gewichtsentwicklung sowie Zusammenhänge zu Plasmodium-Infektionen bei Säuglingen in Ghana. Fachbereich Medizin, Universität Lübeck.
- Kalckreuth V (2007). Humane AE1-Polymorphismen und deren Bedeutung für Manifestationsformen und Fatalität der schweren Malaria tropica von Kindern aus einem hyperendemischen Gebiet in Ghana. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Lenzen J (2007). Beziehung zwischen Malaria Parasitämien und Krankheitsepisoden bei Kindern in einem Endemiegebiet. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Moosmeyer I (2007). Bestimmung der Multiklonalität der asymptomatischen Plasmodium-falciparum-Infektion im holoendemischen Süden Nigerias anhand der Merozoitenoberflächenantigene msp1 und msp2. Charité - Universitätsmedizin Berlin, Humboldt-Universität Berlin.
- Nickels S (2007). Vergleich der klinischen und genetischen Definition des Familiären Mittelmeerfiebers. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Petter M (2007). Characterization of the RIFIN protein family of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* (Welch, 1897). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.
- Schreiber N (2007). Entwicklung der Immunantwort gegen variable Oberflächenantigene von *Plasmodium falciparum* nach intermittierender, präventiver Therapie mit Sulfadoxin-Pyrimethamin bei afrikanischen Kleinkindern. Institut für Pharmazie, Abteilung Pharmazeutische Biologie und Mikrobiologie, Universität Hamburg.
- Schütt A (2007). Einfluß von Hämoglobin S und Hämoglobin C auf verschiedene Krankheitszeichen der schweren Falciparum-Malaria. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Spandel A (2007). Verlauf der Anämie in Bezug zu Malaria-Parasitämien und Fieberepisoden bei Kindern in einem Endemiegebiet der Malaria. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.

Habilitations Habilitationen 2006-2007

Parasitology Section / Sektion Parasitologie

- Wiese M (2006). Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften. Department für Chemie. Universität Hamburg.
- Lotter H (2006). Molekularbiologische und immunologische Untersuchungen zur rationalen Entwicklung einer Amöben-Vakzine. Fakultät für Medizin, Universität Hamburg.
- Wrenger C (2007). Biosynthese von Vitaminen und deren Bedeutung für vitaminabhängige Enzyme in den apikomplexen Parasiten *Plasmodium falciparum* und *Toxoplasma gondii*. Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Department Biologie, Universität Hamburg.

Courses on Tropical Medicine 2006 and 2007

The objective of the annual Diploma Course on Tropical Medicine is to prepare physicians for professional tasks in tropical and subtropical countries and to enable them to preventively care for visitors of warm climates, to diagnose and to treat tropical diseases and perform the relevant consultations. Teaching concentrates on the pathogenesis, diagnosis, clinical entities, treatment, epidemiology, and prophylaxis of parasitic, bacterial, viral and non-transmissible diseases of tropical countries. In addition to the biology, epidemiology, and control of the causative agents, vectors and reservoirs are addressed. Additional topics include the characteristics of the various clinical disciplines in tropical environments, problems of health care in poor countries and structures and performance of developmental cooperation and disaster missions in medicine. The central topics of the Course are human diseases characteristic for warm climates. The curriculum is divided into twelve sections of one week each. Clinical differential diagnosis is the major guideline for the curriculum because most of the participants are practis-

ing physicians. Taxonomy is an additional criterion in order to facilitate systematic learning. Entomology is considered in its relation to the etiology and transmission of disease and therefore follows clinical classifications. Malaria, because of its outstanding relevance, is regarded a separate topic.

The curriculum outlined below is accepted by the German Federal Board of Physicians to be part of the official training programme for physicians to specialize in tropical medicine, and also certified by the American Society of Tropical Medicine and Hygiene. The Course starts out with introductions reaching from the techniques of microscopy to fundamental immunology and haematology. In week 2, epidemiology, including basic statistical methods, and malaria and in weeks 3 and 4, systemic febrile infections are dealt with. Diseases are ordered according to their relevance, clinical similarities and taxonomic aspects. They are followed by intestinal diseases in week 5, and in weeks 6 and 7 by helminth infections, which often share the hallmark of eosinophilia and primarily affect the intestine or



Course on Tropical Medicine 2006.

Photographer: Klaus Jürries, BNI

the skin. Tropical dermatology including cutaneous leishmaniasis and leprosy are presented in week 8. The main topic of week 9 is HIV/AIDS, addressing in detail the opportunistic infections, and, in particular, tuberculosis in tropical countries. Week 10 is dedicated to travel medicine, simple laboratory techniques and tropical peculiarities of established medical disciplines, e.g. in neurology, surgery, radiology, and gynaecology, and in weeks 10 and 11 specific problems in public health and developmental cooperation are being discussed. Week 12 comprises summaries of clinical entities and exercises, paediatrics and vaccination programmes, and in week 13 differential diagnosis, repetitions as well as practical and theoretical examinations are scheduled.

Teaching is offered daily from 9 a.m. to 4:15 p.m. Approximately 300 lessons are given, accompanied by 40 hours of practical, mostly microscopic exercises. Patients with tropical diseases are introduced to the Course participants by video conference and their diseases are discussed in detail. In addition, the German reference library for literature on tropical medicine, and full Internet access are available for private studies. In 2007, 455 credit points were awarded by the Hamburg Board of Physicians.

The Courses of the years 2006 and 2007 were held from April to June. In 2006, 47 physicians and biologists participated, and 40 of them received diplomas. In 2007, diplomas were awarded to 52 of the 54 participants.

| | |
|----------|---|
| Week 1 | Introductions and essentials, incl. immunology, haematology, exercises |
| Week 2: | Systemic infections 1: Malaria incl. entomology, laboratory methods, exercises, principles in epidemiology |
| Week 3: | Systemic infections 2: Viral and bacterial infections incl. entomology, laboratory methods, exercises |
| Week 4: | Systemic infections 3: Other protozoal and viral diseases, entomology, laboratory methods, exercises |
| Week 5: | Intestinal diseases by protozoa, bacteria and viruses incl. laboratory methods, exercises |
| Week 6: | Helminth infections incl. entomology, systemic mycoses, laboratory methods, exercises |
| Week 7: | Helminth infections incl. exercises |
| Week 8: | Skin and venereal diseases, mycobacteriology, ophthalmology |
| Week 9: | HIV infection/AIDS, tuberculosis |
| Week 10: | Neurology, surgery, gynaecology, travel medicine, Public Health, planning, financing, and implementation of health projects, essential drugs |
| Week 11: | Specific problems in certain disciplines incl. psychiatry, environmental medicine, differential diagnosis, venomous animals |
| Week 12: | Specific problems in certain disciplines incl. paediatrics, malnutrition, haematology and malignancies in the tropics, mother-child-care, vaccination programmes, reproductive health |
| Week 13: | Differential diagnosis, repetitions, final examination |

Kurse für Tropenmedizin 2006 und 2007

Ziel des Kurses ist es, entsprechend der Weiterbildungsordnung der deutschen Ärztekammern Ärzte auf eine berufliche Tätigkeit in den Tropen und Subtropen vorzubereiten und sie in die Lage zu versetzen, Besucher der Tropen und Subtropen präventivmedizinisch zu betreuen, importierte Tropenkrankheiten zu erkennen und zu behandeln und entsprechende Beratung durchzuführen. Das zentrale Thema des Kurses ist die Darstellung der tropentypischen Krankheiten des Menschen. Im Vordergrund der Lehrinhalte stehen dabei die Pathogenese, Diagnose, Klinik, Therapie, Epidemiologie und Prophylaxe der parasitären, bakteriellen, viralen und nicht-übertragbaren Tropenkrankheiten. Auch die Biologie, Epidemiologie und Bekämpfung der entsprechenden Erreger, Überträger und Reservoirare werden berücksichtigt. Weitere Inhalte sind Beson-

derheiten der einzelnen klinischen Fachgebiete in den Tropen, Probleme der privaten und öffentlichen Gesundheitsversorgung in armen Ländern sowie Organisation und Verfahren der medizinischen Entwicklungszusammenarbeit und Katastrophenhilfe. Der Lehrplan ist in zwölf thematisch gegliederte Abschnitte von einwöchiger Dauer unterteilt. Gliederungsprinzip ist die klinische Differenzialdiagnose, da klinisch tätige Ärzte den größten Anteil der Teilnehmer des Kurses stellen. An zweiter Stelle wird die Taxonomie berücksichtigt, um systematisches Lernen zu erleichtern. Die Entomologie ist unter medizinischen Aspekten im wesentlichen eine Lehre von der Krankheitsübertragung und ist klinischen Gliederungsprinzipien untergeordnet. Die Malaria wird wegen ihrer herausragenden Bedeutung gesondert berücksichtigt.



Kursus für Tropenmedizin 2007.

Fotograf: Klaus Jürries, BNI

Mit folgender Gliederung wird der Kursus von der Bundesärztekammer als Teil der Weiterbildung zur Zusatzbezeichnung „Tropenmedizin“ und von der American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH) anerkannt:

| | |
|-----------|--|
| Woche 1 | Einführungen und Grundlagen einschl. Immunologie, Hämatologie, Übungen |
| Woche 2: | Generalisierte Infektionen 1: Malaria einschl. Entomologie, allgemeine Epidemiologie, Labordiagnostik, Übungen |
| Woche 3: | Generalisierte Infektionen 2: Virale und bakterielle Infektionen einschl. Entomologie, Labordiagnostik, Übungen |
| Woche 4: | Generalisierte Infektionen 3: Andere Protozoen- und Virusinfektionen einschl. Entomologie, Labordiagnostik, Übungen |
| Woche 5: | Darmerkrankungen durch Protozoen, Bakterien und Viren einschl. Labordiagnostik, Übungen |
| Woche 6: | Wurmerkrankungen einschl. Entomologie, Systemmykosen, Übungen |
| Woche 7: | Wurmerkrankungen einschl. Entomologie, Übungen |
| Woche 8: | Hauterkrankungen, venerische Erkrankungen, mykobakterielle Erkrankungen, Ophthalmologie |
| Woche 9: | HIV Infektionen, AIDS, Tbc |
| Woche 10: | Neurologie, Chirurgie, Gynäkologie, Reisemedizin, öffentliches Gesundheitswesen, Planung, Finanzierung, Durchführung von Gesundheitsprojekten, wesentliche Medikamente |
| Woche 11: | Spezielle Probleme einzelner Fachgebiete, insbesondere Psychiatrie, Umweltmedizin, Gifttiere, Differentialdiagnose |
| Woche 12: | Spezielle Probleme einzelner Fachgebiete, insbesondere Pädiatrie, Fehl- und Mangelernährung, Mutter-Kind-Vorsorge, Impfprogramme, reproduktive Gesundheit |
| Woche 13: | Differentialdiagnose, Repetitionen, Abschlussprüfung |

Der Kursus beginnt mit einer Woche der Einführungen, die von der Technik des Mikroskopierens über immunologische und hämatologische Grundlagen bis zur allgemeinen Epidemiologie reichen. In den Wochen 2 bis 4 werden fieberhafte Allgemeinerkrankungen dargestellt, die untereinander nach Bedeutung, differentialdiagnostischer Ähnlichkeit und nach taxonomischen Gesichtspunkten geordnet sind. In Woche 5 folgen Darmkrankheiten, in Woche 8 Hauterkrankungen und dazwischen in Woche 6 und 7 Wurminfektionen, die überwiegend Darm oder Haut betreffen und häufig das gemeinsame differentialdiagnostische Charakteristikum einer Eosinophilie aufweisen. Die 9. Woche ist HIV-Infektionen und AIDS und Woche 10 speziellen Fragen der medizinischen Entwicklungszusammenarbeit und des öffentlichen Gesundheitswesens gewidmet. In Woche 11 werden tropentypische Besonderheiten der etablierten klinischen Fachgebiete, wie der Neurologie und der Gynäkologie, behandelt, und in Woche 12 Pädiatrie,

Mutter-Kind-Vorsorge, Impfprogramme sowie reproduktive Gesundheit. Woche 13 enthält differentialdiagnostische Zusammenfassungen und Repetitionen sowie die theoretischen und praktischen Prüfungen und schliesslich die Abschlussfeier.

Lehrveranstaltungen werden täglich von 9 Uhr bis 16.15 Uhr angeboten. Insgesamt werden mehr als 300 Stunden Vorlesungen gehalten und 40 Stunden praktischer, überwiegend mikroskopischer Übungen ausgerichtet. Patienten mit tropentypischen Erkrankungen werden den Teilnehmern vorgestellt. Zum Selbststudium steht die deutsche Referenzbibliothek für tropenmedizinische Literatur zur Verfügung. 2007 wurden für die Kursteilnahme 455 Fortbildungspunkte durch die Ärztekammer Hamburg vergeben. Die Kurse der Jahre 2006 und 2007 fanden jeweils von April bis Juni statt. 2006 nahmen 47 Ärzte und Biologen an dem Kursus teil; 40 Teilnehmer erhielten das Diplom. 2007 erwarben 52 der 54 Teilnehmer das Diplom.

Faculty, Course On Tropical Medicine

Dozenten des Kurses für Tropenmedizin

Institute Faculty Hausdozenten

PD Dr. Norbert Brattig
Prof. Dr. Iris Bruchhaus
Prof. Dr. Dr. Dietrich W. Büttner
Prof. Dr. Gerd D. Burchard
Dr. Christian Drost
Dr. Frank Ebert
Dr. Stefan Ehrhardt
Dr. Jennifer Evans
Prof. Dr. Bernhard Fleischer
Prof. Dr. Rolf Garms
PD Dr. Stephan Günther
PD Dr. Volker Heussler
Prof. Dr. Rolf Horstmann
Dr. Helmut Jäger
Dr. Robin Kobbe
Dr. Stefanie Kramme
Dr. Andreas Krüger
Dr. Ute Lippert
Dr. Jens Matten
PD Dr. Jürgen May
Prof. Dr. Christian G. Meyer
Prof. Dr. Paul Racz
Dr. Stefan Schmiedel
Prof. Dr. Herbert Schmitz
Prof. Dr. Justus Schottelius
Dr. Michael Schreiber
Dr. Hinrich Sudeck
Prof. Dr. Egbert Tannich
Dr. Klara Tenner-Racz
Dr. Christian Timmann

Guest faculty Auswärtige Dozenten

- Angela Bähr, MPH, Gesellschaft für Technische Zusammenarbeit (GTZ), Eschborn
- Beate Balliel, M.A., Hamburg
- Prof. Dr. Xaver Baur, Hamburg Port Health Center, Zentrum für Hafен-/Flughafenärztliche Dienste und Schifffahrtsmedizin, Hamburg
- Dr. Matthias Brockstedt, Berlin
- Dr. Christoph Dehnert, Medizinische Klinik und Poliklinik, Universität Heidelberg
- Dr. Alois Dörlemann, Health Focus GmbH, Potsdam
- Dr. Karl-Peter Faesecke, Hyperbaric Training Center, Hamburg
- Dr. Thomas Fenner, Hamburg
- Dr. Marcellus Fischer, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
- Dr. Frank Haamann, Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Hamburg
- Dr. Thomas Harbaum, Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
- Dr. Gertrud Helling-Giese, Ärztlicher Dienst des Deutschen Entwicklungsdienstes (DED), Bonn
- Prof. Dr. Achim Hörauf, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Parasitologie, Universitätsklinikum Bonn
- Dr. Klaus Hoffmann, Zentrum für Psychiatrie, Landeskrankenhaus, Reicheau
- Prof. Dr. Volker Klauß, Augenklinik der Universität München
- Dr. jur. Bernd Koch, Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie, Köln
- Prof. Dr. Michael Krawinkel, Institut für Ernährungswissenschaft, Gießen
- Prof. Dr. Ansgar Lohse, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Dr. Philipp Langenscheidt, Hufeland-Klinik, Weimar
- Prof. Dr. Michael Leichsenring, Universitäts-Kinderklinik Ulm
- Prof. Dr. Thomas Löscher, Abteilung für Infektions- und Tropenmedizin, Universität München
- Prof. Dr. Dieter Mebs, Institut für Rechtsmedizin, Frankfurt
- Silvia Miksch, Missionsärztliches Institut, Würzburg
- Dr. Henning Mothes, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Klinikum der Universität Jena
- Dr. Martin Müller, Zentralinstitut der Bundeswehr Kiel, Berlin
- Dr. Clemens Ochel, Missionsärztliches Institut, Würzburg
- Dr. Harald Ohliger, Chirurgische Universitätsklinik, Zürich

- Prof. Dr. Utz Reichard, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinik Göttingen
- Dr. Sabine Rüscher-Gerdes, Forschungszentrum Borstel
- Prof. Dr. Genevieve Scarisbrick, Oberzell
- Dr. Johannes Schäfer, Tropenklinik, Paul-Lechler-Krankenhaus, Tübingen
- Salvatore Schmidt, Bundeswehrkrankenhaus Berlin
- Prof. Dr. Erich Schmutzhard, Universitätsklinik für Neurologie, Innsbruck
- PD Dr. Walter Sigge, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck
- PD Dr. August Stich, Missionsärztliche Klinik, Würzburg
- Dr. Tankred Stöbe, Ärzte ohne Grenzen, Berlin
- PD Dr. Jan van Lunzen, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
- Dr. Matthias von Müllmann, Medizinischer Dienst der Lufthansa AG, Frankfurt
- Dr. Gunther von Laer, Auswärtiges Amt/ Gesundheitsdienst, Berlin
- Dr. med. Klaus J. Volkmer, Centrum für Reisemedizin, Düsseldorf
- Prof. Dr. Sawko Wassilew, Klinik für Dermatologie, Krefeld
- Dr. Enno Winkler, Auswärtiges Amt/ Gesundheitsdienst, Berlin

05. - 16. Februar 2007

„Medizin in den Tropen“ Kurs für medizinisches Fachpersonal

Der Kurs vermittelt grundlegende Kenntnisse auf dem Gebiet der Tropenmedizin und widmet sich den Themen Public Health und Gesundheitsmanagement in den Tropen.

Zielgruppen:

Medizinisches Fachpersonal (Pflegepersonal, MTAs, Hebammen, Gesundheitswirte etc.), das sich auf eine berufliche Tätigkeit in den Tropen und Subtropen vorbereitet; darüber hinaus medizinisches Fachpersonal, das Kenntnisse auf dem Gebiet der Tropenmedizin erwerben bzw. vertiefen möchte.

Kursinhalte

- Tropische Krankheitslehre
Malaria, Lepra, Tuberkulose, Schistosomiasis und andere Wurmerkrankungen, virale Infektionen, Insekten als Krankheitsüberträger, Fehl- und Mangelernährung, Weltseuchenlage u.a.
- Allgemeinmedizinische Aspekte
Geburtshilfe/Gynäkologie, Familienplanung, STD, HIV, Pädiatrie, Dermatologie, Impfungen, Epidemiologie u.a.
- Klinische Untersuchungen und Labortechniken, Mikroskopieren
- Medizin- und Gesundheitssysteme im soziokulturellen Vergleich
- Interkulturelle Kompetenz
- Krankenpflege in den Tropen
- Auslandseinsätze
- Organisationen der internationalen Zusammenarbeit stellen sich vor
- Informationssysteme
- Literatur-/Internetrecherche



Kursteilnehmerinnen und -teilnehmer des Kurses „Medizin in den Tropen“ 2007
Participants of the Course on Tropical Medicine for medical professionals 2007

(Foto: Klaus Jürries)
(Photo: Klaus Jürries)

Courses for physicians and professionals

Fortbildungsveranstaltungen für Mediziner und Fachpersonal

2006

17. und 18. Februar 2006

Tag der Reisegesundheit
Ganztägige ärztliche Fortbildung

03. April bis 30. Juni 2006

Diplomkursus Tropenmedizin (s. auch Seiten 132 ff.).

Mai 2006

Seminar über Biogefahren im Rahmen des Bioschutz-Seminars der Landesfeuerwehrschule Hamburg

24. August 2006

Seminar über Biogefahren im Rahmen des BIOCHEM-Seminars der Bundespolizeiakademie

01. November 2006

Seminar über Biogefahren im Rahmen des Desinfektorenlehrgangs der Landesfeuerwehrschule Hamburg

06. Dezember 2006

„Forum Infektiologie“, Fortbildungsveranstaltung für Ärzte

2007

05. - 16. Februar 2007

„Medizin in den Tropen“
Kurs für medizinisches Fachpersonal

16. und 17. Februar 2007

Tag der Reisegesundheit
Ganztägige ärztliche Fortbildung

02. April bis 29. Juni 2007

Diplomkursus Tropenmedizin (s. auch Seiten 134 ff.).

19. April 2007

Seminar über Biogefahren im Rahmen des Bioschutz-Seminars der Landesfeuerwehrschule Hamburg

10. Mai 2007

Seminar über Biogefahren im Rahmen des BIOCHEM-Seminars der Bundespolizeiakademie

17. Oktober 2007

Praxisseminar „Parasiten im Blut – Schwerpunkt Malaria“ für MTA der Fachrichtung Laboratoriumsmedizin

21. November 2007

Seminar über Biogefahren im Rahmen des Desinfektorenlehrgangs der Landesfeuerwehrschule Hamburg

05. Dezember 2007

„Forum Infektiologie“, Fortbildungsveranstaltung für Ärzte



Lectures and Seminars of the BNI at the University of Hamburg Lehrveranstaltungen des BNI an der Universität Hamburg

FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

| | SS | WS | Nr im Vorlesungsverz. |
|---|----|----|-----------------------|
| Einführung in die Tropenmedizin/ Grundlagen der Tropenmedizin Vorlesung, 1st. <i>Rolf Horstmann, Christian Timmann, Jürgen May</i> | X | X | 04.611 |
| Grundlagen der Infektionsepidemiologie 1 st. <i>Jürgen May, Christian Meyer, Christian Timmann</i> | X | X | 04.612 |
| Einführung in die genetische Epidemiologie der Tropenkrankheiten 1st. <i>Rolf Horstmann, Christian Meyer, Jürgen May</i> | X | X | 04.615 |
| Seminar über aktuelle Probleme in der Virologie 1 st. <i>Herbert Schmitz und MitarbeiterInnen</i> | X | X | 04.613 |
| Klinik der Tropenmedizin mit Patientenvorstellung 1 st. <i>Gerd Burchard, Hinrich Sudeck, Christian Meyer</i> | X | X | 04.616 |
| Immunologische Aspekte der Erreger-Wirtsbeziehungen bei Infektionskrankheiten 2 st. <i>Paul Racz, Klara Tenner-Racz</i> | X | X | 04.617 |
| Tropische Viren: Klinik, Diagnostik, Pathogenese und Molekularbiologie 2 st. <i>Stephan Günther, Christian Drosten, Michael Schreiber, Marcus Panning, Herbert Schmitz</i> | X | X | 04.618 |
| Einführung in die molekulare Parasitologie 2 st. <i>Egbert Tannich und MitarbeiterInnen</i> | X | X | 04.619 |
| Biologie und Diagnostik humanpathogener Parasiten 2 st. <i>Egbert Tannich und MitarbeiterInnen</i> | X | X | 04.620 |
| Aktuelle Ergebnisse der parasitologischen Grundlagenforschung, Seminar; 2 st. <i>Egbert Tannich und MitarbeiterInnen</i> | X | X | 04.621 |
| Zelluläre und Molekulare Immunologie 2 st. <i>Bernhard Fleischer und MitarbeiterInnen</i> | X | X | 04.827 |
| Seminar Immunologie für Mediziner nach neuer Approbationsordnung 1 st. <i>Bernhard Fleischer, Friedrich Haag, Thorsten Krieger, Friedrich Nolte</i> | X | X | 41.030 |
| Immunologisches Praktikum 14 tg., n.V. <i>Bernhard Fleischer und MitarbeiterInnen</i> | X | X | 04.831 |
| Mechanismen der Signaltransduktion und Regulation der Genexpression in Eukaryoten (Seminar) 2 st. <i>Martin Wiese, Volker Heussler</i> | X | X | 04.826 |
| Infektionsimmunologisches Kolloquium 2st. <i>Uwe Ritter</i> | | X | |

| | SS | WS | Nr im Vorlesungsverz. |
|---|----|----|-----------------------|
| Wahlfach Tropenmedizin 12wöchig (ganztägig) <i>Dozenten des BNI</i> | X | X | |

Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften

| Department Biologie | SS | WS | Nr im Vorlesungsverz. |
|--|-----|-----|-----------------------|
| Molekulare Parasitologie (Seminar) 2 st. <i>Rolf D. Walter,</i> | X | --- | 14.437 |
| Einführung in die Protozoologie (unter Berücksichtigung frei lebender und parasitischer Protozoen sowie Einzeller als Krankheitserregern bei Mensch und Tier mit praktischen Übungen) Vorlesung, 2 st. <i>Justus Schottelius</i> | X | --- | 14.425 |
| Spezielle Protozoologie: Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger bei Mensch und Tier mit aktuellem Stand der protozoologischen Forschung (mit mikroskopischen Übungen) 2 st. <i>Justus Schottelius</i> | --- | X | 14.428 |
| Molekulargenetisches Praktikum: Von der DNA zur Enzymaktivität 10 tg. n.V. <i>Iris Bruchhaus, Volker Heussler</i> | X | -- | 14.128 |
| Methoden der Zell- und Molekularbiologie am Beispiel parasitischer Organismen 14tg. (ganztags) <i>Iris Bruchhaus*, Volker Heussler</i> | -- | X | 14.459 |
| Molekularbiologische und proteinbiochemische Analysen am humanen Malariaerreger <i>Plasmodium falciparum</i> Blockpraktikum, 14t. (6st.) <i>Carsten Wrenger, Ingrid Müller, Rolf Walter</i> | X | --- | 14.480 |

| Department Chemie | SS | WS | Nr im Vorlesungsverz. |
|---|-----|-----|-----------------------|
| Biochemische Analytik für Studenten der Biochemie, Biologie und Chemie Vorlesung, 2 st. <i>Joachim Clos, Martin Wiese und andere Dozenten der Biochemie</i> | X | --- | 00.471 |
| Molekularbiologie I für Studenten der Biochemie, Biologie und Chemie Vorlesung, 1 st. <i>Joachim Clos, Thomas Kruppa</i> | --- | X | 00.474 |

Andere Lehrveranstaltungen

Bachelor-Studiengang Rescue Engineering der Hochschule für angewandte Wissenschaften und der Landesfeuerwehrschule Hamburg

| | WS 2006/2007 | WS 2007/2008 |
|---|-----------------|-----------------|
| Hygienepraktikum ganztägig Bernhard Fleischer, Stefanie Kramme und andere DozentInnen des BNI | X | X |

Wahlfach Tropen- und Reisemedizin

für Studierende der Medizin der Universität Hamburg

Tutoren

Klinische Tropenmedizin: Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard (Bernhard-Nocht-Klinik, UKE)
Theoretische Tropenmedizin: Prof. Dr. Egbert Tannich (BNI)

Inhalt

Studierende, die ein besonderes Interesse an der Tropen- und Reisemedizin zeigen, sollen durch Angebot des Wahlfaches die Möglichkeit erhalten, einen Schwerpunkt in ihrer Ausbildung zu setzen. Der Wahlfachblock wird zweimal pro Jahr angeboten (1. und 2. Trimester). Obergrenze sind 6 Studenten pro Block. Die Studenten rotieren in 12 Wochen täglich von 8.00 bis 13.00 Uhr durch folgende Bereiche (in Klammern die Zeit in Wochen):

- allgemeine Krankenstation (2)
- tropenmedizinische Ambulanz und Impfsprechstunde (2)
- HIV-Ambulanz (2)
- reisemedizinisches Zentrum (1)
- parasitologisches Labor (2)
- virologisch-serologisches Labor (1)

Während zwei Wochen ist die Zeit von 8.00 Uhr bis 13.00 Uhr reserviert für Selbststudien sowie für die Vorbereitung einer Themenarbeit. Nachmittags werden für alle Studenten gemeinsam Seminare durchgeführt.

Seminar Theoretische Tropenmedizin

E. Tannich: Einführung in die Parasitologie - Mikro- und Makroparasiten
A. Krüger: Insekten als Krankheitsüberträger
R. Horstmann: Mechanismen der Organschädigung bei der Malaria
R. Horstmann: Angeborener und erworbener Schutz vor Malaria
C. Timmann: Genetisch bedingte Fiebersyndrome
R. Walter: Medikamentenresistenz
E. Tannich: Direkter und indirekter Parasitennachweis
B. Fleischer: Besonderheiten der Filariosen
B. Ebert: Berufsbilder in der Tropenmedizin
S. Günther: Lassa, Ebola und andere Tropenviren
B. Fleischer: Probleme der Impfstoffentwicklung

Seminar Problemorientierte klinische Tropenmedizin

G.D. Burchard: Einführung in die Klinische Tropenmedizin
S. Schmiedel: Abszesse
S. Ehrhardt: Differenzialdiagnose der Splenomegalie
S. Ehrhardt: Differenzialdiagnose der Eosinophilie
G.D. Burchard: Differenzialdiagnose der Hepatopathie
M. Fischer: Differenzialdiagnose von Exanthenen nach Tropenaufenthalt
S. Schmiedel: Differenzialdiagnose pulmonaler Infiltrate
S. Ehrhardt: Anämie in den Tropen
G.D. Burchard: Differenzialdiagnose Fieber
J. Cramer: Reisediarrhoe
S. Jordan: Besonderheiten der HIV-Infektion in den Tropen

Seminar Reisemedizin und Public Health

H. Jäger: Einführung in die Reisemedizin
B. Ebert: Seuchen und Risikokommunikation
H. Hagen: Tropenmedizin und Bundeswehreinräte
S. Schmiedel: Reiseimpfungen
S. Ehrhardt: Malaria-Prophylaxe
D. Wichmann Flugreisemedizin und Tauchmedizin
C.G. Meyer: „Extended Programme of Immunization in the Tropics“
J. May: John Snow und die Cholera in London, Teil 1
J. May: John Snow und die Cholera in London, Teil 2
J. May: Epidemiologie und Bekämpfung von HIV und Tb in den Tropen
J. May: Epidemiologie und Bekämpfung der Malaria

Sino-German Summer School: “NEW AND OLD EMERGING VIRAL INFECTION”

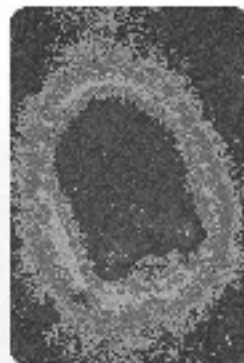
Shanghai, 18-30 September 2006

Topics

- epidemiology,
- clinical aspects and treatment,
- pathophysiology and immunology
- molecular biology
- vaccine development

Retroviruses

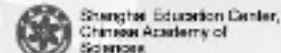
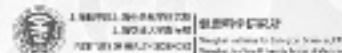
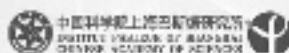
*Neurotropic
viruses*



*Respiratory
viruses*

*Viruses causing
hepatitis*

*Hemorrhagic
fever viruses*



Sponsors: DAAD, City Council of Hamburg, German General Consulate in Shanghai

For more information and application, please visit:

<http://www.shanghaipasteur.ac.cn>,

<http://www.ihs.ac.cn>

Seminar Programme

Seminarprogramm



Seminar Programme

Seminarprogramm

2006/2007

Prof. Dr. Christine Clayton

Zentrum für Molekulare Biologie, Heidelberg
“Unconventional control of gene expression in trypanosomes: mechanisms and roles in parasite survival” (16.01.06)

Dr. Faustin Kamena, Ph.D.

Laboratory of Organic Chemistry, ETH Zurich, Switzerland
„Glycosylphosphatidylinositol (GPI) as anti-toxin malaria vaccine candidate” (23.01.06)

Dr. Bruno Goncalo Douradinha Mateus

Instituto de Medicina Molecular, Lissabon, Portugal
“Plasmodium berghei p36p-sporozoites confer long-lasting protection and partial cross-species immunity” (14.02.06)

Dr. Dr. Helmut Haas

Forschungszentrum Borstel
„Immunmodulation durch helminthische Parasiten – ein Therapiekonzept mit Zukunft?“ (20.02.06)

Dr. Simon Fillatreau

Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin
„Regulation of CD4+ T cell responses by IL-10-producing B cells” (27.02.06)

Dr. Johan Neyts

Rega Institute for Medical Research, Leuven, Belgium
“Animal models for the study of therapy against flaviviruses and strategies to design highly selective inhibitors of flavi- and pestiviruses” (06.03.06)

Prof. Dr. Dr. André Gessner

Universität Erlangen
„Inflammation and immunity in experimental Lyme disease” (27.03.06)

Dr. Andreas Limmer

Universität Bonn
„Immune regulation by TLR-Ligands - the stimulatory and suppressive effect of CpG-DNA” (03.04.06)

PD Dr. Bernhard Hube

Robert-Koch-Institut, Berlin
„Infektionsassoziierte Genexpression von *Candida albicans*” (24.04.06)

Dr. Saurabh Mehandru

Aaron Diamond AIDS Research Center, Rockefeller University, New York, USA
“Exploring the role of the gastrointestinal tract in HIV-1 infection” (25.04.06)

Dr. Henk Stunnenberg

Radboud University, Nijmegen, The Netherlands
“Epigenetic regulation of transcription in *Plasmodium falciparum*” (15.05.06)

Daniel D. Pinschewer, M.D.

Institute of Experimental Immunology, University Hospital of Zurich, Switzerland
“A reverse genetic approach to the arenavirus immunobiology” (08.06.06)

Dr. Sven Rottenberg

Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam, The Netherlands
“Chemotherapy resistance of spontaneous mammary tumors in a mouse model for hereditary breast cancer” (12. 06.06)

Dr. Annett Schönemeyer

Glaxo SmithKline, Medicine Research Center, UK
“Toll-like Receptor 7: The Regulation of Anti-viral Immune Responses” (19.06.06)

Dr. Lynn Marie Birkholtz

University of Pretoria, South Africa
“Polyamines in *Plasmodium falciparum*: Filling the gaps” (03.07.06)

Dr. Kai Lüersen

Westfälische Wilhelms-Universität Münster
„The polyamine metabolism of *Caenorhabditis elegans* – a model for parasitic nematodes?“ (07.07.06)

Dr. Ayman Hussein

An-Najah National University, Nablus-Palestine
“A Distinct Family of non-neuronal acetylcholinesterases is secreted by parasitic worms” (17.07.06)

Dr. Markus Meißner

Universität Heidelberg
“Forward genetic screens in *Toxoplasma gondii*: Identification of the essentials for an obligate intracellular parasite?” (24.07.06)

Dr. Milan Fiala

UCLA School of Medicine, Los Angeles, USA
“Entry of HIV into the heart and brain cells – HIV ultimate frontier” (26.07.06)

Rev. Jon P. Kirby

Tamale Institute of Cross-Cultural Studies (TICCS), Ghana
“Divination and problem solving: Medical treatment and the African mentality” (28.07.06)

Prof. Alicia Ponte-Sucre

Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg
„Identification and characterization of anti-leishmanial compounds, target-oriented and natural-product-oriented approximations” (04.09.06)

Dr. Poonam Salotra

Institute of Pathology (ICMR), Safdarjung Hospital Campus, New Delhi, India
“Visceral leishmaniasis in India - challenges and prospects” (18.09.06)

Prof. David G. Russell

Cornell University, Ithaca, New York, USA
“Mycobacterium tuberculosis: Life in the phagosome” (09.10.06)

Dr. Franco Falcone

The Pharmacy School, Nottingham, UK
“New insights into the molecular properties of IPSE, a unique glycoprotein expressed by Schistosoma mansoni eggs” (30.10.06)

Prof. Norbert H. Brockmeyer

St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum
„Analkarzinom bei HIV-infizierten Patienten“ (30.10.06)

Dr. St Patrick Reid

Mount Sinai School of Medicine, New York, USA
“Characterization and analysis of Interferon antagonist proteins encoded by Ebola and Lassa virus” (02.11.06)

Dr. Heinz Schwarz

Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen
„Why electron microscopy in the era of proteomics, PCR and confocal microscopy?” (06.11.06)

Prof. Bing Sun

Pasteur Institut, Shanghai, China
“SARS” (08.11.06)

Prof. Martin Aepfelbacher

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
„Role of Rho GTPases and actin in bacteria cell interaction” (13.11.06)

Prof. Markus Glatzel

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neuropathologie
“Transmissible and non-transmissible conformational dementias” (21.11.06)

Dr. Elisabeth Calvet

Museum National d’Histoire Naturelle, Paris, France
“Ecoepidemiology of Lassa fever in Guinea” (23.11.06)

Dr. rer.nat. Heinz Hohenberg

Heinrich-Pette-Institut für Experimentelle Virologie und Immunologie an der Universität Hamburg
“Systemic Electron Microscopy: Preservation of the in vivo information of cells and tissues?” (04.12.06)

Dr. Hans-J. Menzel

Der Hamburgische Datenschutzbeauftragte
„Datenschutz im BNI“ (12.12.06)

Dr. Rebecca Stanway

Imperial College, London, UK
“A surface proteome of the malaria ookinete” (25.01.07)

Professor Manfred Dietrich

„Emerging and re-emerging infectious diseases” (25.01.07)

Dr. Hinrich Habeck

Ascenion GmbH
„Patente und Arbeitnehmererfindungen“ (29.01.07)

Florian Winau

Max Planck Institut für Infektionsbiologie, Berlin
„Presenting Ito cells“ (05.02.07)

Prof. Dr. Roland Martin

Zentrum für Molekulare Neurobiologie (ZMNH), Hamburg
„Autoreactive T cells in multiple sclerosis“ (06.02.07)

Dr. Sabine Specht

Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie, Universität Bonn
“Bad guys or good guys: Do helminths promote or prevent malaria in Plasmodium berghei infection?” (20.02.07)

Dr. Wiebke Hansen

Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
“Molecular and functional characterization of regulatory T cells” (26.02.07)

Dr. Otto Berninghausen

Imperial College, London, UK
„Correlative light and electron microscopy (CLEM)“ (01.03.07)

Prof. Herwig Leirs

University Antwerp, Belgium
„Predictive thresholds of plague in Kazakhstan: Population ecology of an infection in rodents“ (08.03.07)

PD Dr. Norbert Tautz

Justus-Liebig-Universität, Gießen
“Molecular mechanisms of RNA virus persistence – crucial role for a cellular chaperone” (13.03.07)

Dr. Christina Deschermeier

Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg
„Identification of new components of the GAGAB receptor complex by beta-lactamase interaction cloning (BLIC)” (03.04.07)

Dr. Jude Przyborski

Universität Marburg
„Into the great wide open: Recent progress in our understanding of protein trafficking pathways in the malaria infected erythrocyte“ (17.04.07)

Dr. Dunja Bruder

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
„Induction of regulatory T cells to tissue specific self antigen“ (24.04.07)

Dr. Pushkar Sharma

National Institute of Immunology, Neu Delhi, India
„Dissection of cell signalling pathways in the malaria parasite“ (08.05.07)

Prof. Kenjiro Wake, MD

Tokyo Medical and Dental University, Japan
“Structures and functions of sinusoidal cells in the liver” (31.05.07)

Dr. Stephanie Ramboarina

Imperial College, London, UK
“Fap1 of *Streptococcus parasanguis*: Structural insights into a unique Gram-positive pathogenic bacteria adhesion” (05.06.07)

Dr. rer. nat. Sandra Eßbauer

Ludwig-Maximilians-Universität München
„Hantaviruses in Germany: new aspects of infection risk, epidemiology and diagnosis“ (07.06.07)

Prof. Dr. med. Frank T. Hufert

Georg-August-Universität, Göttingen
„Pathogenesis of the human Cytomegalovirus: A chance for vaccine development?“ (08.06.07)

Prof. Patrick Duffy, MD

University of Washington, USA
“Patterns and pathogenesis of disease during malaria“ (12.06.07)

Prof. David Friedman, MD

School of Medicine, University of Alabama, USA
“Presenting the worldwide communication and data collection network GeoSentinel“ (18.06.07)

Prof. Hernando del Portillo

University of Barcelona, Spain
“Variant surface proteins and the role of the spleen in reticulocyte-prone non-lethal malaria” (19.06.07)

Dr. Carsten Wiethe

Universität Erlangen
“NKT cells but not CD4 + CD25 + regulatory T cells determine tolerance induction by semi-mature dendritic cells” (19.06.07)

Dr. Marc Jacobsen

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin
„Identification of T cell biomarkers in tuberculosis“ (20.06.07)

Dr. Tilman Borggreffe

Max-Planck-Institut für Immunbiologie, Freiburg
„Gene regulation during blood cell development: what happens at GATA and Notch target genes?“ (26.06.07)

Dr. Jonas Schmidt-Chanasit

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt
„Diagnostik und Epidemiologie der Hantavirusinfektionen in Amerika und Eurasien“ (06.07.07)

Dr. Rachel Lundie

Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne, Australia
„Immune induction, immune suppression and immunopathology in a murine model of malaria“ (10.07.07)

Dr. Suman Dhar

Jawaharlal Nehru University, New Delhi, India
“DNA replication initiation: A journey from *Helicobacter pylori* to *Plasmodium falciparum*” (17.07.07)

Monica Schofield

EU-Büro – TuTech Innovation GmbH, Hamburg
„FP7: practical tips on participation and support offered to BNI researchers by the TuTech EU office“ (19.07.07)

Dr. Pavel Dolezal

Department of Biochemistry, University of Melbourne,
Australia
„The protein import into the mitosomes and
hydrogenosomes of parasitic protists“ (24.07.07)

Dr. Lukas Flatz

Institute of Experimental Immunology, University
Hospital of Zurich, Switzerland
“Arenaviren: Strategie gegen Antikörper-
Neutralisation” (21.08.07)

Dr. rer. nat. Susanne Deininger

Medical Research Council (MRC) Fajara, Gambia
„Switch on – switch off, up- and down – regulation
of the immune system during an infection (caused by
Gram-positive bacteria or Plasmodium falciparum)“
(27.08.07)

Dr. Matthias Marti

Harvard School of Public Health, Boston, USA
“Protein export from the malaria parasite to the
host erythrocyte: from mechanisms to applications”
(29.08.07)

**Dr. Barbara Ebert /BNI und Dr. Hinrich Habeck /
Ascenion**

Fortbildung Technologietransfer:
„Strategien zur Verwertung wissenschaftlicher
Ergebnisse aus dem Themenfeld vernachlässigte
Krankheiten“ (04.09.07)

Prof. Henning Ulrich

Instituto de Quimica, University of Sao Paulo, Brazil
“Aptamers as Inhibitors of Receptor-ligand Interactions
implicated in disease” (11.09.07)

Dr. Michael Ramharter

Division Infectious Diseases and Tropical Medicine,
Medical University of Vienna, Austria
“Phase II safety, tolerability and pharmacokinetic stud-
ies in pediatric patients suffering from uncomplicated
falciparum malaria” (25.09.07)

Dr. Iris Hunger

Carl Friedrich von Weizsäcker-Zentrum für Natur-
wissenschaft und Friedensforschung, Hamburg
„Die Lebenswissenschaften in der Verantwortung
– Bedrohung durch Biowaffen, kritische Aspekte der
B-Schutz-Forschung und das „Dual-Use“-Problem in
der zivilen Forschung“ (30.10.07)

Dr. Ronald Koop

Caliper LifeScience GmbH, Rüsselsheim
“*In vivo* biophotonic imaging – general concept,
applications & new developments” (20.11.07)

Dr. Karsten Kretschmer

CRTD/DFG-Center for Regenerative Therapies, TU
Dresden
“Molecular and cellular aspects of T reg generation
and function” (11.12.07)

Dr. Markus Meißner

Hygiene-Institut, Universität Heidelberg
„From genome to phenome: characterisation of essen-
tial genes in apicomplexan parasites“ (18.12.07)

PD Dr. med. Frank P. Mockenhaupt

Institut für Tropenmedizin, Charité Universitätsmedizin,
Berlin
“Wirtsgenetik und Malaria: Beispiel alpha-Tha-
lassämie“ (19.12.07)

Symposia and Meetings



Symposia

24. März 2006

„Mykosen und Mykobakterien - in den Tropen und zu Hause“ Symposium für Tropendermatologie und Reisemedizin

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. Gerd Burchard (Klinische Abteilung BNI),

Dr. Dieter Reinel (Flottenarzt a.D., Konsiliarier für Dermatologie am Bernhard-Nocht-Institut)

Organisation:

Dr. Marcellus Fischer (Bundeswehrkrankenhaus Hamburg)

Christina Mann (BNI)

Programm

- *PD. Dr. Pietro Nennhoff (Laboratorium für Medizinische Mikrobiologie, Mölbis)*
„Hauterkrankungen durch Schimmelpilze“
- *Prof. Dr. Markus Ruhnke (Medizinische Klinik und Poliklinik 2, Charité Campus Berlin-Mitte)*
„Systemmykosen“
- *Prof. Dr. Isaak Effendy (Städtische Kliniken Bielefeld)*
„Chromomykose“
- *PD. Dr. Peter Mayser (Universitäts-Hautklinik Gießen)*
„Neues zu Malassezia“
- *Prof. Dr. Wilfried Schmeller (Hanse-Klinik GmbH Lübeck)*
„Mykosen bei Kindern in Afrika“
- *Prof. Dr. Hans-Jürgen Tietz (Institut für Pilzkrankheiten des Menschen, Berlin)*
„Importierte Mykosen aus den Tropen“
- *Prof. Dr. Gabriele Ginter-Hanselmayer (Universitäts-Hautklinik Graz)*
„Tinea capitis“
- *Prof. Dr. Eckart Haneke*
„Onychomykosen“
- *Dr. Marcellus Fischer (Bundeswehrkrankenhaus Hamburg)*
„Als Dermatologe im Tsunami-Hilfseinsatz“
- *Dr. Hinrich Sudeck (BNI)*
„Mykobakterien: atypisch untypisch?“
- *Dr. Roger Pradinaud (Ancien Service de Dermatologie, Centre hospitalier général de Cayenne, Guyane Française)*
„Mycobacterioses environnementales en Guyane Française“
- *Prof. Dr. Sinésio Talhari (Tropeninstitut Manaus, Brasilien)*
„Die tiefen Mykosen Südamerikas“

Das Symposium wurde ausgerichtet vom Bernhard-Nocht-Institut in Zusammenarbeit mit dem Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (Abteilung Dermatologie, Venerologie und Allergologie), dem Verein „Society for Dermatology in the Tropics e.V.“ und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Infektiologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT
FÜR TROPENMEDIZIN

Einladung zum wissenschaftlichen Programm im Rahmen des Sorter Stammtisch Treffens Norddeutschland

Mittwoch, den 27. September 2006

**Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin
Bernhard-Nocht-Straße 74
20359 Hamburg**

Hörsaal

11.00 Uhr Begrüßung

11:10 **„Core Facilities – Gestern und Heute“**
Dr. Jens Fleischer, BD Biosciences
European Technology Center, Basel

11:40 **„Phosflow – Messung von Kinasen in Einzelzellen“**
N.N., BD Biosciences
Scientific Support, Belgium

12:10 **„Aldehyd-Dehydrogenase-Aktivität – ein zuverlässiger
Marker für die Qualitätsbewertung der hämato-
poetischen Stammzelltransplantate“**
Dr. Boris Fehse, Knochenmarktransplantation
Uniklinikum Eppendorf, Hamburg

12:30 **„Zellcharakterisierung und Isolierung aus der
Bronchoalveolären Lavage“**
Dr. Frank Schaumann, Fraunhofer Institut für
Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover

Herzlich willkommen sind alle FACSAnwender des BNI, HPI, UKE und alle
interessierten Gäste!

Claudia Sander-Jülch, BNI Hamburg
Melanie Engel, UKE Hamburg
Arne Düsedau, HPI Hamburg
Jens Fleischer, BD Biosciences



**Arbeitskreis für
elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik
Programm zum 5. Labor-Meeting
am 15. Juni 2007**

| Zeit | Thema | Vortragende/r |
|-------------|---|--|
| 9:15 | Begrüßung | Prof. E. Tannich |
| 9:25 | Vorstellung des Instituts | Barbara Ebert |
| 9:45 | Einführung in das Labormeeing Pitfalls in der EM-Diagnostik | Hans Gelderblom (Chair) Berlin |
| 10:00 | IEM/Ans Körper | Christiane Linne-Jonas Arnsberg |
| 10:15 | Mycoplasmen /Negativ Staining | Kathrin Hoffmann Dresden |
| 10:30 | Freilebende Amöben als Vehikel für Infektionserreger | Bärbel Hauröder Koblenz |
| 10:45 | Pockenvirus beim Elefanten | Gudrun Wibbelt Berlin |
| 11:00 | Kaffeepause | |
| 11:30 | 2 Jahre Elektronenmikroskopie am CVUA Stuttgart Oder aller Anfang ist schwer.. | Marc Hoferer Stuttgart |
| 11:45 | Irrungen und Wirungen in der Virusdiagnostik. Happy End durch Synergie von Elektronenmikroskopie und molekularen Nachweisverfahren | Stefania Dalke, Christine Förster, Matthias König Gießen |
| 12:00 | Krank durch Baumwollratzen | Jan Becker Essen |
| 12:15 | Morphologische Charakterisierung atypischer Anthraxisolate afrikanischer Affen | Gudrun Holland Berlin |
| 12:30 | Mittagspause | |
| 13:45 | Arbeit im Hochsicherheitslabor | Dirk Plähn (FaSi) |
| 14:15 | Virus-Inaktivierung in der Erregerdiagnostik | Andreas Kurth Berlin |
| 14:30 | Qualitätsmanagement und Akkreditierung im Zentralen EM-Labor Regensburg | Heiko Siegmund, Beate Voll, Josef Schröder Regensburg |
| 15:00 | Hochdruckgefrierfixierung | Stephan Pfeiffer Kiel |
| 16:00 | Hafenrundfahrt | |

Meetings of Cooperative Scientific Projects Arbeitstreffen im Rahmen von Verbundprojekten

February 23rd to 24th, 2006

EU Consortium RiViGene

Genomic inventory, forensic markers and assessment of potential therapeutic and vaccine targets for viruses relevant in biological crime and terrorism

Coordination: Dr. Christian Drosten, BNI

May 29th-31st, 2006

EU Consortia TIP-VAC & DEC-VAC

Development of a dendritic cell targeted vaccine against AIDS (DEC-VAC)

Coordination: Prof. Dr. Klaus Überla, Ruhr-Universität Bochum

Explaining and Improving Efficacy of Targeted Immunodeficiency Virus-like Particle Vaccines against AIDS (TIP-VAC)

Coordination: Prof. Dr. Klaus Überla, Ruhr-Universität Bochum

neu

November 13th/14th, 2008

EU Consortia VHF/Variola PCR and Euronet P4

European Network of P4 Laboratories (EURONET-P4), funded by DG SANCO

Coordination: Giuseppe Ippolito, Istituto Nazionale Malattie Infettive, Rome, Italy

“Development and commercial production of standardized PCR-assays for detection of hemorrhagic fever viruses and variola virus and their implementation in the diagnostic service of EU P4 laboratories”

(VHF/ Variola PCR), funded by DG Research/6th Framework Programme

Coordination: PD Dr. Stephan Günther, Department of Virology, BNI

October 26th, 2007

5. Sitzung Projektbegleitende Arbeitsgruppe „Pilotprojekt B-Task Force Hamburg“

Partner: Bernhard Nocht-Institut, Feuerwehr Hamburg

Staff activities

Aktivitäten der Mitarbeiter



Staff activities

PD Dr. Norbert Brattig

Tropical Medicine Section

Editorial Activities

Editor, Acta Tropica (since 2007)

Editorial Board, The Open Tropical Medicine Journal (since 2007)

Editorial Board, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine (since 2007)

Invited Speaker

University of Tübingen (06/2006)

17th Symposium of the Egyptian German Society of Zoology, Dresden (07/2007)

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Dr. Minka Breloer

Medical Microbiology Section

Head, Research Group Helminth Immunology

Invited Speaker

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (04/2006)

Norddeutsche Immunologen Tagung, Forschungszentrum Borstel (11/2006)

37th Annual Meeting of the German Society of Immunology, Heidelberg (09/2007)

1st German Meeting on Immune Regulation, Akademie Berlin-Schmöckwitz (06/2007)

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Other

Fachimmunologin DGfI (2007)

Prof. Dr. Iris Bruchhaus

Parasitology Section

Ombudsman BNI

Awards

Verleihung der akademischen Bezeichnung „Professorin“ laut §17 Hamburgisches Hochschulgesetz (2007)

Invited Speaker

Universität Kiel (01/2006)

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Prof. Dr. Gerd-Dieter Burchard

Tropical Medicine Section

Head, Clinical Research Group (associated)

Leiter, Bernhard-Nocht-Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Invited speaker

Marburger Tag der Impf- und Reisemedizin (02/2006)

Forum Reisen und Gesundheit, Internationale Tourismus-Börse, Berlin (03/2006)

Informationsveranstaltung zur Influenzapandemieplanung in Hamburg (03/2006)

Tübinger Tag der Impf- und Reisemedizin (03/2006)

Gastroenterologisch-hepatologischer Arbeitskreis Essen-Ruhr (03/2006)

Fliegerarztlehrgang der Lufthansa (03/2006)

Verwaltungs-Berufsgenossenschaft für Betriebsärzte

Impfakademie, Jahreskongress Pädiatrie (05/2006)

Hamburger Akademiekurs Innere Medizin (05/2006)

Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V. (05/2006)

130. Sitzung des Gesundheitsausschuss des Deutschen Städtetages, Marktredwitz (05/2006)

Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (05/2006)

Transplantationszentrum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (06/2006)

Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (07/2006)

Berliner-Tag der Reise- und Impfmedizin (09/2006)

22. Kongress für Infektiologie, Tropenmedizin und Impfwesen (09/2006)

Medizinische Hochschule Hannover (10/2006)

Medica, Düsseldorf (10/2006)
 Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (11/2006)
 Forum Infektiologie, Hamburg (12/2006)
 Hamburger Arbeitskreis Umweltschutz im Krankenhaus (12/2006)
 Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck - Impf- und Reisemedizinische Fortbildung (02/2007)
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Fortbildung der Intensivmediziner (02/2007)
 Laborgemeinschaft Hamburg. Forum im Ärztehaus (02/2007)
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Kurs für Hygienebeauftragte (02/2007)
 6. Forum Impf- und Reisemedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (03/2007)
 9. Forum Impf- und Reisemedizin, Medizinische Hochschule Hannover (03/2007)
 Fortbildungsveranstaltung Krankenhaus Reinbek – St. Adolf-Stift (03/2007)
 Missionsärztliches Institut Würzburg - Migrantenworkshop (03/2007)
 Zentralinstitut für Arbeitsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (04/2007)
 Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V. (VdSO), Bereichsgruppe Niedersachsen-Hannover (04/2007)
 10. Tübinger Tag der Impf- und Reisemedizin (04/2007)
 XII. Symposium Reise- und Impfmedizin 2007, Auswärtiges Amt Berlin (04/2007)
 Hamburger Akademiekurs Innere Medizin (05/2007)
 10th Conference of the International Society of Travel Medicine, Vancouver, Kanada (05/2007)
 Qualitätszirkel Gynäkologie Hamburg (05/2007)
 Fortbildung der Ärztekammer Nordrhein, Duisburg (05/2007)
 Tagung der Medizinischen Dienste der Lufthansa, Hamburg (06/2007)
 Deutsche Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie e.V., Großkommandeur-Tagung des Sanitätskommandos 1 (07/2007)
 4. Arbeitsmedizinisches Sommersymposium 2007 der Impfkademie von GlaxoSmithKline, Erfurt (07/2007)
 23. Kongress für Infektiologie, Tropenmedizin und Impfwesen, Bayerische Gesellschaft für Immun-, Tropenmedizin und Impfwesen e.V., München (09/2007)
 Fortbildung der Ärztekammer Bremen (10/2007)
 2. Workshop „Interne Schadensereignisse“ der Alarmplan-Verantwortlichen der Hamburger Krankenhäuser, Hamburg (10/2007)
 Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam (11/2007)
 Berliner Tag der Impf- und Reisemedizin (11/2007)
 Seminar „Tropen- und Reisemedizin“, MEDICA Kongressprogramm, Düsseldorf (11/2007)
 Dritte arbeitsmedizinische Fortbildungstage „Ruhr“ in der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund (11/2007)
 16. Forum ZMZ im Gesundheitswesen des Bundesamtes für Bevölkerungsschutz und Katastrophenhilfe und der Deutschen Gesellschaft für Wehrmedizin und Wehrpharmazie, Bad Neuenahr (11/2007)
 Medizinisch Naturwissenschaftliche Gesellschaft Wuppertal (11/2007)
 Forum Infektiologie, Hamburg (12/2007)
 Kursus der klinischen Hepatologie, Hamburg (12/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Ausschuss „Reisemedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (seit 1993)
 Koordinator, Ausschuss „Leitlinienentwicklung“ der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (seit 1997)
 Arbeitskreis Infektiologie im Bund Deutscher Internisten (seit 2003)
 Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Akademie für Flug- und Reisemedizin (seit 1997)
 Wissenschaftlicher Beirat Forum Reisen und Medizin e.V. (seit 2001)
 Außerordentliches Mitglied, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (seit 1994)
 Ständige Arbeitsgemeinschaft der Kompetenz- und Behandlungszentren – StAKoB (seit 2003)

Editorial Activities

Associate Editor, Journal of Travel Medicine (since 2003)

Offices and Posts

Vorsitzender, Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (seit 2005)

Organizer and Chairman

Chairman, 112. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, Wiesbaden (04/2006)
 Chairman, 99. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Tübingen (03/2006)
 Wissenschaftliche Leitung und Organisationskomitee, 100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Berlin (09/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine
Sanitätsdienst der Bundeswehr

Prof. Dr. Dr. Dietrich Büttner

Medical Microbiology Section

Awards

Ehrenmitglied, Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (2007)

PD Dr. Joachim Clos

Parasitology Section

Head, Research Group Leishmaniasis I

Invited Speaker

Hellenic Pasteur Institute, Athens, Greece (05/2006)

Institut Pasteur, Paris, France (05/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Hamburger Kommission für Fragen der Gentechnik (since 2003)

Teaching

University of Hamburg, Department of Chemistry

Dr. Jacob Cramer

Tropical Medicine Section

Invited Speaker

Tropeninstitut Tübingen (11/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine
Landesfeuerwehrschule Hamburg

Dr. Christian Drost

Medical Microbiology Section

Head, Research Group Clinical Virology (associated since 05/2007)

Invited Speaker

16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ECCMID, Nice, France (03/2006)

Universität Gießen (06/2006)

Universität Hannover (06/2006)

Hamburger Kommission für Fragen der Gentechnik (07/2006)

Universität Genf, Schweiz (09/2006)

Institut Pasteur of Shanghai, China (09/2006)

Annual Meeting of the Asia Pacific Society for Clinical Virology (11/2006)

European Centre for Disease Control (01/2007)

17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ECCMID (03/2007)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (14/04/2007)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden (16/04/2007)

WHO-Meeting “Towards sustainable Health”, Bonn (05/2007)

Internationales Symposium Reise- und Flugmedizin Köln (09/2007)

DFG-Kolloquium „SARS-Forschung“, Marburg (11/2007)

Klinisch-Mikrobiologisches Symposium Berlin (11/2007)

Universität Köln (02/2007)

Ärztefortbildung München (03/2007)

Betriebsärztlicher Dienst der Dt. Telekom, Bonn (03/2007)

Auswärtiges Amt, Berlin (04/2007)

Ärztefortbildung Berlin (05/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Leiter, Kommission Virussicherheit der Deutschen Gesellschaft für Virologie (seit 2006)

Wissenschaftlicher Beirat, Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (seit 2005)

Mitglied, Arbeitskreis Blut (Expertengremium nach § 24 Transfusionsgesetz) am Robert-Koch-Institut, Berlin (seit 2006)

Elected member, Scientific Board of the European Network for Diagnostics of „Imported“ Viral Diseases, ENIVD (since 2006)

Organizer and Chairman

Congress secretary and chairman, European Conference on Virology, Budapest Hungary (10/2006)
 Scientific committee and chairman, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie, München (03/2006)
 Scientific committee and chairman, 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France (04/2006)
 Convenor, 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – ECCMID (03/2007)
 Chairman, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie (09/2007)

Dr. Stephan Ehrhardt

Tropical Medicine Section

Invited Speaker

Bund Deutscher Internisten (03/2006)
 Ärztekammer Bad Segeberg (03/2006)
 Tropeninstitut Berlin (11/2006)
 Fortbildungsakademie der Ärztekammer Schleswig-Holstein (11/2006)
 Refresherkurs zur Facharztprüfung Innere Medizin, Bund Deutscher Internisten, Berlin (03/2007)
 Community Mechanism Induction Course 1, Akademie für Rettungsdienst und Gefahrenabwehr, Hamburg (09/2007)
 Community Mechanism Induction Course 2, Akademie für Rettungsdienst und Gefahrenabwehr, Hamburg (10/2007)
 Community Mechanism Induction Course 3, Akademie für Rettungsdienst und Gefahrenabwehr, Hamburg (10/2007)
 Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung der Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg (11/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine
 Landesfeuerwehrschule Hamburg

Dr. Petra Emmerich

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

Sanitätsakademie der Bundeswehr München (05/2007)
 Bundeswehrkrankenhaus Hamburg (12/2007)

Prof. Dr. Bernhard Fleischer

Medical Microbiology Section

Head, Department of Immunology
 Lehrstuhl (C4) für Immunologie/Tropenmedizin an der Universität Hamburg
 Direktor, Institute for Immunology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf

Editorial activities

Editor-in-chief, Medical Microbiology and Immunology
 Editor, Clinical and Developmental Immunology
 Editorial Advisory Board, Tropical Medicine and International Health
 Editorial Advisory Board, International Journal of Medical Microbiology
 Editorial Advisory Board, Asian Pacific Journal of Tropical Medicine
 Editorial Advisory Board, The Open Immunology Journal

Invited Speaker

Institut für Immunologie, Heidelberg (05/2006)
 Makerere University, Kampala, Uganda (09/2006)
 Institut Pasteur of Shanghai, China (11/2006)
 Plenary speaker, International Conference on Neglected Diseases, Brussels, Belgium (11/2006)
 Invited discussion partner, Afrika-Initiative, Deutsches Institut für Entwicklungspolitik, Bonn (05/2006)
 Invited discussion partner, Afrika-Initiative, Alexander-von-Humboldt-Stiftung, Bonn (06/2006)
 Humboldt Colloquium, Porto Alegre, Brazil (03/2007)
 Humboldt Colloquium, Santiago, Chile (03/2007)
 German Institute of Global and Area Studies, Hamburg (10/2007)
 Indian National Science Academy, Delhi, India (11/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Member, Scientific and Technical Advisory Committee, Unicef/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (since 2003)
 Member, National Academy of Sciences, Leopoldina (since 1993)
 Member, R&D Expert Group on countering the effects of biological and chemical terrorism, European Commission (since 2001)
 Reviewer, Strategic Awards Committee, Wellcome Trust, London (2007)
 Mitglied des Sachverständigenrates, Institut für Medizinische und Pharmazeutische Prüfungsfragen, Mainz (seit 1991)

Mitglied, Wissenschaftlicher Beirat, Robert-Koch-Institut, Berlin (seit 1999)

Mitglied, Wissenschaftlicher Beirat, Zentrum für Infektionskrankheiten, Universität Würzburg (seit 2001)

Mitglied des Kuratoriums, Werner-Otto-Stiftung Hamburg (seit 2003)

Mitglied des Auswahlausschusses, Georg-Forster-Programm der Humboldt-Stiftung (seit 2005)

Mitglied, Beirat der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (1992 - 2006)

Organizer and Chairman, Forum Innovative Therapies, Hamburg (2006)

Scientific Board and Chairman, Annual Meeting, German Society for Biochemistry and Molekular Biology, Hamburg (09/2007)

Delegations

Delegation des Senats der Freien und Hansestadt Hamburg, Arab Health, Dubai, Saudi Arabien (01/2007)

Delegation der Handelskammer Hamburg, Madagaskar (11/2007)

Delegation der Alexander von Humboldt Stiftung, Brasilien und Chile (03/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Prof. Dr. Rolf Garms

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

Workshop on criteria of vector elimination, WHO/African Programme for Onchocerciasis Control, Ouagadougou, Burkina Faso (05/2006)

Universität Wien, Österreich (07/2006)

XII. Symposium Reise- und Impfmedizin, Auswärtiges Amt, Berlin (04/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Temporary Advisor, WHO/African Programme for Onchocerciasis Control

Dr. Tim-Wolf Gilberger

Parasitology Section

Head, Research Group Malaria II

Emmy Noether Fellow, Deutsche Forschungsgemeinschaft

Invited Speaker

Actelion Pharmaceuticals, Basel, Schweiz (06/2006)

Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Netherlands (07/2007)

National Institute of Immunology, New Delhi, India (11/2007)

Special Centre for Molecular Medicine, Jawaharlal Nehru University, India (11/2007)

PD Dr. Stephan Günther

Medical Microbiology Section

Head, Department of Virology

Invited Speaker

Universität Göttingen (04/2006)

Universität Lübeck (09/2006)

Institut Pasteur of Shanghai, China (09/2006)

Charité Universitätsmedizin, Berlin (11/2006)

Universität Gießen (11/2006)

Joint Intercountry Workshop on Crimean Congo Hemorrhagic Fever, WHO, Istanbul, Turkey (11/2006)

European Conference on Biosecurity – Dual Use – Code of Conduct, Berlin (12/2006)

Christophe Mérieux Conference on Trends in Virology, Les Pensières/Veyrier-du-Lac, France (06/2007)

Workshop “Critical aspects fo Highly Infectious Diseases”, National Institute for Infectious Diseases (INMI)

“L. Spallanzani”, Rome, Italy (05/2007)

1st VIZIER Scientific & Industrial Conference, Marseille, France (04/2007)

Grantees Meeting of the Volkswagen Foundation’s Sub-Saharan Africa Initiative, Bamako, Mali (11/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Member, International Scientific Council of the BSL 4 laboratory “Laboratoire Jean Mérieux”, Lyon, France (since 2004)

Preparatory Innovation Workshop for the OECD High Level Forum on Infectious Diseases – Accelerating Neglected Diseases Drug Discovery”, OECD Headquarters, Paris, France (05/2007)

Expert Working Group on ECDC’s strategy for establishing and maintaining collaboration with laboratories in relation to outbreak response, European Centre for Disease Control (ECDC), Stockholm, Sweden (06/2007)

Expert Workshop “Genomic and Post-Genomic Research into Neglected Infectious Diseases”, European Commission, Brussels, Belgium (07/2007)

Expert Workshop “Research on Emerging Infectious Epidemics in FP7 – Strategy and Funding Priorities”, European

Commission, Brussels, Belgium (09/2007)

Reviewer, Canadian Contingency Plan for Viral Hemorrhagic Fevers and Other Related Diseases, Public Health Agency of Canada (12/2006)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

PD Dr. Volker Heussler

Parasitology Section

Head, Research Group Malaria I

Awards

Wissenschaftspreis für medizinische Grundlagenforschung der GlaxoSmithKline Stiftung (2007)

Editorial Activities

Editorial Board, Trends in Parasitology (since 2007)

Invited Speaker

Institut Pasteur, Paris, France (09/2006)

Leiden University, Netherlands (06/2006)

Universität Lübeck (05/2006)

Tropeninstitut Basel, Schweiz (05/2006)

Universität Konstanz (01/2006)

International Livestock Research Institute, Kenia (07/2006)

Universität Heidelberg (12/2006)

Institut für Mikrobiologie, UKE, Hamburg (12/2006)

3rd Annual BioMalPar Conference on Biology and Pathology of the Malaria Parasite, Heidelberg (04/2007)

National Institute for Medical Research, London, UK (05/2007)

4th Annual Workshop COST Action 857, Corsica, France (05/2007)

Max-von-Pettenkofer Institut, München (06/2007)

1st Three Countries Joint Meeting on Parasitology, Strasbourg, France (06/2007)

Congrès 2007 de la Fédération Réaumur des Sciences du Vivant, Grenoble, France (11/2007)

30. Arbeitstagung der Norddeutschen Immunologen, Borstel (11/2007)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Göttingen (10/2007)

COST 857 action workshop, London, UK (12/2007)

Organizer and Chairman

Chairman, 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Parasitologie, Wien, Österreich (02/2006)

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Prof. Dr. Rolf Horstmann

Tropical Medicine Section

Head, Department of Molecular Medicine

Lehrstuhl (C4) für Tropenmedizin and der Universität Hamburg

Invited Speaker

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Tübingen (03/2006)

Jahrestagung der Gesellschaft für Reisemedizin, Münster (09/2006)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg (10/2006)

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Wiesbaden (10/2006)

100. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Berlin (09/2007)

Conference on Severe Malaria: Pathogenesis and Intervention Strategies, New York Academy of Sciences and Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden (06/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Arbeitsgruppe Molekulare Medizin, Telematik-Plattform des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, Berlin (since 2006)

Organizer and Chairman

Chairman, 99. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (DTG), Tübingen (03/2006)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Dr. Thomas Jacobs

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

Czech Academy of Sciences, Prague, CZ (09/2006)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (10/2006)
Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (12/2006)
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (06/2007)
Forschungszentrum Borstel (10/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Scientific Committee, „ATIP Jeunes Chercheurs“ Microbiology Programme, Centre National de la Recherche Scientifique, France

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Dr. Mo Q. Klinkert

Tropical Medicine Section

Invited Speaker

Alexander von Humboldt International School, Montreal, Canada (10/2006)
The Hebrew University of Jerusalem, Israel, Jerusalem (12/2006)
Dalhousie University, Halifax, Canada (10/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Chair, Scientific Committee, EDCTP Training Awards, Den Haag, The Netherlands (2006/2007)

Dr. Beate Kümmerer

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

Universität Marburg (06/2006)
The 2nd Jerusalem Symposium on Arthropod-Borne Viral Disease, Mitzpe Hayyim, Israel (06/2006)
3rd European Congress of Virology, Nürnberg (09/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

PD Dr. Hannelore Lotter

Parasitology Section

Habilitation (2006), Venia Legendi (2007)

Invited Speaker

Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin (09/2006)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Dr. Florian Marks

Tropical Medicine Section

Awards

Promotionspreis der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (09/2006)
Doktorandenpreis der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V. (06/2006)

PD Dr. Jürgen May

Tropical Medicine Section

Head, Research Group Infectious Disease Epidemiology

Editorial Activities

Editorial Board, Tropical Medicine and International Health (since 2006)

Invited Speaker

IPTi Consortium of the Bill & Melinda Gates Foundation, Maputo, Mozambique (3/2006)
2nd Earth Observation and Epidemiology Workshop, Frascati (Italy) (3/2006)
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Mainz (09/2006)
Meeting of the Technical Expert Group IPTi, WHO, Geneva, Switzerland (10/2007)
5. Herbsttagung der Sektion Antiparasitäre Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (11/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Data Safety Monitoring Board, Hôpital Albert Schweitzer, Lambaréné, Gabon (until 2006)

Data Monitoring Committee, Sanofi Synthelabo Recherche (since 2006)

Arbeitskreis Malaria-Therapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft (seit 2003)

Organizer and Chairman

Co-organizer and chairman, 3. Malariatreffen von Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit, Würzburg (10/2006)

Chairman, 5. Herbsttagung der Sektion Antiparasitäre Chemotherapie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (11/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Hamburg University of Applied Sciences, Faculty Life Sciences

Other

Zertifikat Epidemiologie der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) e.V., der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) e. V. und der Deutschen Region (DR-IBS) der Internationalen Biometrischen Gesellschaft (09/2007)

Prof. Christian G. Meyer

Tropical Medicine Section

Editorial Activities

Editorial Board, Tropical Medicine and International Health (since 2001)

Invited Speaker

MEDCongress Baden-Baden 2006

MEDICA, Düsseldorf (11/2006)

Tropenseminar, Medizinische Hochschule Hannover (06/2007)

Inflammatory Barrier Diseases Meeting, Nationales Genomforschungsnetz (07/2007)

35. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (09/2007)

Interdisziplinäre Tagung "Der Mensch und die Sprache" im Jahr der Geisteswissenschaften, Hamburg (09/2007)

MEDICA, Düsseldorf (11/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Dr. Ingrid B. Müller

Parasitology Section

Invited Speaker

Oregon Health and Science University, Portland, Oregon, USA (07/2006)

3rd Annual Congress COST Action B22 „Drug discovery and development for parasitic diseases“, Athens, Greece (10/2006)

Joint meeting on the biosynthesis of cofactors and vitamins, VITBIOMAL and COST Action B22, Graz, Austria (04/2007)

4th Annual Conference of COST Action B22, Dundee, Scotland (06/2007)

COST Action B22 expert meeting on polyamine metabolism, Stockholm, Sweden (09/2007)

COST 857 action workshop, London, UK (12/2007)

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Dr. Marcus Panning

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

16th ENIVD meeting, Cyprus (05/2007)

13. Klinisch-Mikrobiologisch-Infektiologisches Symposium, Berlin (11/2007)

Prof. Dr. Paul Racz

Tropical Medicine Section

Head, Department of Pathology

Awards

Dr. Friedrich Sasse-Preis für Immunologie (12/2006)

Invited Speaker

Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie, ADI & 8. Symposium für Tropendermatologie und Reisemedizin in Jena (09/2006)

Membership in Committees and Advisory Boards

Wissenschaftlicher Beirat, Kompetenznetz der Medizin HIV/AIDS, Deutschland (since 2001)

Project Committee „Improved Vaccine Efficacy via Dendritic Cells and Flavivirus Vectors“ Grand Challenges in Global Health, Bill and Melinda Gates Foundation

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Annika Rennenberg

Parasitology Section

Awards

Beste Diplomarbeit im Studiengang Biochemie/ Molekularbiologie, Freundes- und Förderverein Chemie der Universität Hamburg (12/2006)

Dr. Uwe Ritter

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

Universität Heidelberg (05/2006)

Universität Regensburg (07/2006)

Forum Innovative Therapies, Hamburg (10/2006)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Prof. Dr. Herbert Schmitz

Medical Microbiology Section

Invited Speaker

MEDICA, Düsseldorf 2006

Labor Limbach, Hamburg /03/2006)

Ärztchamber Hamburg (04/2006)

Reisemedizinisches Symposium (10/2006)

Fortbildung Hamburger Ärzte (11/2006)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (04/2007)

Tagung des Berufsverbandes der Ärzte für Mikrobiologie und Infektionsmedizin (04/2007)

3. Symposium Infektionsgefahren im Einsatzdienst, Essen (11/2007)

Prof. Dr. Justus Schottelius

Parasitology Section

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology,

MTA-Schule, Allgemeines Krankenhaus St. Georg

Schiffahrtsmedizinisches Institut der Marine, Kronshagen

Dr. Tobias Spielmann

Parasitology Section

Humboldt fellow

Invited Speaker

4th Annual Workshop COST Action 857, Corsica, France (05/2007)

Swiss Tropical Institute, Basel, Switzerland (10/2007)

Prof. Dr. Egbert Tannich

Parasitology Section

Head, Department of Molecular Parasitology

Lehrstuhl (C4) für Molekulare Parasitologie/Tropenmedizin and der Universität Hamburg

Editorial Activities

Editorial Board, Molecular and Biochemical Parasitology (since 1994)

Editorial Board, Parasitology International (since 1998)

Editorial Board, Parasitology Research (since 2002)

Invited Speaker

Universität Würzburg (01/2006)
 Molecular Biology Laboratories, Woods Hole, USA (06/2006)
 Zentrum für Infektionsbiologie, Berlin (06/2006)
 Forum Innovative Therapies, Hamburg (10/2006)
 Annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Atlanta, USA (11/2006)
 Universität Wien, Österreich (04/2007)
 European Congress on Tropical Medicine and International Health, Netherlands (05/2007)

Membership in Committees and Advisory Boards

Wissenschaftlicher Beirat, Kompetenzzentrum PathoGenoMik Würzburg (seit 2002)
 Wissenschaftlicher Beirat, Qualitätssicherungskommission der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Bereich Ringversuche Parasitologie (seit 2003)
 Wissenschaftlicher Beirat, Deutsche Gesellschaft für Parasitologie (seit 2004)
 Wissenschaftlicher Beirat, Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin und Internationale Gesundheit (seit 2005)
 Fachberater, Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium (seit 2005)

Offices and Posts

Ringversuchsleiter, Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium (seit 2005)

Organizer and Chairman

Organizing Committee and Chairman, XV. Seminario sobre amibiasis, Oaxaca, Mexico (01/2006)
 Chairman, 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Parasitologie, Wien, Österreich (02/2006)
 Organizing Committee and Chairman, Workshop Amoebiasis, Netherlands (05/2007)

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Dr. Susanne Tartz

Medical Microbiology Section

Awards

Medac Promotionspreis für Immunologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (12/2007)

Dr. Klara Tenner-Racz

Tropical Medicine Section

Awards

Dr. Friedrich Sasse-Preis für Immunologie (12/2006)

Invited Speaker

Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie, ADI
 8. Symposium für Tropendermatologie und Reisemedizin in Jena, 09/2006

Membership in Committees and Advisory Boards

Wissenschaftlicher Beirat, Kompetenznetz der Medizin HIV/AIDS, Deutschland (since 2001)
 Project Committee „Improved Vaccine Efficacy via Dendritic Cells and Flavivirus Vectors“ Grand Challenges in Global Health, Bill and Melinda Gates Foundation

Teaching

University of Hamburg, Faculty of Medicine

Prof. Dr. Rolf Walter

Parasitology Section

Head, Research Group Biochemical Parasitology

Editorial Activities

Editor, Tropical Medicine and International Health (since 1996)
 Editorial Board, Molecular and Biochemical Parasitology (since 1986)
 Editorial Board, Journal of Parasitic Diseases (until 2006)

Membership in Committees and Advisory Boards

Management committee, COST Action B22 on „Drug development for parasitic diseases“ (since 2003)

Organizer and Chairman

Scientific Committee, 3rd Annual Congress COST Action B22 „Drug discovery and development for parasitic diseases“, Athens, Greece (10/2006)
 Chairman, COST Action B22 Expert Meeting on polyamine metabolism, Stockholm, Sweden (09/2007)

Dr. Dominic Wichmann

Tropical Medicine Section

Invited Speaker

Universität Rostock (05/2006)

PD Dr. Martin Wiese

Parasitology Section

Head, Research Group Leishmaniasis II (until 09/2007)

Habilitation (2006)

Invited Speaker

Institut Pasteur, Paris, France (01/2006)

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (04/2006)

COST Action B22 Expert Meeting on „The Problem of Drug Resistance in Parasites“, Glasgow, Scotland (05/2006)

Trypanosome Flagellum Meeting, Paris, France (05/2006)

Forum Innovative Therapies, Hamburg (10/2006)

Strathclyde University, Glasgow (11/2006)

Organizer and Chairman

Chairman, 22. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Parasitologie, Wien, Österreich (02/2006)

Chairman, Meeting on mRNA regulation in trypanosomes, Heidelberg (03/2006)

PD Dr. Carsten Wrenger

Parasitology Section

Habilitation and venia legendi (2007)

Invited Speaker

Universität Würzburg (09/2006)

3rd Annual Congress COST Action B22 „Drug discovery and development for parasitic diseases“, Athens, Greece (10/2006)

Universität Lund, Sweden (11/2006)

University of Pretoria, South Africa (12/2006)

Workshop „Vitamin and co-factor biosynthesis in protozoan parasites - drug targets with excellent potential?“,

VITBIOMAL, Graz, Austria (04/2007)

Brazilian Society for Biochemistry and Molecular Biology (SBBq), Salvador de Bahia, Brazil (05/2007)

Instituto de Química, University of Sao Paulo, Brazil (05/2007)

Cornell University, New York, USA (10/2007)

COST Action B22 meeting „Polyamines in parasites“, Sweden (09/2007)

Teaching

University of Hamburg, Department of Biology

Publications

Publikationen



Publications 2006

Book chapters and monographs

Burchard GD (2006). Parasitosen. In: Arzneimittelkommission der Dt. Ärzteschaft. Arzneiverordnungen. 21.Aufl. Dt. Ärzteverlag.

Burchard GD (2006). Steckbriefe seltener und importierter parasitärer Erkrankungen. In: Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten. Robert-Koch-Institut, Eds. Robert-Koch-Institut, Berlin. 103-45.

Clos J (2006). The heat shock response in *Leishmania* spp. In: Heat Shock Proteins in Biology and Medicine. J. Radons and G. Multhoff, Eds. pp 421-47.

Kümmerer B (2006). Chapter 1: Molecular Basis of the Flavivirus. In: Molecular Basis of the Flavivirus. M. Kalitzky and P. Borowski, Eds. Horizon Bioscience,

Schmitz H (2006). Steckbriefe seltener und importierter viraler Erkrankungen. In: Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten. Robert-Koch-Institut, Eds. Robert-Koch-Institut, Berlin. 103-45.

Tannich E (2006). Steckbriefe seltener und importierter parasitärer Erkrankungen. In: Steckbriefe seltener und importierter Infektionskrankheiten. Robert-Koch-Institut, Eds. Robert-Koch-Institut, Berlin. 103-45.

Peer-reviewed articles

Baum J, Richard D, Healer J, Rug M, Krnajski Z, Gilberger TW, Green JL, Holder AA and Cowman AF (2006). A Conserved Molecular Motor Drives Cell Invasion and Gliding Motility across Malaria Life Cycle Stages and Other Apicomplexan Parasites. *J Biol Chem* 281 (8): 5197-208.

Blessmann J, Khoa ND, Van An L and Tannich E (2006). Ultrasound patterns and frequency of focal liver lesions after successful treatment of amoebic liver abscess. *Trop Med Int Health* 11 (4): 504-8.

Blessmann J, Le Van A and Tannich E (2006). Epidemiology and treatment of amebiasis in Hue, Vietnam. *Arch Med Res* 37 (2): 270-2.

Brattig NW, Schwohl A, Rickert R and Buttner DW (2006). The filarial parasite *Onchocerca volvulus* generates the lipid mediator prostaglandin E(2). *Microbes Infect* 8 (3): 873-9.

Clos J and Choudhury K (2006). Functional cloning as a means to identify *Leishmania* genes involved in drug resistance. *Mini Rev Med Chem* 6 (2): 123-9.

Bretzel G, Siegmund V, Nitschke J, Herbinger KH, Thompson R, Fleischmann E, Fleischer B and Adjei O (2006). External quality assurance for the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease in Ghana. *Trop Med Int Health* 11 (11): 1688-93.

Clark CG, Kaffashian F, Tawari B, Windsor JJ, Twigg-Flesner A, Davies-Morel MC, Blessmann J, Ebert F, Peschel B, Le Van A, Jackson CJ, Macfarlane L and Tannich E (2006). New insights into the phylogeny of *Entamoeba* species provided by analysis of four new small-subunit rRNA genes. *Int J Syst Evol Microbiol* 56 (Pt 9): 2235-9.

Debrah AY, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Larbi J, Adjei O and Hoerauf A (2006). Assessment of microfilarial loads in the skin of onchocerciasis patients after treatment with different regimens of doxycycline plus ivermectin. *Filaria J* 5: 1.

Drosten C, Panning M, Drexler JF, Hansel F, Pedroso C, Yeats J, de Souza Luna LK, Samuel M, Liedigk B, Lippert U, Sturmer M, Doerr HW, Brites C and Preiser W (2006). Ultrasensitive monitoring of HIV-1 viral load by a low-cost real-time reverse transcription-PCR assay with internal control for the 5' long terminal repeat domain. *Clin Chem* 52 (7): 1258-66.

Ehrhardt S, Burchard GD, Mantel C, Cramer JP, Kaiser S, Kubo M, Otchwemah RN, Bienzle U and Mockenhaupt FP (2006). Malaria, anemia, and malnutrition in african children--defining intervention priorities. *J Infect Dis* 194 (1): 108-14.

Ehrhardt S, Lippert U, Burchard GD and Sudeck H (2006). Orchitis as an unusual manifestation of human African trypanosomiasis. *J Infect* 52 (1): e31-3.

Emmerich P, Thome-Bolduan C, Drosten C, Gunther S, Ban E, Sawinsky I and Schmitz H (2006). Reverse ELISA for IgG and IgM antibodies to detect Lassa virus infections in Africa. *J Clin Virol* 37 (4): 277-81.

Erdmann M, Scholz A, Melzer IM, Schmetz C and Wiese M (2006). Interacting protein kinases involved in the regulation of flagellar length. *Mol Biol Cell* 17 (4): 2035-45.

Eschbach ML, Muller IB, Gilberger TW, Walter RD and Wrenger C (2006). The human malaria parasite *Plasmodium falciparum* expresses an atypical N-terminally extended pyrophosphokinase with specificity for thiamine. *Biol Chem* 387 (12): 1583-91.

- Evans JA, May J, Ansong D, Antwi S, Asafo-Adjei E, Nguah SB, Osei-Kwakye K, Akoto AO, Ofori AO, Sambian D, Sylverken J, Busch W, Timmann C, Agbenyega T and Horstmann RD (2006). Capillary refill time as an independent prognostic indicator in severe and complicated malaria. *J Pediatr* 149 (5): 676-81.
- Fleck S, Jager H, Zeeb H (2006). Travel and health status: a survey follow-up study. *Eur J Public Health* 16(1):96-100.
- Formenty P, Leroy EM, Epelboin A, Libama F, Lenzi M, Sudeck H, Yaba P, Allarangar Y, Boumandouki P, Nkounkou VB, Drosten C, Grolla A, Feldmann H and Roth C (2006). Detection of Ebola virus in oral fluid specimens during outbreaks of Ebola virus hemorrhagic fever in the Republic of Congo. *Clin Infect Dis* 42 (11): 1521-6.
- Gelhaus A, Hess M, Forster B, Goldammer T, Schwerin M and Horstmann RD (2006). YAC/BAC contig spanning the MHC class III region of cattle. *Cytogenet Genome Res* 115 (1): 45-50.
- Graefe SE, Streichert T, Budde BS, Nurnberg P, Steeg C, Muller-Myhsok B and Fleischer B (2006). Genes from chagas susceptibility loci that are differentially expressed in *T. cruzi*-resistant mice are candidates accounting for impaired immunity. *PLoS ONE* 1: e57.
- Harder S, Bente M, Isermann K and Bruchhaus I (2006). Expression of a mitochondrial peroxiredoxin prevents programmed cell death in *Leishmania donovani*. *Eukaryot Cell* 5 (5): 861-70.
- Hass M, Westerkofsky M, Muller S, Becker-Ziaja B, Busch C and Gunther S (2006). Mutational Analysis of the Lassa Virus Promoter. *J Virol* 80 (24): 12414-9.
- Heldwein K, Biedermann HG, Hamperl WD, Bretzel G, Loscher T, Laregina D, Frosch M, Buttner DW and Tappe D (2006). Subcutaneous *Taenia crassiceps* infection in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Trop Med Hyg* 75 (1): 108-11.
- Heussler V and Doerig C (2006). In vivo imaging enters parasitology. *Trends Parasitol* 22 (5): 192-5; discussion 95-6.
- Heussler V, Sturm A and Langsley G (2006). Regulation of host cell survival by intracellular Plasmodium and Theileria parasites. *Parasitology* 132 Suppl 1: S49-60.
- Kalckreuth V, Evans JA, Timmann C, Kuhn D, Agbenyega T, Horstmann RD and May J (2006). Promoter polymorphism of the anion-exchange protein 1 associated with severe malarial anemia and fatality. *J Infect Dis* 194 (7): 949-57.
- Kamanoa J, Sebo P, Bolte S, Heussler V, Fleischer B, Jacobs T (2006). Recombinant adenylate cyclase of *Bordetella pertussis* induces a strong CD8+ T cell response against *P. berghei* liver stage malaria in combination with anti-CTLA-4 treatment. *Infect Immun* 74: 2277-85.
- Khattab A and Klinkert MQ (2006). Maurer's Clefts-Restricted Localization, Orientation and Export of a *Plasmodium falciparum* RIFIN. *Traffic* 7: 1654-65.
- Klinkert MQ and Heussler V (2006). The use of anticancer drugs in antiparasitic chemotherapy. *Mini Rev Med Chem* 6 (2): 131-43.
- Kobbe R, Neuhoff R, Marks F, Adjei S, Langefeld I, von Reden C, Adjei O, Meyer CG and May J (2006). Seasonal variation and high multiplicity of first *Plasmodium falciparum* infections in children from a holoendemic area in Ghana, West Africa. *Trop Med Int Health* 11 (5): 613-9.
- Krueger A (2006). Guide to blackflies of the *Simulium damnosum* complex in eastern and southern Africa. *Med Vet Entomol* 20 (1): 60-75.
- Krueger A and Hennings IC (2006). Molecular phylogenetics of blackflies of the *Simulium damnosum* complex and cytophylogenetic implications. *Mol Phylogenet Evol* 39 (1): 83-90.
- Krueger A, Kalinga AK, Kibweja AM, Mwaikonyole A and Maegga BT (2006). Cytogenetic and PCR-based identification of *S. damnosum* „Nkusi J“ as the anthropophilic blackfly in the Uluguru onchocerciasis focus in Tanzania. *Trop Med Int Health* 11 (7): 1066-74.
- Krueger A, Mustapha M, Kalinga AK, Tambala PA, Post RJ and Maegga BT (2006). Revision of the Ketaketa subcomplex of blackflies of the *Simulium damnosum* complex. *Med Vet Entomol* 20 (1): 76-92.
- Kuate S, Stahl-Hennig C, Stoiber H, Nchinda G, Floto A, Franz M, Sauermann U, Bredl S, Deml L, Ignatius R, Norley S, Racz P, Tenner-Racz K, Steinman RM, Wagner R and Uberla K (2006). Immunogenicity and efficacy of immunodeficiency virus-like particles pseudotyped with the G protein of vesicular stomatitis virus. *Virology* 351 (1): 133-44.
- Kurz T, Schluter K, Kaula U, Bergmann B, Walter RD and Geffken D (2006). Synthesis and antimalarial activity of chain substituted pivaloyloxymethyl ester analogues of Fosmidomycin and FR900098. *Bioorg Med Chem* 14 (15): 5121-35.
- Lackner P, Beer R, Heussler V, Goebel G, Rudzki D, Helbok R, Tannich E and Schmutzhard E (2006). Behavioural and histopathological alterations in mice with cerebral malaria. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32 (2): 177-88.
- Lecompte E, Fichet-Calvet E, Daffis S, Koulémou K, Sylla O, Kourouma F, Doré A, Soropogui B, Aniskin

- V, Allali B, Kouassi Kan S, Lalis A, Koivogui L, Guenther S, Denys C and Ter Meulen J (2006). *Mastomys natalensis* and Lassa Fever, West Africa. *Emerg Inf Dis* 12: 1971-4.
- Leo M, Haque R, Kabir M, Roy S, Lahlou RM, Mondal D, Tannich E and Petri WA, Jr. (2006). Evaluation of Entamoeba histolytica Antigen and Antibody Point-Of-Care Tests for the Rapid Diagnosis of Amebiasis. *J Clin Microbiol* 44: 4569-71.
- Li CH, Irmer H, Gudjonsdottir-Planck D, Freese S, Salm H, Haile S, Estevez AM and Clayton C (2006). Roles of a Trypanosoma brucei 5'->3' exoribonuclease homolog in mRNA degradation. *Rna* 12 (12): 2171-86.
- Lieke T, Steeg C, Graefe SE, Fleischer B and Jacobs T (2006). Interaction of natural killer cells with Trypanosoma cruzi-infected fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 145 (2): 357-64.
- Lotter H, Jacobs T, Gaworski I and Tannich E (2006). Sexual dimorphism in the control of amebic liver abscess in a mouse model of disease. *Infect Immun* 74 (1): 118-24.
- Lotter H and Tannich E (2006). The current status of an amebiasis vaccine. *Arch Med Res* 37 (2): 292-6.
- Luthje K, Cramer SO, Ehrlich S, Veit A, Steeg C, Fleischer B, Bonin A and Breloer M (2006). Transgenic expression of a CD83-immunoglobulin fusion protein impairs the development of immune-competent CD4-positive T cells. *Eur J Immunol* 36 (8): 2035-45.
- Marks F, Kobbe R, Meyer CG and May J (2006). Comment: Parasitological rebound effects and emergence of Plasmodium falciparum pyrimethamine resistance by single dose sulfadoxine-pyrimethamine. *J Infect Dis* 193: 1609-10.
- Marschenz S, Endres AS, Brinckmann A, Heise T, Kristiansen G, Nurnberg P, Kruger DH, Gunther S and Meisel H (2006). Functional analysis of complex hepatitis B virus variants associated with development of liver cirrhosis. *Gastroenterology* 131 (3): 765-80.
- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Jean-Pierre P, Manuelli V, Lopez P, Shet A, Low A, Mohri H, Boden D, Racz P and Markowitz M (2006). Lack of Mucosal Immune Reconstitution during Prolonged Treatment of Acute and Early HIV-1 Infection. *PLoS Med* 3 (12): e484.
- Mockenhaupt FP, Cramer JP, Hamann L, Stegemann MS, Eckert J, Oh NR, Otchwemah RN, Dietz E, Ehrhardt S, Schroder NW, Bienzle U, Schumann RR (2006). Toll-like receptor (TLR) polymorphisms in African children: Common TLR-4 variants predispose to severe malaria. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103 (1):177-82.
- Niedrig M, Linke S, Zeller H and Drosten C (2006). First international proficiency study on West Nile virus molecular detection. *Clin Chem* 52 (10): 1851-4.
- Niedrig M, Meyer H, Panning M and Drosten C (2006). Follow-up on diagnostic proficiency of laboratories equipped to perform orthopoxvirus detection and quantification by PCR: the second international external quality assurance study. *J Clin Microbiol* 44 (4): 1283-7.
- O'Donnell R, Hackett F, Howell SA, Treeck M, Struck NS, Krnajska Z, Withers-Martinez C, Gilberger TW and Blackmann MJ (2006). Intermembrane proteolysis mediates shedding of a key adhesin during erythrocyte invasion by the malaria parasite. *J Cell Biol* 174: 1023-33.
- Osterloh A, Kalinke S, Weiss B, Fleischer B, Breloer M (2006) Synergistic and differential modulation of immune responses by Hsp60 and LPS. *J Biol Chem* 283: 4669-4680.
- Owusu-Dabo E, Adjei O, Meyer CG, Horstmann RD, Enimil A, Kruppa TF, Bonsu F, Browne EN, Chinbuah MA, Osei I, Gyapong J, Berberich C, Kubica T, Niemann S and Ruesch-Gerdes S (2006). Mycobacterium tuberculosis drug resistance, Ghana. *Emerg Infect Dis* 12 (7): 1171-2.
- Palacios G, Briese T, Kapoor V, Jabado O, Liu Z, Venter M, Zhai J, Renwick N, Grolla A, Geisbert TW, Drosten C, Towner J, Ju J, Paweska J, Nichol ST, Swanepoel R, Feldmann H, Jahrling PB and Lipkin WI (2006). MassTag polymerase chain reaction for differential diagnosis of viral hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 12 (4): 692-5.
- Post RJ, Krueger A and Somiari SB (2006). Laser-assisted microdissection of polytene chromosomes from Diptera for the development of molecular markers. *Mol Ecol Notes* 6: 634-7.
- Preiser W, Drexler JF and Drosten C (2006). HIV-1 viral load assays for resource-limited settings: clades matter. *PLoS Med* 3 (12): e538; author reply e50.
- Rasti N, Namusoke F, Chene A, Chen Q, Staalsoe T, Klinkert MQ, Mirembe F, Kironde F and Wahlgren M (2006). Nonimmune immunoglobulin binding and multiple adhesion characterize Plasmodium falciparum-infected erythrocytes of placental origin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (37): 13795-800.
- Reiling L, Jacobs T, Kroemer M, Gaworski I, Graefe S and Clos J (2006). Spontaneous Recovery of Pathogenicity by Leishmania major hsp100-/- Alters the Immune Response in Mice. *Infect Immun* 74 (11): 6027-36.
- Rybniiker J, Kramme S and Small PL (2006). Host range of 14 mycobacteriophages in Mycobacterium ulcerans and seven other mycobacteria including My-

- cobacterium tuberculosis*--application for identification and susceptibility testing. *J Med Microbiol* 55 (Pt 1): 37-42.
- Richter J, Heintges T, Thomassen D, Tannich E and Haussinger D (2006). An unsuspected cause of chronic colitis. *Gut* 55 (6): 832, 41.
- Saric M, Vahrman A, Bruchhaus I, Bakker-Grunwald T and Scholze H (2006). The second cysteine protease inhibitor, EhICP2, has a different localization in trophozoites of *Entamoeba histolytica* than EhICP1. *Parasitol Res* 100: 171-4.
- Scandella E, Eriksson KK, Hertzog T, Drosten C, Chen L, Gui C, Luo X, Shen J, Shen X, Siddell SG, Ludewig B, Jiang H, Gunther S and Thiel V (2006). Identification and evaluation of coronavirus replicase inhibitors using a replicon cell line. *Adv Exp Med Biol* 581: 609-13.
- Schluter K, Walter RD, Bergmann B and Kurz T (2006). Arylmethyl substituted derivatives of Fosmidomycin: Synthesis and antimalarial activity. *Eur J Med Chem* 41: 1385-97.
- Schmiedel S, Ehrhardt S, Moll I and Burchard GD (2006). A Thai patient with generalised inflammatory skin disease 18 years after migration to Europe. *Lancet* 367 (9520): 1458.
- Schreiber N, Brattig N, Evans J, Tsiri A, Horstmann RD, May J and Klinkert MQ (2006). Cerebral malaria is associated with IgG2 and IgG4 antibody responses to recombinant *Plasmodium falciparum* RIFIN antigen. *Microbes Infect* 8 (5): 1269-76.
- Siewert R, Ferber J, Horstmann RD, Specker C, Heering PJ and Timmann C (2006). Hereditary periodic fever with systemic amyloidosis: is hyper-IgD syndrome really a benign disease? *Am J Kidney Dis* 48 (3): e41-5.
- Specht S, Arriens S and Hoerauf A (2006). Induction of chronic colitis in IL-10 deficient mice requires IL-4. *Microbes Infect*: 8: 694-703.
- Specht S, Saefel M, Arndt M, Endl E, Dubben B, Lee NA, Lee JJ and Hoerauf A (2006). Lack of eosinophil peroxidase or major basic protein impairs defense against murine filarial infection. *Infect Immun* 74 (9): 5236-43.
- Stark K, Herrmann U, Ehrhardt S, Bienzle U (2006). A syringe exchange programme in prison as prevention strategy against HIV infection and hepatitis B and C in Berlin, Germany. *Epidemiol Infect.* 134(4):814-9.
- Sturm A, Amino R, van de Sand C, Regen T, Retzlaff S, Rennenberg A, Krueger A, Pollok JM, Menard R and Heussler VT (2006). Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids. *Science* 313 (5791): 1287-90.
- Subklewe M, Marquis R, Choquet S, Leblond V, Garnier JL, Hetzer R, Swinnen LJ, Oertel S, Papp-Vary M, Gonzalez-Barca E, Hepkema BG, Schoenemann C, May J, Pezzutto A and Riess H (2006). Association of human leukocyte antigen haplotypes with posttransplant lymphoproliferative disease after solid organ transplantation. *Transplantation* 82 (8): 1093-100.
- Tappe D, Winzer R, Buttner DW, Strobel P, Stich A, Klinker H and Frosch M (2006). Linguatuliasis in Germany. *Emerg Infect Dis* 12 (6): 1034-6.
- Thye T, Browne EN, Chinbuah MA, Gyapong J, Osei I, Owusu-Dabo E, Niemann S, Rusch-Gerdes S, Horstmann RD and Meyer CG (2006). No associations of human pulmonary tuberculosis with Sp110 variants. *J Med Genet* 43 (7): e32.
- Tillack M, Nowak N, Lotter H, Bracha R, Mirelman D, Tannich E and Bruchhaus I (2006). Increased expression of the major cysteine proteinases by stable episomal transfection underlines the important role of EhCP5 for the pathogenicity of *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 149 (1): 58-64.
- Tonkin CJ, Struck NS, Mullin KA, Stimmler LM and McFadden GI (2006). Evidence for Golgi-independent transport from the early secretory pathway to the plasmodium in malaria parasites. *Mol Microbiol* 61: 614-30.
- Treeck M, Struck NS, Haase S, Langer C, Herrmann S, Healer J, Cowman AF and Gilberger TW (2006). A Conserved Region in the EBL Proteins Is Implicated in Microneme Targeting of the Malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 281 (42): 31995-2003.
- Troeger H, Epple HJ, Schneider T, Wahnschaffe U, Ulrich R, Burchard GD, Jelinek T, Zeitz M, Fromm M and Schulzke JD (2006). Effect of chronic *Giardia lamblia* infection on epithelial transport and barrier function in human duodenum. *Gut* 25 (3): 328-35.
- Wells GA, Birkholtz LM, Joubert F, Walter RD and Louw AI (2006). Novel properties of malarial S-adenosylmethionine decarboxylase as revealed by structural modelling. *J Mol Graph Model* 24 (4): 307-18.
- Wichmann D, Hofmann C, Sudeck H, Burchard GD, Moser A (2006). Myeloradiculitis: a rare event in schistosoma infection. *Infection* 34 (6): 349-51.
- Wolk T, Schreiber M (2006). N-Glycans in the gp120 V1/V2 domain of the HIV-1 strain NL4-3 are indispensable for viral infectivity and resistance against antibody neutralization. *Med Microbiol Immunol* 195 (3): 165-72.

Wrenger C, Eschbach ML, Muller IB, Laun NP, Begley TP and Walter RD (2006). Vitamin B1 de novo synthesis in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* depends on external provision of 4-amino-5-hydroxymethyl-2-methylpyrimidine. *Biol Chem* 387 (1): 41-51.

Other publications

Burchard GD (2006). Lepra - Epidemiologie, Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt* 103: A701-4.

Burchard GD (2006). Malariaphylaxe und Therapie heute. *Arzneiverordnungen in der Praxis* 33 (1): 7-8.

Burchard G (2006). *Internist (Berl)* 47 (8): 818, 20-4.

Ehrhardt S and Burchard GD (2006). Malaria bei Kindern. Prophylaxe und Therapie. *Pädiat Prax* 68: 463-72.

Ehrhardt S and Burchard GD (2006). Malaria und Reiseimpfungen - ein Update. *DERM Praktische Dermatologie*.

Ehrhardt S and Burchard GD (2006). Miltefosin (Im-pavido) zur Behandlung der viszeralen Leishmaniasis. *Arzneiverordnung in der Praxis* 33 (2): 44-45

Guenther S (2006). Genetic variation in HBV infection: genotypes and mutants. *J Clin Virol* 36 Suppl 1: S3-S11.

Krueger A (2006). Evolution of the *Simulium damnosum* complex. *British Simuliid Group Bulletin* 25: 13-15.

Post RJ, Krueger A and Somiari S (2006). Laser-assisted microdissection of polytene chromosomes of *Simulium damnosum* s.l. *British Simuliid Group Bulletin* 25: 5-6.

Spielmann T (2006). Renovierende Parasiten. *Labor & More* 05/06.

Reisinger EC and Burchard GD (2006). [Infectiology and tropical medicine -- new developments 2006]. *Dtsch Med Wochenschr* 131 (25-26): 1474-8.

Tannich E (2006). Labordiagnostik der Amöbiasis. *Flug- und Reisemedizin* 48: 19-21.

Tannich E and Wozniczka M (2006). Differences between the sexes. *BIOforum Europe* 6: 17-8.

Weinke T, Liebold I, Burchard GD, Fruhwein N, Grobusch MP, Hatz C, Kollaritsch H, Nothdurft HD, Reisinger E, Rieke B, Schonfeld C, Steffen R and Stich A (2006). [Prophylactic immunization against enterotoxin-forming *Escherichia coli* travellers' diarrhea and cholera: does it make sense and for whom?]. *Dtsch Med Wochenschr* 131 (30): 1660-4.

Publications 2007

Book chapters and monographs

Berzow D and Burchard GD (2007). Impfungen bei HIV. In: Antiretrovirale Therapie bei HIV und AIDS. Eds. Plettenberg, Stöhr. Uni-Med Verl. 2nd ed.: 117-24.

Bishop ÖT, Wells G, Joubert F, Haider N, Walter RD and Louw AI (2007). Progress towards determining the structure of *Plasmodium falciparum* pyridoxal kinase. Proceedings of the First Southern African Bioinformatics Workshop. University of the Witwatersrand, Johannesburg, 111-4.

Burchard GD (2007). Infektionskrankheiten durch Parasiten. In: Die innere Medizin. Eds. Gerok, Huber, Meinertz, Zeidler. Schattauer. 11.Aufl.: 1382-94.

Burchard GD (2007). Südamerikanische hämorrhagische Fieber. In: Handbuch der Infektionskrankheiten. Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prophylaxe, gesetzliche Grundlagen. Ed. Hofmann. Ecomed. 1-10.

Burchard GD (2007). Therapie der Reisediarrhoe. In: Durchfallerkrankungen auf Reisen - Grundlagen und Prophylaxe. Ed. Schönfeld. Uni-Med Verl. 40-5.

Ebert B and Königsmann E (2007). Besser informieren: Instrumente der Presse- und Öffentlichkeitsarbeit. In: Biologische Gefahren. Handbuch zum Bevölkerungsschutz. Bundesamt f. Bevölkerungsschutz u. Katastrophenhilfe, Robert-Koch-Institut. 3.Aufl.: 353-68.

Ebert B (2007). Die Angst der Gesellschaft vor Infektionen. In: Biologische Gefahren. Handbuch zum Bevölkerungsschutz. Bundesamt f. Bevölkerungsschutz u. Katastrophenhilfe, Robert-Koch-Institut. 3.Aufl.: 342-52.

Ebert B (2007). Einführung: Risikokommunikation. Handbuch zum Bevölkerungsschutz. Bundesamt f. Bevölkerungsschutz u. Katastrophenhilfe, Robert-Koch-Institut. 3.Aufl.: 319-22.

Grobusch MP and Burchard GD (2007). Diagnosis of malaria in returned travelers. In: Traveler's malaria. Ed. Schlagenhauf. BC Decker. 2nd ed.: 284-300.

Hörauf A and Burchard GD (2007). Antimikrobielle Therapie / Antiparasitäre Therapie. In: Klinische Infektiologie. Eds. Marre, Mertens, Trautmann, Zimmerli. Urban & Fischer. 2.Aufl.: 153-76.

Meyer CG (2007). Tropenmedizin: Infektionskrankheiten. Landsberg: ecomed. 2.Aufl.

Rennenberg A (2007). Trickreiche Parasiten: Wie wir den Strategien des Malaria-Erregers auf die Spur kommen. In: Deutschlands wahre Superstars: 50 Entwürfe junger Wissenschaftler für die Welt von morgen. Heel-Verlag.

Peer-reviewed articles

Ahmad R, Srivastava AK, Tripathi RP, Batra S and Walter RD (2007). Synthesis and biological evaluation of potential modulators of malarial glutathione-S-transferase(s). J Enzyme Inhib Med Chem 22 (3): 327-42.

Badaut C, Faure G, Tuikue Ndam NG, Bertin G, Chafotte A, Khattab A, Klinkert MQ, Deloron P and Bentley GA (2007). Receptor-binding studies of the DBLgamma domain of *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 from a placental isolate. Mol Biochem Parasitol 151 (1): 89-99.

Boddinghaus BK, Ludwig RJ, Kaufmann R, Enzensberger R, Gies V, Kramme S, Brade V and Brandt CM (2007). Leprosy in a pregnant woman. Infection 35 (1): 37-9.

Borchert N, Becker-Pauly C, Wagner A, Fischer P, Stocker W and Brattig NW (2007). Identification and characterization of onchoastacin, an astacin-like metalloproteinase from the filaria *Onchocerca volvulus*. Microbes Infect 9 (4): 498-506.

Breloer M, Kretschmer B, Luthje K, Ehrlich S, Ritter U, Bickert T, Steeg C, Fillatreau S, Hoehlig K, Lampropoulou V and Fleischer B (2007). CD83 is a regulator of murine B cell function in vivo. Eur J Immunol 37 (3): 634-48.

Bretzel G, Siegmund V, Nitschke J, Herbinger KH, Thompson W, Klutse E, Crofts K, Massavon W, Etuafu S, Thompson R, Asamoah-Opore K, Racz P, van Vloten F, Berberich C, Kruppa T, Ampadu E, Fleischer B and Adjei O (2007). A stepwise approach to the laboratory diagnosis of Buruli ulcer disease. Trop Med Int Health 12 (1): 89-96.

Bruchhaus I, Roeder T, Rennenberg A and Heussler VT (2007). Protozoan parasites: programmed cell death as a mechanism of parasitism. Trends Parasitol 23 (8): 376-83.

Burger PB, Birkholtz LM, Joubert F, Haider N, Walter RD and Louw AI (2007). Structural and mechanistic insights into the action of *Plasmodium falciparum* spermidine synthase. Bioorg Med Chem 15 (4): 1628-37.

- Clark CG, Alsmark UC, Tazreiter M, Saito-Nakano Y, Ali V, Marion S, Weber C, Mukherjee C, Bruchhaus I, Tannich E, Leippe M, Sicheritz-Ponten T, Foster PG, Samuelson J, Noel CJ, Hirt RP, Embley TM, Gilchrist CA, Mann BJ, Singh U, Ackers JP, Bhattacharya S, Bhattacharya A, Lohia A, Guillen N, Duchene M, Nozaki T and Hall N (2007). Structure and content of the *Entamoeba histolytica* genome. *Adv Parasitol* 65: 51-190.
- Clark CG, Windsor JJ and Tannich E (2007). On the identification of some *Entamoeba* species - response to Ponce-Gordo and Martinez-Diaz. *Int J Syst Evol Microbiol* 57 (Pt 6): 1176.
- de Souza Luna LK, Heiser V, Regamey N, Panning M, Drexler JF, Mulangu S, Poon L, Baumgarte S, Haijema BJ, Kaiser L and Drosten C (2007). Generic detection of coronaviruses and differentiation at the prototype strain level by reverse transcription-PCR and nonfluorescent low-density microarray. *J Clin Microbiol* 45 (3): 1049-52.
- de Souza Luna LK, Panning M, Grywna K, Pfeifferle S and Drosten C (2007). Spectrum of viruses and atypical bacteria in intercontinental air travelers with symptoms of acute respiratory infection. *J Infect Dis* 195 (5): 675-9.
- Debrah AY, Mand S, Marfo-Debrekyei Y, Batsa L, Pfarr K, Buttner M, Adjei O, Buttner D and Hoerauf A (2007). Macrophilicidal effect of 4 weeks of treatment with doxycycline on *Wuchereria bancrofti*. *Trop Med Int Health* 12 (12): 1433-41.
- Drexler JF, de Souza LL, Pedroso C, Pedral-Sampaio DB, Queiroz AT, Brites C, Netto EM and Drosten C (2007). Rates and reasons of failure of commercial HIV-1 viral load assays in Brazil. *J Clin Microbiol* 45 (6): 2061-3.
- Dufe VT, Qiu W, Muller IB, Hui R, Walter RD and Al-Karadaghi S (2007). Crystal Structure of *Plasmodium falciparum* Spermidine Synthase in Complex with the Substrate Decarboxylated S-adenosylmethionine and the Potent Inhibitors 4MCHA and AdoDATO. *J Mol Biol* 373 (1): 167-77.
- Duh D, Saksida A, Petrovec M, Ahmeti S, Dedushaj I, Panning M, Drosten C and Avsic-Zupanc T (2007). Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome. *Emerg Infect Dis* 13 (11): 1769-72.
- Ehrhardt S, Eggelte TA, Kaiser S, Adjei L, Burchard GD, Anemana SD, Bienzle U and Mockenhaupt FP (2007). Large-scale surveillance of *Plasmodium falciparum* crt(K76T) in northern Ghana. *Antimicrob Agents Chemother* 51 (9): 3407-9.
- Georgsson G, Stahl-Hennig C, Tenner-Racz K, Uberla K, Stoiber H, Uguccioni M, Dierich M, Ignatius R, Steinman RM and Racz P (2007). The central nervous system in mucosal vaccination of rhesus macaques with simian immunodeficiency virus Deltanef. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33 (6): 644-57.
- Groves MR, Muller IB, Kreplin X and Muller-Dieckmann J (2007). A method for the general identification of protein crystals in crystallization experiments using a noncovalent fluorescent dye. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 63 (Pt 4): 526-35.
- Gunther S, Wallace L, Patzewitz EM, McMillan PJ, Storm J, Wrenger C, Bissett R, Smith TK and Muller S (2007). Apicoplast Lipoic Acid Protein Ligase B Is Not Essential for *Plasmodium falciparum*. *PLoS Pathog* 3 (12): e189.
- Hausdorf B, Helmkampf M, Meyer A, Witek A, Herlyn H, Bruchhaus I, Hankeln T, Struck TH and Lieb B (2007). Spiralian Phylogenomics Supports the Resurrection of Bryozoa Comprising Ectoprocta and Entoprocta. *Mol Biol Evol* 25: 2723-9.
- Helmkampf M, Bruchhaus I and Hausdorf B (2007). Multigene analysis of lophophorate and chaetognath phylogenetic relationships. *Mol Phylogenet Evol* 46: 206-14.
- Herrmann A, Wohlrab J, Sudeck H, Burchard GD and Marsch WC (2007). Chronische lupoide Leishmaniose. *Hautarzt* 58 (3): 256-60.
- Huskens D, Princen K, Schreiber M and Schols D (2007). The role of N-glycosylation sites on the CXCR4 receptor for CXCL-12 binding and signaling and X4 HIV-1 viral infectivity. *Virology* 363 (2): 280-7.
- Jackson KE, Spielmann T, Hanssen E, Adisa A, Separovic F, Dixon MW, Trenholme KR, Hawthorne PL, Gardiner DL, Gilberger T and Tilley L (2007). Selective permeabilization of the host cell membrane of *Plasmodium falciparum*-infected red blood cells with streptolysin O and equinatoxin II. *Biochem J* 403 (1): 167-75.
- Janowicz DM, Tenner-Racz K, Racz P, Humphreys TL, Schnizlein-Bick C, Fortney KR, Zwickl B, Katz BP, Campbell JJ, Ho DD and Spinola SM (2007). Experimental Infection with *Haemophilus ducreyi* in Persons Who Are Infected with HIV Does Not Cause Local or Augment Systemic Viral Replication. *J Infect Dis* 195 (10): 1443-51.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, Huss K, Lainka E, Neudorf U, Schaefer C, Stojanov S, Timmann C, Keitzer R, Ozdogan H and Ozen S (2007). Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 119 (2): e474-83.

- Khattab A, Chia YS, May J, Le Hesran JY, Deloron P and Klinkert MQ (2007). The impact of IgG antibodies to recombinant *Plasmodium falciparum* 732var CIDR-1alpha domain in mothers and their newborn babies. *Parasitol Res* 101 (3): 767-74.
- Klecza B, Lamerz AC, van Zandbergen G, Wenzel A, Gerardy-Schahn R, Wiese M and Routier FH (2007). Targeted gene deletion of *Leishmania major* UDP-galactopyranose mutase leads to attenuated virulence. *J Biol Chem* 282 (14): 10498-505.
- Knockel J, Muller IB, Bergmann B, Walter RD and Wrenger C (2007). The apicomplexan parasite *Toxoplasma gondii* generates pyridoxal phosphate de novo. *Mol Biochem Parasitol* 152 (1): 108-11.
- Kobbe R, Adjei S, Kreuzberg C, Kreuels B, Thompson B, Thompson PA, Marks F, Busch W, Tosun M, Schreiber N, Opoku E, Adjei O, Meyer CG and May J (2007). Malaria incidence and efficacy of intermittent preventive treatment in infants (IPTi). *Malar J* 6 (1): 163.
- Kobbe R, Kramme S, Gocht A, Werner M, Lippert U, May J and Burchard G (2007). Travel-associated *Coxiella burnetii* infections: Three cases of Q fever with different clinical manifestation. *Travel Med Infect Dis* 5 (6): 374-9.
- Kobbe R, Kreuzberg C, Adjei S, Thompson B, Langefeld I, Thompson PA, Abruquah HH, Kreuels B, Ayim M, Busch W, Marks F, Amoah K, Opoku E, Meyer CG, Adjei O and May J (2007). A randomized controlled trial of extended intermittent preventive antimalarial treatment in infants. *Clin Infect Dis* 45 (1): 16-25.
- Kretschmer B, Luthje K, Guse AH, Ehrlich S, Koch-Nolte F, Haag F, Fleischer B and Breloer M (2007). CD83 modulates B Cell function in vitro: increased IL-10 and reduced Ig secretion by CD83Tg B cells. *PLoS ONE* 2 e755.
- Kreuter A, Wieland U, Gambichler T, Altmeyer P, Pfister H, Tenner-Racz K, Racz P, Potthoff A and Brockmeyer NH (2007). p16(ink4a) expression decreases during imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-infected men and correlates with the decline of lesional high-risk human papillomavirus DNA load. *Br J Dermatol* 157 (3): 523-30.
- Krueger A, Fischer P and Morales-Hojas R (2007). Molecular phylogeny of the filaria genus *Onchocerca* with special emphasis on Afrotropical human and bovine parasites. *Acta Trop* 101 (1): 1-14.
- Kurz T, Behrendt C, Kaula U, Bergmann B and Walter RD (2007). alpha-Phenylethyl Substituted Bis(pivaloloxymethyl)- Ester Analogues of Fosmidomycin and FR900098. *Aust J Chem* 60 154-8.
- Kurz T, Behrendt C, Pein M, Kaula U, Bergmann B and Walter RD (2007). gamma-Substituted Bis(pivaloloxymethyl)ester Analogues of Fosmidomycin and FR900098. *Arch Pharm (Weinheim)* 340 (12): 661-66.
- Kurz T, Schluter K, Pein M, Behrendt C, Bergmann B and Walter RD (2007). Conformationally Restrained Aromatic Analogues of Fosmidomycin and FR900098. *Arch Pharm (Weinheim)* 340 (7): 339-44.
- Lackner P, Burger C, Pfaller K, Heussler V, Helbok R, Morandell M, Broessner G, Tannich E, Schmutzhard E and Beer R (2007). Apoptosis in experimental cerebral malaria: spatial profile of cleaved caspase-3 and ultrastructural alterations in different disease stages. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33 (5): 560-71.
- Lepenies B, Gaworski I, Tartz S, Langhorne J, Fleischer B and Jacobs T (2007). CTLA-4 blockade differentially influences the outcome of non-lethal and lethal *Plasmodium yoelii* infections. *Microbes Infect* 9 (6): 687-94.
- Lepenies B, Pfeffer K, Hurchla MA, Murphy TL, Murphy KM, Oetzel J, Fleischer B and Jacobs T (2007). Ligation of B and T lymphocyte attenuator prevents the genesis of experimental cerebral malaria. *J Immunol* 179 (6): 4093-100.
- Ludwig RJ, Henke U, Wolter M, Walker SL, Brandt C, Wichelhaus TA, Kramme S, Lockwood DN and Kaufmann R (2007). Persistence of peri-neural granulomas after successful treatment of leprosy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 21 (10): 1414-6.
- Luna LK, Panning M, Grywna K, Pfefferle S and Drosten C (2007). Spectrum of viruses and atypical bacteria in intercontinental air travelers with symptoms of acute respiratory infection. *J Infect Dis* 195 (5): 675-9.
- Maggiorella MT, Sernicola L, Crostarosa F, Belli R, Pavone-Cossut MR, Macchia I, Farcomeni S, Tenner-Racz K, Racz P, Ensoli B and Titti F (2007). Multiprotein genetic vaccine in the SIV-Macaca animal model: a promising approach to generate sterilizing immunity to HIV infection. *J Med Primatol* 36 (4-5): 180-94.
- Mansiangi P, Kiyombo G, Mulumba P, Josens G and Krueger A (2007). Molecular systematics of *Simulium squamosum*, the vector in the Kinsuka onchocerciasis focus (Kinshasa, Democratic Republic of Congo). *Ann Trop Med Parasitol* 101 (3): 275-9.

- Mattner F, Henke-Gendo C, Martens A, Drosten C, Schulz TF, Heim A, Suerbaum S, Kuhn S, Bruderek J, Gastmeier P and Strueber M (2007). Risk of rabies infection and adverse effects of postexposure prophylaxis in healthcare workers and other patient contacts exposed to a rabies virus-infected lung transplant recipient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 28 (5): 513-8.
- May J, Evans JA, Timmann C, Ehmen C, Busch W, Thye T, Agbenyega T and Horstmann RD (2007). Hemoglobin variants and disease manifestations in severe falciparum malaria. *JAMA* 297 (20): 2220-6.
- Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Manuelli V, Jean-Pierre P, Lopez P, Shet A, Low A, Mohri H, Boden D, Racz P and Markowitz M (2007). Mechanisms of Gastrointestinal CD4+ T Cell Depletion During Acute and Early HIV-1 Infection. *J Virol* 81 (2): 599-612.
- Mehandru S, Vcelar B, Wrin T, Stiegler G, Joos B, Mohri H, Boden D, Galovich J, Tenner-Racz K, Racz P, Carrington M, Petropoulos C, Katinger H and Markowitz M (2007). Adjunctive passive immunotherapy in HIV-1-infected individuals treated with antiviral therapy during acute/early infection. *J Virol* 81 (20): 11016-31.
- Mockenhaupt FP, Reither K, Zanger P, Roepcke F, Danquah I, Saad E, Ziniel P, Dzisi SY, Frempong M, Agana-Nsiire P, Amoo-Sakyi F, Otchwemah R, Cramer JP, Anemana SD, Dietz E and Bienzle U (2007). Intermittent preventive treatment in infants as a means of malaria control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in northern Ghana. *Antimicrob Agents Chemother* 51 (9): 3273-81.
- Mueller S, Geffers R and Guenther S (2007). Analysis of gene expression in Lassa virus-infected HuH-7 cells. *J Gen Virol* 88 (Pt 5): 1568-75.
- Mueller S and Guenther S (2007). Broad-spectrum antiviral activity of siRNA targeting the conserved RNA termini of Lassa virus. *Antimicrob Agents Chemother* 51 (6): 2215-8.
- Mueller S, Moller P, Bick MJ, Wurr S, Becker S, Gunther S and Kummerer BM (2007). Inhibition of filovirus replication by the zinc finger antiviral protein. *J Virol* 81 (5): 2391-400.
- Panning M, Kramme S, Petersen N and Drosten C (2007). High throughput screening for spores and vegetative forms of pathogenic *B. anthracis* by an internally controlled real-time PCR assay with automated DNA preparation. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 196 (1): 41-50.
- Panning M, Laue T, Olschlager S, Eickmann M, Becker S, Raith S, Courbot MC, Nilsson M, Gopal R, Lundkvist A, Caro A, Brown D, Meyer H, Lloyd G, Kummerer BM, Gunther S and Drosten C (2007). Diagnostic reverse-transcription polymerase chain reaction kit for filoviruses based on the strain collections of all European biosafety level 4 laboratories. *J Infect Dis* 196 Suppl 2 S199-204.
- Papa A, Drosten C, Bino S, Papadimitriou E, Panning M, Velo E, Kota M, Harxhi A and Antoniadis A (2007). Viral load and Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis* 13 (5): 805-6.
- Papa A, Papadimitriou E, Luna LK, Al Masri M, Souliou E, Eboriadou M, Antoniadis A and Drosten C (2007). Coronaviruses in children, Greece. *Emerg Infect Dis* 13 (6): 947-9.
- Petter M, Haeggstrom M, Khattab A, Fernandez V, Klinkert MQ and Wahlgren M (2007). Variant proteins of the *Plasmodium falciparum* RIFIN family show distinct subcellular localization and developmental expression patterns. *Mol Biochem Parasitol* 156 (1): 51-61.
- Redecke L, Bergen MV, Clos J, Konarev PV, Svergun DI, Fittschen UE, Broekaert JA, Bruns O, Georgieva D, Mandelkow E, Genov N and Betzel C (2007). Structural characterization of beta-sheeted oligomers formed on the pathway of oxidative prion protein aggregation in vitro. *J Struct Biol* 157 (2): 308-20.
- Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, Romi R, Finarelli AC, Panning M, Cordioli P, Fortuna C, Boros S, Magurano F, Silvi G, Angelini P, Dottori M, Ciufolini MG, Majori GC and Cassone A (2007). Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *Lancet* 370 (9602): 1840-6.
- Schilling S, Emmerich P, Klempa B, Auste B, Schnaith E, Schmitz H, Kruger DH, Gunther S and Meisel H (2007). Hantavirus outbreak in Germany: Limitations of routine serological diagnostics and clustering of virus sequences of human and rodent origin. *J Clin Microbiol*: 45 (9): 3008-14.
- Schmiedel S and Kramme S (2007). Cluster of trichinellosis cases in Germany, imported from Poland, June 2007. *Euro Surveill* 12 (7): E070719.4.
- Schmiedel S, Panning M, Lohse A, Kreyman KG, Gerloff C, Burchard G and Drosten C (2007). Case report on fatal human rabies infection in Hamburg, Germany, March 2007. *Euro Surveill* 12 (5): E070531 5.
- Schreiber N, Khattab A, Petter M, Marks F, Adjei S, Kobbe R, May J and Klinkert MQ (2007). Expression of *Plasmodium falciparum* 3D7 STEVOR proteins for evaluation of antibody responses following malaria infections in naive infants. *Parasitology* 135 (2): 155-67.

- Schreiber N, Kobbe R, Adjei S, Adjei O, Klinkert MQ and May J (2007). Immune responses after single-dose sulphadoxine-pyrimethamine indicate underestimation of protective efficacy of intermittent preventive treatment in infants. *Trop Med Int Health* 12 (10): 1157-63.
- Siegmund V, Adjei O, Nitschke J, Thompson W, Klutse E, Herbinger KH, Thompson R, van Vloten F, Racz P, Fleischer B, Loescher T and Bretzel G (2007). Dry reagent-based polymerase chain reaction compared with other laboratory methods available for the diagnosis of Buruli ulcer disease. *Clin Infect Dis* 45 (1): 68-75.
- Spielmann T and Gilberger TW (2007). [New therapeutic approaches for malaria: molecular aspects of erythrocyte invasion]. *Dtsch Med Wochenschr* 132 (45): 2383-6.
- Stahl-Hennig C, Eisenblätter M, Franz M, Stoiber H, Tenner-Racz K, Suh YS, Jasny E, Falkensammer B, Ugucchioni M, Georgsson G, Baroni C, Dierich MP, Lifson JD, Steinman RM, Uberla K, Racz P and Ignatius R (2007). A single vaccination with attenuated SIVmac 239 via the tonsillar route confers partial protection against challenge with SIVmac 251 at a distant mucosal site, the rectum. *Front Biosci* 12 2107-23.
- Stahl-Hennig C, Kuate S, Franz M, Suh YS, Stoiber H, Saueremann U, Tenner-Racz K, Norley S, Park KS, Sung YC, Steinman R, Racz P and Uberla K (2007). Atrumatic Oral Spray Immunization with Replication-Deficient Viral Vector Vaccines. *J Virol* 81 (23): 13180-90.
- Sturm A and Heussler V (2007). Live and let die: manipulation of host hepatocytes by exoerythrocytic *Plasmodium* parasites. *Med Microbiol Immunol* 196 (3): 127-33.
- Taubitz W, Cramer JP, Kapaun A, Pfeffer M, Drosten C, Dobler G, Burchard GD and Löscher T (2007). Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin Infect Dis* 45 (1): e1-4.
- Tillack M, Biller L, Irmer H, Freitas M, Gomes MA, Tannich E and Bruchhaus I (2007). The *Entamoeba histolytica* genome: primary structure and expression of proteolytic enzymes. *BMC Genomics* 8 (1): 170.
- Timmann C, Evans JA, König IR, Kleensang A, Ruschendorf F, Lenzen J, Sievertsen J, Becker C, Enuameh Y, Kwakye KO, Opoku E, Browne EN, Ziegler A, Nürnberg P and Horstmann RD (2007). Genome-Wide Linkage Analysis of Malaria Infection Intensity and Mild Disease. *PLoS Genet* 3 (3): e48.
- Vieth S, Drosten C, Lenz O, Vincent M, Omilabu S, Hass M, Becker-Ziaja B, Ter Meulen J, Nichol ST, Schmitz H and Gunther S (2007). RT-PCR assay for detection of Lassa virus and related Old World arenaviruses targeting the L gene. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101 (12): 1253-64.
- Wahnschaffe U, Ignatius R, Loddenkemper C, Liesenfeld O, Muehlen M, Jelinek T, Burchard GD, Weinke T, Harms G, Stein H, Zeitz M, Ullrich R and Schneider T (2007). Diagnostic value of endoscopy for the diagnosis of giardiasis and other intestinal diseases in patients with persistent diarrhea from tropical or subtropical areas. *Scand J Gastroenterol* 42 (3): 391-6.
- Wichmann D, Schwarz RT, Ruppert V, Ehrhardt S, Cramer JP, Burchard GD, Maisch B and Debierre-Grocikiego F (2007). *Plasmodium falciparum* glycosylphosphatidylinositol induces limited apoptosis in liver and spleen mouse tissue. *Apoptosis* 12 (6): 1037-41.
- Wichmann O, Eggelte TA, Gellert S, Osman ME, Mylius F, Ehrhardt S, Anemana SD, Bienzle U and Mockenhaupt FP (2007). High residual chloroquine blood levels in African children with severe malaria seeking health-care. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 101 (7): 637-42.
- Wiese M (2007). *Leishmania* MAP kinases - Familiar proteins in an unusual context. *Int J Parasitol* 37 (10): 1053-62.
- Wolfel R, Paweska JT, Petersen N, Grobbelaar AA, Leman PA, Hewson R, Georges-Courbot MC, Papa A, Gunther S and Drosten C (2007). Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients. *Emerg Infect Dis* 13 (7): 1097-100.

Other publications

- Burchard GD (2007). Lepra in Deutschland - Hinweise für Ärzte. *Epidemiol Bull* (4): 33-4.
- Burchard GD and Ehrhardt S (2007). Langzeit-Malariaprophylaxe. *Arzneiverordnung in der Praxis* 34 (3): 69-71.
- Henning K, Kilwinski J, Hotzel H and Panning M (2007). Nachweis des Q-Fieber-Erregers *Coxiella burnetii* in Milch. *J Verbr Lebensm* 2: 228-9.
- Kobbe R, Meyer CG and May J (2007). Chloroquine-resistant malaria in Malawi. *N Engl J Med* 356 (8): 868; author reply 69.
- Kramme S (2007). Tropenkrankheiten: Entlarven Sie die Erreger. *Der Kassenarzt*.
- Rennenberg A (2007). New insights into the survival strategies of the malaria parasite *Plasmodium*. *Futura (Boehringer Ingelheim Fonds)* 22: 99.

Chronicle Bernhard Nocht Institute

Chronik des Bernhard-Nocht-Instituts

2006-2007



2006

01. Januar 2006

Die Klinische Abteilung des BNI wird Teil des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE). Die Ambulanz wird weiterhin am BNI in der Bernhard-Nocht-Straße betrieben. Die stationäre Versorgung wird in die Medizinische Klinik I des UKE auf dem Campus Martinistraße verlegt.

16. Januar 2006

Kuratoriumssitzung.

17. und 18. Februar 2006

6. Tag der Reisegesundheit
Ärztliche Fortbildungsveranstaltung.

23. bis 24. Februar 2006

„Genomic inventory, forensic markers and assessment of potential therapeutic and vaccine targets for viruses relevant in biological crime and terrorism“ (RiViGene): Jahrestreffen des RiViGene Konsortiums am BNI (gefördert durch die Europäische Union)

11. März 2006

Dr. Helmut Jäger erhält auf der Internationalen Tourismusbörse in Berlin den „Preis für besondere Verdienste um den Tourismus“ von der Vereinigung Deutscher Reisejournalisten (VDRJ). Gewürdigt wird damit die Arbeit des Reisemedizinischen Zentrums, das aktuelle Daten über Reiseziele aufbereitet, über Risiken informiert und Touristen individuell berät.

Dr. Helmut Jäger



March 11th, 2006

Dr. Helmut Jäger receives the „Award for Special Merits in Tourism“ of the Society of Travel Journalists at the travel trade show ITB in Berlin. The Society recognizes the work of the BNI Centre for Travel Advice, which offers country information relevant for travellers and individual consultancy services.

Dr. Helmut Jäger

21. März 2006

„Globale Infektionen: Wie gefährlich ist die Vogelgrippe?“
Informationsveranstaltung der Handelskammer Hamburg mit Unterstützung des Bernhard-Nocht-Instituts.

24. März 2006

„Mykosen und Mykobakteriosen - in den Tropen und zu Hause“
Symposium für Tropendermatologie und Reisemedizin (s. auch Seite 152).

3. April bis 30. Juni 2006

Diplomkursus Tropenmedizin (s. auch Seiten 132 ff.).

January 1st, 2006

The Clinical Department of BNI becomes part of the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE). The out-patient department stays in the BNI building, the in-patients are treated at the UKE campus.

January 16th, 2006

Meeting of the Board of Trustees.

February 17th and 18th, 2006

6th Day of Travel Health
Full-day seminar for physicians.

February 23rd to 24th, 2006

„Genomic inventory, forensic markers and assessment of potential therapeutic and vaccine targets for viruses relevant in biological crime and terrorism“ (RiViGene): Annual meeting of the RiViGene consortium at BNI (funded by the European Union).

March 21st, 2006

„Global Infections: How dangerous is avian flu?“
Panel discussion of the Hamburg Chamber of Commerce supported by the BNI.

March 24th, 2006

„Mycoses and Mycobacterioses in the tropics and at home“
Symposium on Dermatology in the Tropics (see page 152).

April 3rd to June 30th, 2006

Diploma Course on Tropical Medicine for physicians (see also page 132 et sqq.).

27. April 2006

Girls' Day im Tropeninstitut. Vierzig Jugendliche zwischen 10 und 15 Jahren informieren sich über die Arbeit der Parasitologin Dr. Henriette Irmer.

22. Mai 2006

Akademischen Feierstunde anlässlich der Eröffnung des Fachbereichs Tropenmedizin des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg am Bernhard-Nocht-Institut.

30. Mai 2006

Delegation von Parlamentariern der Republik Liberia zu Gast im BNI.

12. Juni 2006

Besuch der zweiten Bürgermeisterin und Senatorin für Soziales, Gesundheit, Familie und Verbraucherschutz, Frau Birgit Schnieber-Jastram im BNI.

Besuch der Zweiten Bürgermeisterin im BNI, von links nach rechts: Prof. Bernhard Fleischer, Senatsdirektor Norbert Lettau, Zweite

Bürgermeisterin Birgit Schnieber-Jastram, Udo Gawenda (Kaufmännischer Geschäftsführer BNI), Dr. Thomas Harbaum (Leiter Fachbereich Tropenmedizin des Bundeswehrkrankenhauses Hamburg am BNI).

Foto: Klaus Jürries, BNI.

19. Juni 2006

Ordentliche Mitgliederversammlung der Vereinigung der Freunde des Hamburger Tropeninstituts e.V. Dr. rer. nat. Florian Marks (Arbeitsgruppe Infektions-epidemiologie von PD Dr. Jürgen May) erhält den Doktorandenpreis 2006 für die Dissertation mit dem Titel „Resistenzentwicklung bei Intermittierender präventiver Malariaebehandlung“.

Der Pharmazeut Dr. Florian Marks entwickelte in seiner preisgekrönten Doktorarbeit eine Methode, um Resistenzen des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* gegen das Medikament Sulfadoxin/Pyrimethamin nachzuweisen und untersuchte die Dynamik ihrer Entstehung.

Foto: privat.



April 27th, 2006

Girls' Day.

May 22nd, 2006

Academic ceremony and official opening of the Tropical Medicine Division of the German Armed Forces Hospital Hamburg at the Bernhard Nocht Institute.

May 30th, 2006

BNI receives a delegation of the Liberian Parliament.

June 12th, 2006

Birgit Schnieber-Jastram, Deputy Mayor and Senator for Social Affairs, Family, Health and Consumer Protection, pays a visit to the Bernhard Nocht Institute.

Visit of Deputy Mayor Birgit Schnieber-Jastram, from left to right: Prof. Bernhard Fleischer, Senatsdirektor

Norbert Lettau, Birgit Schnieber-Jastram, Udo Gawenda (Financial Manager BNI), Dr. Thomas Harbaum (Head of Tropical Medicine Unit, German Armed Forces Hospital Hamburg).

Photo: Klaus Jürries, BNI.

June 19th, 2006

Annual Meeting of the „Society of Friends of the Tropical Institute“. The Society's best thesis award goes to Dr. rer. nat. Florian Marks (Research Group May, Infectious Disease Epidemiology) for his thesis „Development of resistance in intermittent preventive malaria treatment“.



Pharmacist Dr. Florian Marks received the best thesis award 2006 for studies on the parasitological rebound effect and emergence of pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum* after single-dose sulfadoxine-pyrimethamine treatment.

Photo: privat.

22. Juni 2006

Großes Sportfest mit über 80 Aktiven. Teams des Tropeninstituts, des Tropenkurs und befreundeter Institutionen messen sich auf dem Gelände des Norderstedter Sportvereins in Beachvolleyball und Fußball.

29. Juni 2006

Feier des traditionellen Richtfests für den Erweiterungsbau.



Der fast fertige Rohbau im Juli 2006.

Foto: Paul Kämpfer, BNI.

27. Juli 2006

Besuch des Kommandeurs des Sanitätsführungs-kommandos der Bundeswehr, Generaloberstabsarzt Bick.

30. August 2006

Besuch der Bundestagsabgeordneten Ilse Aigner (Vorsitzende der Arbeitsgruppe für Bildung und Forschung des CDU/CSU Bundestagsfraktion). Besuch des Fachausschusses für Bildung und Wissenschaft der FDP-Fraktion der Hamburgischen Bürgerschaft.

18.-30. September 2006

Sino-German Summer School „New and old emerging viral infections“ in Shanghai, veranstaltet vom Institut Pasteur Shanghai in Kooperation mit BNI, Heinrich-Pette-Institut und Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

27. September 2006

Arbeitstreffen des Sorter-Stammtisch Norddeutschland am BNI
(Informationsaustausch der Durchflusszytometrie-Anwender, s. Seite 153).

09. Oktober 2006

Körper Forum „Wissenschaftsstandort Hamburg: Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin“
Vortrag und Gespräch mit Professor Bernhard Fleischer, Direktor BNI.

04. Dezember 2006

Informationsbesuch Amanda Ozin, Scientific Advice Unit des Europäischen Zentrums für Seuchenschutz (ECDC).

June 22nd, 2006

Sports meeting of BNI, Tropical Medicine Course and friends. 80 athletes compete in football and beach volleyball.

June 29th, 2006

Topping out ceremony for the BNI extension building.

The extension building in July 2006.

Photo: Paul Kämpfer, BNI.

July 27th, 2006

The General of the Medical Corps Bick visits the Tropical Medicine Division of the German Armed Forces Hospital Hamburg at the Bernhard Nocht Institute.

August 30th, 2006

Ilse Aigner, Member of the German Parliament and Chair of the Working Group for Education and Research of the CDU/CSU parliamentary party, pays a visit to BNI to get information on current work and activities of the institute.

BNI receives the Committee on Education and Research of the FDP parliamentary party in Hamburg.

September 18th to 30th, 2006

Sino-German Summer School „New and old emerging viral infections“ in Shanghai, organized by the Institut Pasteur Shanghai in cooperation with BNI, Heinrich Pette Institute and University Medical Centre Hamburg-Eppendorf.

September 27th, 2006

Meeting of the regular's table of flow cytometry users in Northern Germany (see page 153).

October 9th, 2006

Körper Forum „Science in Hamburg: Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine“
Presentation and discussion with Professor Bernhard Fleischer, Director BNI.

December 4th, 2006

Meeting with Amanda Ozin, Scientific Advice Unit of the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

06. Dezember 2006

„Forum Infektiologie“, Fortbildungsveranstaltung für Ärzte.

7. und 8. Dezember 2006

Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats und Beginn der Zwischenevaluierung (Audit) für das Forschungsprogramm des BNI.

15. Dezember 2006

Annika Rennenberg (AG Heussler) erhält den mit 400 Euro dotierten Preis für die beste Diplomarbeit des Sommersemesters 2006 im Studiengang Biochemie/ Molekularbiologie.

Der Preis wird vom Freundes- und Förderverein Chemie der Universität Hamburg verliehen.



Annika Rennenberg. Foto: privat.

December 6th, 2006

Forum Infectiology, seminar for physicians.

December 7th and 8th, 2006

Meeting of the Scientific Advisory Board and start of the audit of the institute's research programme.

December 15th, 2006

Annika Rennenberg (Research Group Heussler) receives an award for the best diploma thesis in the summer term of 2006 (degree course on biochemistry/molecular biology). The 400 Euro award is donated by the „Freundes- und Förderverein Chemie“ of the University of Hamburg.

Annika Rennenberg. Foto: privat.

Dezember 2006

Nach 18 Jahren am BNI verabschiedet sich Karin Stoffregen, Direktoratssekretärin und allseits beliebte Schaltzentrale des Instituts, in den Ruhestand.

December 2006

BNI bids farewell to the Director's assistant Karin Stoffregen, who after 18 years of valuable support celebrates her retirement.



Karin Stoffregen. Foto: BNI.

Karin Stoffregen. Foto: BNI.

2007

05. bis 16. Februar 2007

„Medizin in den Tropen“
Kurs für medizinisches Fachpersonal (s. auch Seite 138).

05. Februar 2007

Napoleon Mariona, Gesandter der Botschaft von El Salvador, Berlin, zu Gast im BNI.

12. Februar 2007

Kuratoriumssitzung.

16. und 17. Februar 2007

7. Tag der Reisegesundheit
Ärztliche Fortbildungsveranstaltung.

21. Februar 2007

Das BNI schließt einen Kooperationsvertrag mit dem medizinischen Dienstleistungsunternehmen MD Medicus (Ludwigshafen) zum Betrieb des Reisemedizinischen Zentrums.

26. Februar 2007

Prof. D. O.O. Dipeolu, Direktor des Instituts für Tropenmedizin der Amerikanischen Universität Antigua, zu Gast im Institut.

02. April bis 29. Juni 2007

Diplomkursus Tropenmedizin (s. auch Seiten 134 ff.).

24. April 2007

Besuch einer Delegation des Scientific Centre for Antiinfectious Drugs, Almaty, Kasachstan.

25. April 2007

100. Sitzung des Arbeitskreises der Küstenländer für Schiffshygiene am BNI.

February 5th to 16th, 2007

Course on tropical medicine for medical professionals.

February 5th, 2007

Napoleon Mariona from the Embassy of El Salvador at Berlin pays a visit to BNI.

February 12th, 2007

Meeting of the Board of Trustees.

February 16th and 17th, 2007

7th Day of Travel Health
Full-day seminar for physicians.

February 21st, 2007

BNI closes a cooperation contract with the medical service provider MD Medicus GmbH (Ludwigshafen) for the operation of the Centre for Travel Advice (online and telephone services).

February 26th, 2007

Prof. D. O.O. Dipeolu, Director of the Center for Tropical Diseases and International Travels, American University of Antigua Medical College, pays a visit BNI.

April 2nd to June 29th, 2007

Diploma Course on Tropical Medicine for physicians (see also pages 134 et sqq.).

April 24th, 2007

A delegation of the Scientific Centre for Antiinfectious Drugs, Almaty, Kazakhstan, visits BNI.

April 25th, 2007

100. Meeting of the Working Group for Ship Sanitation of the Coastal States at BNI.

Girls' Day im
Tropeninstitut
zum Thema
Virologie. am
26. April 2007



Girls' Day on April,
26th, 2007

7. Juni 2007

„Fourth European Conference on Research Infrastructures“ in Hamburg. Das BNI ist als eine von fünf europäisch geförderten Forschungsinfrastrukturen der Stadt Exkursionsort für die Teilnehmer.

June 7th, 2007

„European Conference on Research Infrastructures“. BNI is one of five EU-funded research infrastructures chosen as excursion sites for the participants.

09. Juni 2007

2. Hamburger Nacht des Wissens: 1 700 Bürgerinnen und Bürger werfen einen Blick hinter die Kulissen des Tropeninstituts. Mehr als 60 freiwillige Helferinnen und Helfer aus dem BNI sorgen für ein abwechslungsreiches Programm und die Sicherheit der Besucherinnen und Besucher.



June 9th, 2007

2nd Night of Science in Hamburg: 1.700 citizens visit BNI and explore the extensive scientific programme organized by more than 60 BNI volunteers.

15. Juni 2007

Labormeeing, Arbeitskreis für Elektronenmikroskopische Erregerdiagnostik (EMED, s. auch Seite 154).

June 15th, 2007

Laboratory meeting, Working Group for Electron Microscopy Diagnostics (EMED, see also page 154).

21. Juni 2006

Jährliches Sportfest des BNI. Fast 90 Aktive aus Institut, Tropenkurs und verbundenen Dienstleistern treten in den Disziplinen Fußball und Beachvolleyball gegeneinander an.

June 21st, 2007

Sports meeting of BNI, Tropical Medicine Course and friends. 80 athletes compete in football and beach volleyball.

29. Juni 2006

Dreharbeiten des thailändischen Fernsehens für einen Dokumentarfilm anlässlich des 80. Geburtstages von König Bhumibol Adulyadej. Das thailändische Königspaar hatte in den 1960er Jahren bei einer Deutschlandreise das BNI besucht.

June 29th, 2007

Film shooting of a Thai TV station for a documentary on the occasion of the 80th birthday of King Bhumibol Adulyadej. The royal couple had visited BNI when travelling Germany in the 1960s.

04. Juli 2007

Ordentliche Mitgliederversammlung der Vereinigung der Freunde des Hamburger Tropeninstituts e.V. Dr. med. Simon Vieth (Abteilung für Virologie) erhält den Doktorandenpreis 2007 für die Dissertation mit dem Titel „Sequenzanalyse der L-RNA von Lassa virus und Aufbau moderner Nachweissysteme für hochpathogene Arenaviren“.

Juli 4th, 2007

Annual Meeting of the „Society of Friends of the Tropical Institute“. The Society’s best thesis award goes to Dr. med. Simon Vieth (Department of Virology) for his thesis „Sequence analysis of Lassa virus L-RNA and development of a modern detection system for highly pathogenic arenaviruses“.



Dr. Günter Bechtler, Vorsitzender der Vereinigung der Freunde des Tropeninstituts Hamburg e.V., gratuliert Dr. Simon Vieth zum Doktorandenpreis und übereicht die Urkunde. Foto: Barbara Ebert

Dr. Günter Bechtler, Chairman of the Society of Friends of the Tropical Institute Hamburg congratulates Dr. Simon Vieth, who just received the Best Thesis Award 2007. Photo: Barbara Ebert.

10. Juli 2007

Privatdozent Dr. Volker Heussler, Malariaforscher erhält den Wissenschaftspreis der GlaxoSmith-Kline Stiftung für die Aufklärung des letzten unbekanntesten Schritts im Lebenszyklus des Malaria-Parasiten *Plasmodium*.

PD Dr. Volker Heussler.
Foto: Klaus Jürries.



Juli 10th, 2007

Privatdozent Dr. Volker Heussler, Malaria researcher, receives the Science Award of the GlaxoSmith-Kline foundation for the discovery the last unknown step in the malaria cycle.

PD Dr. Volker Heussler.
Foto: Klaus Jürries.

10. Juli 2007

Exkursion der Arbeitsgruppe „Biological Arms Control“, Carl Friedrich von Weizsäcker Zentrum für Friedensforschung, Hamburg.

16. Juli 2007

Besuch von Professor Panesso, wissenschaftlicher Direktor der Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellin, Kolumbien.

19. September 2007

Jahrestagung Arbeitskreis Presse der Leibniz-Gemeinschaft am BNI.

16. bis 19. September 2007

Schülerkongress der GBM in Hamburg: „Faszination Biowissenschaften: Neues aus Biochemie, Biologie, Biomedizin und Biotechnologie.“ Das BNI beteiligt sich mit Vortrag und einer Exkursion ins Tropeninstitut.

06. Oktober 2007

Besuch der Dänischen Gesellschaft für Reise-medicin im BNI.

11. Oktober 2007

Jubiläumsfeier in Kumasi, Ghana, anlässlich des 10jährigen Bestehens des Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR, s. auch Seiten 189, 191).

24. Oktober 2007

GIGA Forum: „Der Kampf gegen Infektionskrankheiten in Entwicklungsländern zwischen medizinischer Forschung und globaler Gesundheitspolitik“.
Podiumsdiskussion des German Institute for Global Area Studies (GIGA) Hamburg in Zusammenarbeit mit dem BNI.

26. Oktober 2007

5. Sitzung der projektbegleitenden Arbeitsgruppe „Pilotprojekt B-Task Force Hamburg“ im BNI.

Juli 10th, 2007

Excursion of the Biological Arms Control Group, Carl Friedrich von Weizsäcker Centre for Science and Peace Research, Hamburg.

Juli 16th, 2007

Visit of Professor Panesso, Scientific Director of the Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellin, Columbia.

September 19th, 2007

Annual Meeting of the Working Group for Public Relations of the Leibniz Association at BNI.

September 16th to 19th, 2007

Student congress of the German Society for Biochemistry and Molecular Biology in Hamburg. BNI contributes a laboratory excursion and a malaria lecture to the programme.

October 6th, 2007

The Danish Society of Travel Medicine pay a visit to BNI.

October 11th, 2007

The Kumasi Centre for Collaborative Research (KCCR) celebrates its 10th anniversary (see also pages 189, 191).

October 24th, 2007

GIGA Forum: „The combat against infectious diseases in developing countries between medical research and global health politics.“
Panel discussion of the German Institute for Global Area Studies (GIGA) Hamburg in cooperation with BNI.

October 26th, 2007

5. Meeting of the Working Group „Pilot project B-Task Force Hamburg“ at BNI.

27. Oktober 2007

Praxisseminar „Parasiten im Blut - Schwerpunkt Malaria“ für MTA der Fachrichtungen Laboratoriumsmedizin.

28. Oktober 2008

Journalisten-Exkursion der Tagung „WissensWerte – Bremer Forum für Wissenschaftsjournalismus“.

29. Oktober 2007

Das 10jährige Bestehen des Staatsvertrages zwischen der Freien und Hansestadt Hamburg und der Republik Ghana, Grundlage für die Gründung des KCCR, wird mit einem Senatsempfang im Hamburger Rathaus begangen.

Beim Senatsempfang im historischen Kaisersaal des Rathauses trifft althamburgisches Flair auf ghanaische Lebensart. Für die musikalische Untermalung sorgt die Gruppe Adikanfo aus Berlin.
Foto: Klaus Jürries, BNI.



Old Hamburg flair meets Ghanaian spirit in the historic Kaisersaal in the Hamburg town hall, where the senate reception in honour of KCCR is held. Musicians of the group Adikanfo, Berlin entertain the guests.
Photo: Klaus Jürries, BNI.

Ken Kanda, Gesandter der Botschaft der Republik Ghana in Berlin, spricht zum 10jährigen Bestehen des Staatsvertrages zwischen Hamburg und Ghana.
Foto: Klaus Jürries, BNI.



Ken Kanda represented the Embassy of Ghana, Berlin at the 10th anniversary of the state contract between Hamburg and Ghana.
Photo: Klaus Jürries, BNI.

29. Oktober 2007

Die norddeutschen SPD-Abgeordneten im Europa-Parlament informieren sich im BNI über aktuelle Arbeiten und EU-Aktivitäten des Instituts.

October 29th, 2007

North German Members of the European Parliament (Social Democratic Party) visit BNI to get informed on current work and EU activities of the institute.

04. November 2007

150. Geburtstag des
Institutsgründers und
Tropenmediziners
Bernhard Nocht.



Blumengruß des Tropeninstituts für Bernhard
Nocht (1857-1945) auf dem Althamburgischen
Gedächtnisfriedhof in Ohlsdorf, wo eine
Grabplatte an den Tropenmediziner erinnert.
Foto: Elke Wrage, BNI.



Floral tribute to the
institute's founder on the
Old Hamburg Memorial
Cemetery, where a
plate commemorates
Bernhard Nocht (1857-
1945).

Photo: Elke Wrage, BNI.

November 4th, 2007

150. birthday of the institute's founder Bernhard Nocht.

29. und 30. November 2007

Sitzung des Wissenschaftlichen Beirats und Ab-
schluss des Instituts-Audits.

November 29th and 30th, 2007

Meeting of the Scientific Advisory Board and finaliza-
tion of the institute audit.

5. Dezember 2007

„Forum Infektiologie“, Fortbildungsveranstaltung für
Ärzte.

December 5th, 2007

Infectiology Forum, seminar for physicians.

13. Dezember 2007

Die Hamburgische Bürgerschaft verabschiedet das
„Gesetz über die Errichtung der Stiftung Bernhard-
Nocht-Institut für Tropenmedizin“ (BNI-Gesetz).

December 13th, 2007

Hamburg Parliament passes the law establishing BNI
as a foundation under public law (effective January 1st,
2008).

14. Dezember 2007

Dr. Susanne Tartz erhält den Medac Promotions-
preis für Immunologie des Freundes- und Förder-
kreis des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf.

December 14th, 2007

Dr. Susanne Tartz receives the Medac Thesis Award
for Immunology, donated by the Friends of the Univer-
sity Medical Centre Hamburg-Eppendorf.

14. Dezember 2007

Das Kuratorium ernennt den Stiftungsvorstand,
bestehend aus Prof. Horstmann (Vorsitz),
Prof. Fleischer (stellv. Vorsitz), Prof. Tannich und
dem Kaufmännischen Geschäftsführer Udo Gawen-
da.

December 14th, 2007

The Board of Trustees appoints the Board of Direc-
tors of the foundation: Prof. Horstmann (Chair), Prof.
Fleischer (Vice Chair), Prof. Tannich and Financial
Administrator Udo Gawenda.



Kuratorium und Vorstand des BNI am 14. Dezember 2007
(von links nach rechts): N. Lettau, H. Fangohr, H.W. Seiler,
H. Esser, L. Schaade, P. Lange, D. Wersich, B. Fleischer,
E. Tannich, R. Horstmann und U. Gawenda.

Foto: Klaus Jürries, BNI.

Board of Trustees and Board of Directors on December 14th,
2007 (left to right): N. Lettau, H. Fangohr, H.W. Seiler, H.
Esser, L. Schaade, P. Lange, D. Wersich, B. Fleischer,
E. Tannich, R. Horstmann and U. Gawenda.

Photo: Klaus Jürries, BNI.



**Senatsempfang
aus Anlass des 10. Jahrestages der Unterzeichnung des
Staatsvertrages über die Gründung des Kumasi Centre for
Collaborative Research in Tropical Medicine (KCCR)**

**am Montag, dem 29. Oktober 2007
im Kaisersaal, Rathaus**

Programm

Reinhard Stuth

Staatsrat der Senatskanzlei, Bevollmächtigter beim Bund, der
Europäischen Union und für Auswärtige Angelegenheiten

Ken Kanda

Gesandter der Botschaft der Republik Ghana in Berlin

Prof. Dr. Bernhard Fleischer

Direktor des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin

Musik von „Adikanfo“

Anschließend bitten wir zum Empfang

Impressum

Herausgeber

Bernhard Fleischer

Redaktion

Barbara Ebert

Bildbearbeitung

Klaus Jürries

Druck

Druckerei Bargsted & Ruhland GmbH, Norderstedt

ISSN 1616-4504

Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin

Stiftung öffentlichen Rechts

Bernhard-Nocht-Str. 74

20359 Hamburg

Tel. ++49-40-42818-0

Fax ++49-40-42818-400

E-mail: bni@bni-hamburg.de

URL: www.bni-hamburg.de

Bilder Seiten 4, 5, 7, 23, 103, 105, 107, 109, 113, 117, 122, 123,
125, 132, 134, 138, 139, 145, 151, 157, 169, 181-190

K. Jürries, J. Clos, M. Väisanen, U. Gawenda

P. Kämpfer, B. Ebert

©BNI 2008



BERNHARD-NOCHT-INSTITUT
FÜR TROPENMEDIZIN